

GUÍA BÁSICA EN NEUROCIENCIAS

Editor RODRIGO RAMOS-ZÚÑIGA

2.^a edición

booksmedicos.org



Guía básica en neurociencias

Segunda edición

Guía básica en neurociencias

Segunda edición

Editor
Rodrigo Ramos-Zúñiga

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto



ELSEVIER



ELSEVIER

© 2014 Elsevier España, S.L.

Travessera de Gràcia, 17-21. 08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopie un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación y almacenaje de información.

ISBN edición impresa: 978-84-9022-578-3

ISBN edición electrónica: 978-84-9022-767-1

Depósito legal edición impresa: B. 8.033-2014

Depósito legal edición electrónica: B. 8.034-2014

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar las dosis recomendadas, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicados para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El Editor

Prólogo a la segunda edición

El cerebro es un mundo que consta de numerosos continentes inexplorados y grandes extensiones de territorio desconocido.

Santiago Ramón y Cajal

El estudio de las neurociencias ha evolucionado y cambiado desde que, hace ya más de 100 años, se hicieran los descubrimientos que nos llevaron a una nueva era en el estudio del sistema nervioso y al otorgamiento del bien merecido premio nobel al ilustre Santiago Ramón y Cajal. Esta segunda edición de *Guía básica en neurociencias* es no nada más una obra introductoria y actualizada sobre el abordaje al estudio de las neurociencias dirigida a estudiantes de pregrado (licenciaturas) y de posgrado (maestrías, doctorados y residencias en neurología, neurocirugía y psiquiatría), sino también a nosotros como miembros de facultades en universidades en las cuales las neurociencias desempeñan un papel importante tanto en las disciplinas clínicas como en las de la ciencia básica. El título original fue determinado por consulta a los propios estudiantes y profesionales y obtenido por consenso, lo cual le concede la oportunidad de tener éxito entre los alumnos pues permite una introducción concreta, directa, con una metodología descriptiva práctica, un glosario básico de conceptos y presenta las neurociencias en un formato accesible. Esta segunda edición establece además correlaciones clínicas aplicables de al menos un ejemplo conceptual relacionado con la práctica profesional.

En esta segunda edición se han actualizado todos los capítulos básicos, además de contar con tres capítulos nuevos escritos por expertos internacionales («Barrera hematoencefálica», «Naturaleza de la mente consciente» y «Neurobiología de las adicciones»). El texto abarca desde los aspectos básicos —como la filogenia y la ontogenia del sistema nervioso, la neuroanatomía funcional, la señalización molecular neural y el examen clínico neurológico— hasta los grandes temas clásicos de las neurociencias —como la neurobiología del lenguaje, la cognición, las emociones, la neuropsicología diagnóstica y la rehabilitación, la psiconeuroendocrinología, los trastornos del neurodesarrollo, la investigación en neurociencias y las escalas aplicables a los estudios en neurociencias.

Presentar este libro es para mí un gran honor, ya que hoy tendrá un mayor impacto porque estará dirigido a lectores estudiosos de las neurociencias de países de habla hispana. Esta obra cuenta entre sus aciertos con lograr que el acceso a la información básica en neurociencias se convierta en un estímulo para adentrarse posteriormente en el estudio especializado que los estudiantes elijan en su futuro profesional. El primer contacto con las neurociencias es clave para engendrar la semilla de futuros investigadores, docentes y profesionales de áreas ligadas al estudio del sistema nervioso humano. Existe un mundo de las neurociencias todavía inexplorado, y la única forma de conectar esos continentes llenos de conocimiento consiste en formar

puentes que nos permitan comunicarnos. Este libro logra precisamente eso: la comunicación entre nosotros y el sueño de explorar el universo de nuestro cerebro.

Sinceramente,

Alfredo Quiñones-Hinojosa, MD, FAANS, FACS
Professor of Neurological Surgery, Oncology, Neuroscience
and Cellular and Molecular Medicine,
Johns Hopkins University
Baltimore, EE. UU.

El cerebro humano, resultado de alrededor de 500 millones de años de historia evolutiva natural, es el órgano más complejo que existe en el universo conocido. Contiene alrededor de 10^{11} neuronas y 10^{15} sinapsis que integran un sistema funcional capaz de regular la homeostasis orgánica y de crear una mente consciente que controla el comportamiento de modo inteligente.

La Neurociencia, una disciplina científica cada vez más relevante y atractiva, se encarga de estudiar la organización y el funcionamiento del cerebro y del conjunto del sistema nervioso con el fin de conocernos mejor a nosotros mismos y hacer posible el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurológicas y mentales. Es una ciencia interdisciplinar, atractiva y poderosa, capaz de explicar en profundidad por qué somos y por qué nos comportamos como lo hacemos, además de las causas de muchas enfermedades. Ello es posible porque, a partir del trabajo decimonónico de Santiago Ramón y Cajal, en el último y pasado siglo se ha producido un considerable desarrollo tecnológico, metodológico y conceptual que nos permite indagar científicamente en las profundidades del cerebro y la mente guiados por ideas consistentes sobre su naturaleza y sobre nuestra propia esencia y sus fundamentos.

El último avance lo han proporcionado las técnicas de neuroimagen funcional, capaces de revelar las partes del cerebro que se activan cuando trabajan nuestros sentidos, cuando aprendemos o recordamos, cuando

estamos motivados o emocionados, cuando nos movemos o cuando estamos conscientes. Nos permiten además estudiar las alteraciones anatómicas o funcionales del sistema nervioso que se relacionan con diferentes patologías neurológicas. Cual intrusión en nuestra intimidad subjetiva, esas técnicas desnudan de algún modo nuestro órgano supremo sin dañarlo y nos muestran su interioridad.

Pero de muy poco o nada nos servirían esas técnicas para entender la mente y la conducta humanas si no supiésemos antes que nada cómo funcionan y se organizan las neuronas, cómo han evolucionado, cómo se desarrollan en el cerebro, cómo las determinan e influyen los genes o las hormonas y cómo evoluciona el comportamiento que ellas mismas y el ambiente originan o condicionan. Un buen ejemplo lo tenemos en el reciente descubrimiento (Coufal NG et al.; *Nature* 2009, 5 de agosto) en el Salk Institute for Biological de la Jolla (California), de porciones móviles de ADN (retrotransposones) cerebral, similares a las también observadas en el sistema inmunitario, que podrían explicar la diversidad neuronal que hace única a cada persona.

Necesitamos conocer la biología molecular del cerebro, su organización anatómica y funcional y sus antecedentes ontogénicos y evolutivos para tener las claves que hacen posible las propiedades funcionales, sistémicas y emergentes del sistema nervioso humano. Necesitamos además buenas técnicas y procedimientos

de diagnóstico para poder evaluar y tratar las enfermedades del sistema nervioso en general y las neuropsicológicas en particular. Y nada mejor para ello que la *Guía básica en neurociencias* que el lector tiene ahora en sus manos y en la que encontrará los conocimientos actuales más relevantes de la disciplina. Se trata de un manual, coordinado por el experto cirujano Rodrigo Ramos, donde acreditados docentes e investigadores especializados han organizado y desarrollado el material científico necesario para alcanzar dicho

conocimiento. Su experiencia es garantía de la calidad del material que el alumno o persona interesada puede encontrar en un texto como el presente que, además de ser muy completo, tiene una organización didáctica y pedagógica que facilita el estudio y la comprensión de lo explicado.

Ignacio Morgado-Bernal
Catedrático de Psicobiología
Instituto de Neurociencia
Universidad Autónoma
de Barcelona, España

Introducción a la segunda edición

La sabiduría comienza en la sorpresa.

Sócrates

En la era de la sociedad del conocimiento y la información, los avances surgidos en el área de las neurociencias han tenido un papel preponderante. No solo como objeto de estudio para dilucidar uno de los complejos enigmas científicos del *Homo sapiens* y su estructura cerebral, sino también para entender cómo y por qué el ser humano, de forma individual y como parte de una sociedad, actúa de determinada manera.

Las neurociencias se han identificado con este proceso a partir de la necesidad de precisar con más claridad el vasto territorio, no totalmente explorado, que representa el encéfalo y todas sus funciones. Ahí reside la pertinencia de estudiar e investigar en neurociencia, interpretada como una entidad multidisciplinaria dedicada al estudio del sistema nervioso humano, en el contexto de su estructura y su comportamiento funcional.

El concepto actual de la psicobiología marca la relevancia de la urdimbre entre la conducta y el cerebro como un binomio ya clásico, de la misma forma en que la neurofisiología, la neuroquímica, la neuroanatomía funcional y las ciencias clínicas mismas buscan argumentos científicos para integrar de una manera uniforme el conocimiento global de la función cerebral y sus alteraciones patológicas. Más allá de su comprensión funcional, esta información nos ha conducido a explorar distintas posibi-

lidades de diagnóstico, terapias y opciones de rehabilitación ante una gran diversidad de condiciones patológicas y sus disfunciones.

Por ello nos encontramos ahora en un escenario que nos marca una ruta a la manera de guía, para adentrarnos en el estudio del sistema nervioso humano de una forma integral, bajo la perspectiva y el enfoque con el que cada disciplina identifica el sistema nervioso humano como un eje integrador.

Resulta pertinente precisar que esta segunda edición ratifica el impacto logrado en los estudiantes de esta área; como un abordaje primigenio, de fácil comprensión, práctico y estructurado de forma integrativa entre las áreas básicas, clínicas y la perspectiva traslacional. Ha sido pensada y promovida para aquellos que pretenden incursionar de una manera sólida en el estudio de las neurociencias, para lo cual hemos considerado como estrategia básica que la primera impresión sea positiva y estimulante. Sabemos que, generalmente, esa primera impresión marcará el interés subsecuente tanto del estudiante inicial como del avanzado, por profundizar en las neurociencias tanto básicas como clínicas.

Por otra parte, proporcionar elementos asequibles y actualizados en esta disciplina para los estudiantes universitarios de Hispanoamérica representa un ejercicio elemental y congruente de nuestra tarea educativa. Esta condición permitirá conformar una estructura de conocimientos básicos, que podrán posteriormente ser aplicados en las distintas áreas que conforman las

neurociencias básicas, la investigación, las neurociencias clínicas y las neurociencias traslacionales. Su diseño y estrategia metodológica contemplan los temas vigentes más sobresalientes de las neurociencias de forma accesible e innovadora, y los autores logran una extraordinaria conexión entre las neurociencias básicas y las neurociencias clínicas en toda su gama de potencialidades dirigidas tanto al conocimiento en sí mismo, como a estrategias diagnósticas y terapéuticas en el campo clínico asistencial.

Es por ello que, tras el beneplácito con que fue recibida la primera edición, nos

congratulamos de poder ofrecer esta nueva obra. Un libro cuyo contenido versa sobre todo aquello que los estudiantes de pregrado y posgrado requieren como guía de sus conocimientos en neurociencias.

Solo nos resta desear un viaje venturoso y productivo en esta odisea introductoria al cerebro y sus excitantes espacios, bajo la tutela de esta *Guía básica en neurociencias*.

Rodrigo Ramos-Zúñiga

Departamento de Neurociencias
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara, México
Editor

Adriana Aguayo Arelis

Maestra en Neuropsicología
Profesora, Departamento de Neurociencias,
CUCS, Universidad de Guadalajara,
México
Fundación Mexicana para la Esclerosis
Múltiple

Emilio Ambrosio Flores

Catedrático de Psicobiología,
Departamento de Psicobiología,
Universidad Nacional de Educación
a Distancia, Madrid, España

Juan Carlos Arango Lasprilla

Assistant Professor, Department of Physical
Medicine and Rehabilitation, Virginia
Commonwealth University, Richmond,
Virginia, EE. UU.

Erwin Chiquete Anaya

Médico Internista
Doctor en Ciencias, SNI I
Residente de Neurología, INCMN Salvador
Zubirán, México

Carlos José De los Reyes Aragón

Profesor Asociado, Departamento
de Psicología, Universidad del Norte,
Barranquilla, Colombia

Alfredo I. Feria Velasco

Doctor en Neurociencias
Investigador Emérito, SNI
Departamento de Biología Celular
y Molecular, CUCBA, Universidad
de Guadalajara, México

Joaquín García Estrada

Doctor en Ciencias, SNI II

Profesor, Departamento de Neurociencias,
CUCS, Universidad de Guadalajara,
México

Ricardo Gómez Espinosa

Neurocirujano, Centro de Atención
Neurológica Integral, Guadalajara,
México

Jesús Gómez Plascencia y Castillo

Neurólogo Pediatra, Maestro en Ciencias
Profesor Titular de Departamento,
Jefe de la UAN, Departamento de
Neurociencias, CUCS, Universidad
de Guadalajara, México

Rocío González Castañeda

Doctora en Ciencias, Laboratorio
de Neurociencias (Microscopía), SNI I
Profesora, Departamento de Neurociencias,
CUCS, Universidad de Guadalajara,
México

Joan Guàrdia Olmos

Catedrático, Departamento de Metodología
de las Ciencias del Comportamiento,
Facultad de Psicología, Universitat
de Barcelona, España
Grupo de Investigación en Técnicas
Estadísticas Avanzadas Aplicadas
a la Psicología (SGR 388)
Instituto de Investigación en Cognición,
Cerebro y Conducta (IR3C)

Pamela Georgina Hernández Carrillo

Asistente de Investigación,
Departamento de Neurociencias,
CUCS, Universidad de Guadalajara,
México

Adolfo Jarne Esparcia

Doctor en Psicología
Profesor Titular de Psicopatología,
Departament de Personalitat, Avaluació i
Tractaments Psicològics, Facultat
de Psicologia, Universitat de Barcelona,
Espanya

Fernando Jáuregui Huerta

Doctor en Neurociencias, Laboratorio
de Microscopía, SNI I. Profesor,
Departamento de Neurociencias, CUCS,
Universidad de Guadalajara, México

Miriam E. Jiménez Maldonado

Maestra en Neuropsicología
Profesora de la Maestría en Neuropsicología,
Departamento de Neurociencias,
CUCS, Universidad de Guadalajara,
México

Sonia Luquín de Anda

Doctora en Ciencias
Coordinadora del doctorado en Neurociencias,
SNI II, Laboratorio de Microscopía,
Departamento de Neurociencias,
CUCS, Universidad de Guadalajara,
México

Miguel Ángel Macías Islas

Neurólogo
Doctor en Neurociencias, SNI I
Profesor, Departamento de Neurociencias,
CUCS, Universidad de Guadalajara,
México
Jefe del Servicio de Neurología,
CMNO IMSS, Guadalajara, México

Rosa M.^a Manero Borrás

Neuropsicóloga, Unidad de Neurología
de la Conducta y Neuropsicología,
Hospital del Mar, Barcelona, España

Alexander Moreno

Clinicién Associé, Université de Montreal
Psicólogo, Hospital Central de la Policía,
Bogotá, Colombia

Ignacio Morgado Bernal

Catedrático, Instituto de Neurociencia,
Departamento de Psicobiología
y de Metodología de las Ciencias
de la Salud, Facultad de Psicología,
Universidad Autónoma de Barcelona,
España

Brenda Viridiana Rábago Barajas

Maestra en Neuropsicología,
Departamento de Neurociencias,
CUCS, Universidad de Guadalajara,
México

Rodrigo Ramos-Zúñiga

Médico Neurocirujano
Doctor en Neurociencias
Jefe del Departamento de Neurociencias,
SNI I, CUCS, Universidad
de Guadalajara, México
Responsable Cuerpo Académico
CA-63

José Luis Ruiz Sandoval

Médico Neurólogo
Profesor del departamento de
Neurociencias, CUCS, Universidad de
Guadalajara, México
Jefe del Servicio de Neurología, Hospital
Civil de Guadalajara «Fray A. Alcalde»,
SNI II, México

Yaveth Ruvalcaba Delgado

Maestra en Ciencias del Comportamiento
Profesora, Departamento de Neurociencias,
CUCS, Universidad de Guadalajara,
México

Sergio Sánchez Enríquez

Médico Cirujano y Partero
Maestro en Ciencias Farmacológicas
Doctorado en Biología Molecular
en Medicina, SNI I
Profesor Docente Titular, Departamento
de Biología Molecular y Genómica,
CUCS, Universidad de Guadalajara,
México

Luis Miguel Sánchez Loyo

Doctor en Ciencias del Comportamiento,
Departamento de Neurociencias,
SNI, candidato, CUCS, Universidad
de Guadalajara,
México

Aideé Guadalupe Uribe González

Médico Internista
Coordinadora docente del
departamento de Neurociencias,
CUCS, Universidad de Guadalajara,
México

José Rafael Villafán Bernal

Médico Cirujano y Partero
Maestro en Ciencias en Biología Molecular
en Medicina
Profesor de Asignatura, Departamento
de Ciencias Básicas, Centro
Universitario de los Altos, Universidad
de Guadalajara, México

Teresita de J. Villaseñor Cabrera

Doctora en Neuropsicología, SNI I
Coordinadora de la Maestría
en Neuropsicología, Departamento de
Neurociencias, CUCS, Universidad
de Guadalajara, México

www.medilibros.com

Índice de contenidos

1 Aspectos filogenéticos y ontogénicos del cerebro humano 1

Rocío González Castañeda, Fernando Jáuregui Huerta, Yaveth Ruvalcaba Delgadillo, Sonia Luquín de Anda y Joaquín García Estrada

Origen del hombre 1

Teorías de la evolución del cerebro 6

Evolución del encéfalo humano 8

Capacidad craneal 8

Modelo de surcos 8

Tamaño y forma del cerebro 8

Ontogenia del sistema

nervioso central humano 10

Formación del tubo neural 11

Diferenciación de las vesículas encefálicas 12

Prosencefalo 13

Mesencefalo 14

Romboencefalo 14

Médula espinal 15

Origen de las neuronas y las células gliales 16

Proliferación, diferenciación y migración celular 16

Muerte neuronal 18

Conclusión 18

2 Organización celular del sistema nervioso 20

Joaquín García Estrada, Rocío González Castañeda, Yaveth Ruvalcaba Delgadillo y Sonia Luquín de Anda

Introducción 20

Elementos del sistema nervioso central 28

Neuronas 29

Corteza cerebral 33

Células gliales 34

Demarcaciones del cerebro 38

Meninges 38

Sistema sanguíneo cerebral 41

Conclusión 43

3 Neuroanatomía funcional 44

Rodrigo Ramos-Zúñiga

Introducción 44

Orígenes 44

Proliferación 45

Migración 45

Formación de circuitos 45

Selección natural de los circuitos 46

Diseño de la neuroanatomía 47

Diseño funcional del sistema nervioso 52

Tálamo 54

Corteza cerebral 54

Cerebro y movimiento 58

Ganglios basales y movimiento 59

Pares craneales 62

Sistema nervioso autónomo 62

Irrigación cerebral 64

4 Señalización neural I 69

Sergio Sánchez Enríquez, Rodrigo Ramos-Zúñiga y José Rafael Villafán-Bernal

Introducción 69

Membrana celular y concentraciones iónicas 70

Permeabilidad de la membrana 72

Mecanismos de transporte a través de la membrana 72

Mecanismos de transporte pasivo 73

- Mecanismos de transporte activo 78
- Mecanismos de transporte especializado 81
- Canales y transportadores básicos 81**
- Generalidades 81
 - Descripción básica 81
 - Propiedades de los canales iónicos relevantes para su función 83
 - Rol biológico de los canales iónicos 84
 - Enfermedades relacionadas con canales iónicos (canalopatías) 84
 - Proteínas transportadoras 85
- Conclusión 85**
- 5 Señalización neural II 91**
Rodrigo Ramos-Zúñiga, Sergio Sánchez Enríquez y José Rafael Villafán Bernal
- Propiedades eléctricas y potenciales de membrana 91
 - Potencial de membrana 91
 - Potencial de acción 92
 - Las fibras nerviosas y su capacidad de conducción 94
 - Mielina 94
 - Sinapsis 97
 - Neurotransmisores 98
 - Unión neuromuscular 106
 - Agonismo y antagonismo cotidiano 107
- Conclusión 107**
- 6 Barrera hematoencefálica y sistema paravascular de la circulación cerebral 109**
Alfredo I. Feria Velasco
- Concepto de barrera hematoencefálica 109
 - Bases morfológicas del fenómeno de la barrera hematoencefálica a sustancias no liposolubles 110
 - Áreas cerebrales que carecen de barrera hematoencefálica 112
- Permeabilidad de los capilares cerebrales a sustancias no liposolubles 113
- Sistema paravascular de la circulación cerebral 114
- 7 Cerebro y emoción 118**
Miguel Ángel Macías Islas y Adriana Aguayo Arelis
- Introducción 118
 - Mecanismos de la emoción 118
 - Relación estructura-función 119
 - Amígdala 119
 - Tálamo e hipotálamo 120
 - Hipocampo 122
 - Corteza cerebral 122
 - Conclusión 123
- 8 Cerebro y cognición 124**
Miguel Ángel Macías Islas y Brenda Viridiana Rábago Barajas
- Relación entre el cerebro y la cognición 124
 - Memoria y aprendizaje 125
 - Memoria a corto plazo 126
 - Memoria a largo plazo 127
 - Bases neuronales de la memoria 127
 - Percepción 128
 - Atención 130
 - Inteligencia 131
 - Pensamiento y lenguaje 132
 - Lenguaje y cerebro 132
- 9 La naturaleza de la mente consciente 137**
Ignacio Morgado Bernal
- Qué es la consciencia 137
 - Autoconsciencia 139
 - Para qué sirve la consciencia 140
 - Cómo el cerebro crea la consciencia (*the soft problem*) 141
 - Cómo la materia se vuelve imaginación (*the hard problem*) 146

- 10 Lenguaje y comunicación humana 152**
Rodrigo Ramos-Zúñiga y Teresita de J. Villaseñor Cabrera
- Introducción 152
 Conformación y desarrollo del lenguaje 152
 Vocalización en primates no humanos 153
 Desarrollo y evolución del lenguaje 154
 Estudio del lenguaje 157
 Áreas de asociación 160
 Modelos neurobiológicos de lenguaje 160
 Modelo de Wernicke-Geschwind 161
 Asimetría cerebral en el lenguaje 162
 Paradigmas funcionales y tecnología 164
 Desarrollo de los lóbulos frontales y cognición 165
 Phineas Gage, un análisis contemporáneo a la usanza de Broca 166
 Plasticidad cerebral y lenguaje 168
 Conclusión 170
- 11 Psiconeuroendocrinología 173**
Sonia Luquín de Anda, Rocío González Castañeda, Alfredo I. Feria Velasco, Joaquín García Estrada y Fernando Jáuregui Huerta
- Hormonas y sistema endocrino: conceptos básicos 174
 Sistema nervioso central, hormonas y conducta 177
 Respuesta de estrés y funciones cerebrales 177
 Modulación hormonal del aprendizaje y la memoria 179
 Hormonas de la reproducción, cerebro y conducta 183
 Efectos cognitivos y cerebrales de los esteroides sexuales 186
 Ejemplo de correlación: las enseñanzas de los babuinos 186
- 12 Neurodiagnóstico 188**
José Luis Ruiz Sandoval, Erwin Chiquete Anaya y Pamela Georgina Hernández Carrillo
- Introducción 188
 Importancia del neurodiagnóstico 188
 Consideraciones generales para el neurodiagnóstico 189
 Reglas para el diagnóstico neurológico (aplicadas a cualquier campo clínico) 189
 Historia clínica neurológica 189
 Exploración neurológica 189
 Procedimientos diagnósticos en neurología 210
 Punción lumbar y estudio del líquido cefalorraquídeo 210
 Estudios de neurofisiología 210
 Estudios de imagen 213
- 13 Trastornos neurológicos del desarrollo 220**
Jesús Gómez Plascencia y Castillo y Ricardo Gómez Espinosa
- Introducción 220
 Trastornos de lenguaje y aprendizaje 220
 Definición de trastornos de aprendizaje 221
 Clasificación de los trastornos de aprendizaje 222
 Trastornos del lenguaje 222
 Clasificación de las disfasias del desarrollo 223
 Cuándo sospechar la presencia de una disfasia del desarrollo 224
 Trastornos específicos de aprendizaje 225
 Dislexia 225
 Disgrafía 229
 Discalculia 230
 Trastorno de aprendizaje no verbal 233
 Trastornos motores y atencionales 237

- Trastorno del desarrollo de coordinación** 237
 Criterios diagnósticos del DSM-5 238
 Manifestaciones clínicas 238
- Trastorno por déficit de atención/hiperactividad** 239
 Etiología 240
 Cuadro clínico 240
 Comorbilidad 243
 Diagnóstico diferencial 246
 Tratamiento 246
- Autismo** 249
 Antecedentes 250
 Aspectos epidemiológicos 250
 Etiología 251
 Manifestaciones clínicas 253
 Déficits persistentes en comunicación e interacciones sociales 253
 Patrones restringidos, repetitivos de comportamiento, intereses y actividades 254
 Regresión 254
 Manifestaciones asociadas 254
 Criterios diagnósticos 256
 Criterios para el diagnóstico de trastorno del espectro autista 256
 Evaluación y diagnóstico 258
 Tratamiento 258
 Pronóstico a largo plazo 259
- 14 Neurociencias y enfermedad mental** 263
Adolfo Jarne Esparcia
- Introducción** 263
Las tres tradiciones 263
 De los humores a las vías prefrontales 264
 Neurociencias, psicopatología y psiquiatría 266
 Modelo general de las enfermedades mentales 267
 Escalera de la adversidad 268
La esquizofrenia como paradigma 270
 Aportaciones desde las técnicas de neuroimagen y neurofisiológicas 270
 Aportaciones desde el cognitivismo como procesamiento de la información 271
 Aportaciones desde la neuropsicología 272
 Modelos explicativos 273
Las otras psicopatologías 274
Conclusión 275
- 15 Neurociencia de las adicciones** 279
Emilio Ambrosio Flores
- Introducción** 279
Bases neurobiológicas del abuso de drogas 281
 Sistema mesocorticolímbico dopaminérgico 281
 Sistemas neuroendocrino e inmune 284
Vulnerabilidad a los efectos adictivos de las drogas 284
 Factores biológicos que pueden facilitar el inicio de conductas adictivas 285
 Factores que pueden facilitar el reinicio en la adicción 286
 Factores que contrarrestan la vulnerabilidad a las conductas adictivas 288
Efectos de las drogas sobre la plasticidad neuronal 290
Conclusión 291
- 16 La neuropsicología en ciencias de la salud** 294
Teresita de J. Villaseñor Cabrera, Miriam E. Jiménez Maldonado y Rosa M.ª Manero Borrás
- Introducción** 294
Antecedentes y desarrollo de la neuropsicología 295
 Enfoques que han propiciado el desarrollo de la neuropsicología 296
Métodos de estudio 297
 Método anatomoclínico 297
 Método lesional 297
 Síndrome de desconexión 300

- Evaluación neuropsicológica** 301
 Objetivos de la ENPS 302
 Test y técnicas de evaluación neuropsicológicas 304
- La neuropsicología contemporánea o modelos contemporáneos de la NPS** 305
 Neuropsicología cognitiva 305
 Redes neuronales 306
 Neuropsicología forense 307
 Técnicas de neuroimagen 308
 Ventajas de la aplicación de la neuroimagen y su relación con la neuropsicología 309
 Rehabilitación neuropsicológica 309
- Conclusión** 311
- 17 Introducción a la rehabilitación neuropsicológica** 314
Carlos José De los Reyes Aragón, Alexander Moreno y Juan Carlos Arango Lasprilla
- Introducción** 314
Desarrollo histórico de la rehabilitación neuropsicológica 314
Principios para la práctica de la rehabilitación neuropsicológica 316
 Características generales de la rehabilitación neuropsicológica.
 Variables que influyen en la recuperación 316
 Principios metodológicos de la rehabilitación neuropsicológica 318
- Mecanismos y modalidades de rehabilitación neuropsicológica** 318
Técnicas específicas de rehabilitación por función 320
Principales modelos de rehabilitación 320
 Uso de ayudas externas en rehabilitación neuropsicológica 324
- Rehabilitación de los problemas emocionales** 324
Trabajo con la familia en rehabilitación neuropsicológica 325
Conclusión 326
- 18 Electrofisiología y procesos psicológicos** 333
Luis Miguel Sánchez Loyo
- Introducción** 333
Antecedentes 334
Generación del registro de la actividad eléctrica cerebral 334
 Sincronización de grupos neuronales 336
 Bases neuronales de procesos cooperativos 337
- EEG, procesos cognitivos y emocionales** 338
 Potenciales relacionados con eventos y procesamiento cognitivo y emocional 340
 Respuesta sensorial visual 342
 Respuesta sensorial auditiva 343
 Componentes N2 343
 Componentes P3 344
 Componentes relacionados con el procesamiento lingüístico 345
 Componentes relacionados con la respuesta 345
 Componentes relacionados con el procesamiento emocional 346
- Conclusión** 346
- 19 Complejidad cerebral y psiquismo** 348
Aideé Guadalupe Uribe González y Luis Miguel Sánchez Loyo
- Introducción** 348
¿Qué es la complejidad? 348
Origen del paradigma de la complejidad 349
Complejidad y cerebro 351
Complejidad y psiquismo 357
Neuroética 362

- 20 Elementos básicos de la investigación en neurociencia 364**
Joan Guàrdia Olmos
- Introducción 364**
Diseños de investigación 365
Tipos de datos y modelos estadísticos 367
Estimación del tamaño muestral 372
 Fórmulas a partir de proporciones (variables cualitativas o categóricas) 374
 Fórmulas a partir de medias (variables cuantitativas en escala de intervalo o razón) 374
- Tamaño muestral para ensayos clínicos y de salud comunitaria 374**
Expresiones para el cálculo abreviado del tamaño de una muestra para estudios del efecto de la intervención entre grupos 374
- Conclusión 376**
- 21 Escalas en neurociencias clínicas 379**
Rodrigo Ramos-Zúñiga
- Glosario de términos 391**
Índice alfabético 405

Aspectos filogenéticos y ontogénicos del cerebro humano

Rocío González Castañeda, Fernando Jáuregui Huerta,
Yaveth Ruvalcaba Delgadillo, Sonia Luquín de Anda y Joaquín García Estrada

Uno de los eventos más importantes en la evolución del cerebro humano fue el proceso de encefalización. Dicho proceso favoreció una expansión del tamaño cerebral, además de una reorganización específica de las conexiones neuronales. De esta manera, los hombres son capaces de llevar a cabo diferentes funciones cognitivas, como el procesamiento lingüístico y la marcada facilidad para fabricar y manipular herramientas. Para realizar toda la gama de funciones —aprendizaje, memoria, percepción sensitiva, coordinación motora, etc.— se requiere una compleja y coordinada interacción molecular y celular desde el momento de la concepción del nuevo organismo. Durante la embriogénesis temprana, un número importante de progenitores neurales formarán la placa neural y empezarán de inmediato a diferenciarse para dar origen a las diferentes neuronas y células gliales. Estas células llevan un destino y una función precisa para realizar dentro del sistema nervioso central (SNC). Desde el principio se generan conexiones precisas; en el caso de las neuronas, estas envían sus axones hacia diferentes regiones del sistema nervioso y generan un proceso de formación selectiva de sinapsis. A través del desarrollo se refuerzan

algunos de los contactos sinápticos, y también se eliminan otros.

ORIGEN DEL HOMBRE

En 1871 Darwin publicó, en su libro *El origen del hombre*, que el ser humano «descendía de un cuadrúpedo peludo, probablemente de costumbres arbóreas y con cola». Esta descripción provocó una revolución en el mundo de la ciencia, así como en la comunidad general.

Años más tarde surgió la idea de que ser descendientes de los monos no era del todo desagradable. Se postuló que el hombre se encontraba en la cumbre de un linaje de animales extinguidos parecidos a los monos, que fueron cambiados por el proceso de selección natural y convertidos en un resultado especial de la evolución, el *Homo sapiens sapiens*. La clasificación de la especie humana es la siguiente:

| | |
|----------------|----------------|
| Reino | Animal |
| Tipo | Cordado |
| Clase | Mamífero |
| Orden | Primate |
| Familia | Homínido |
| Género | Homo |
| Especie | <i>Sapiens</i> |

Mediante el estudio de diferentes registros fósiles se calcula que los primeros mamíferos aparecieron hace 180 millones de años. No se conoce con certeza cuándo surgieron los primeros mamíferos parecidos a los monos, pero se calcula que pudo ser hace 25 millones de años. El registro fósil de los monos es muy limitado; sin embargo, el *Ramapithecus* —la especie que a menudo se menciona como el antepasado de los monos y de los hombres— vivió aproximadamente hace unos 8 a 14 millones de años.

El registro fósil indica que hace 3 o 4 millones de años aparecen por primera vez animales parecidos al hombre. Estas criaturas se han encontrado en el este de África y han recibido el nombre de *Australopithecus* o australopitecinos, que quiere decir «simio sudafricano». En 1974 se encontraron en Hadar, Etiopía, los restos fósiles semicompletos de una mujer

de esta especie, con una antigüedad de 3,2 millones de años, a quien se identificó con el nombre de «Lucy».

Estas especies y sus descendientes son muy importantes, puesto que fueron las primeras en mostrar una característica distintiva del hombre: caminar erguido. Desde el descubrimiento de «Lucy», los esfuerzos científicos se concentraron en la búsqueda de su antecesor. Hallazgos recientes muestran evidencias del eslabón perdido con una antigüedad de 4,4 millones de años; son los restos de *Ardipithecus ramidus*, de Aramis, Etiopía. La [figura 1.1](#) muestra la representación de esta especie.

La observación de que estas especies caminaban erguidas se basa en la estructura de su pelvis y en el hallazgo de sus huellas fosilizadas, que indica cómo utilizaban sus pies. Las impresiones muestran un arco bien definido y un dedo grande que apunta hacia adelante, más que hacia los lados como

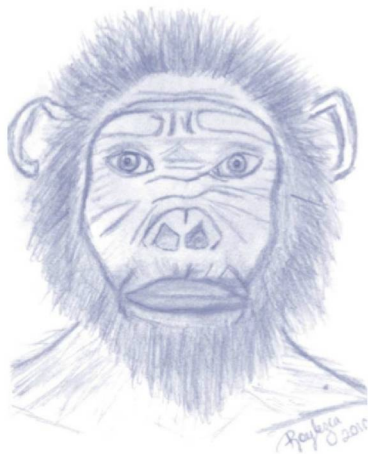


FIGURA 1.1 Representación esquemática de *Ardipithecus ramidus*. Entre las características más importantes sobre esta especie, además de trepar árboles, se postula que podían caminar erguidos.

en los monos. Por otra parte, existe controversia al respecto, ya que algunos informes sostienen que sus pies eran distintos, tal vez diseñados para trepar a los árboles.

La bipedestación generó grandes ventajas. Por un lado, favoreció una mejor percepción del mundo circundante, ya que era posible detectar a mayor distancia los peligros que acechaban en el entorno, y mejoró la detección de las oportunidades de alimentarse. Además, tuvo como consecuencia la liberación de las extremidades superiores, lo que facilitó la manipulación progresiva de instrumentos para la alimentación y la defensa.

De manera paralela a estos cambios tan importantes para el desarrollo posterior de nuestra especie, se produjeron otros que facilitaron el aprovechamiento óptimo de la posición erecta, como, por ejemplo, el cambio en el orificio que une la base del cráneo con la columna vertebral (*foramen magnum*). Este foramen se halla en situación posterior en los animales cuadrúpedos, mientras que se ha desplazado a una localización inferior en los bípedos. La especial disposición del punto de conjunción entre cráneo y columna vertebral permite mantener la cabeza erguida sin dificultad, lo que facilitó en nuestros antepasados la visión amplia del entorno.

La idea de considerar al hombre como el producto final de un proceso lineal de selección natural resultaría pretenciosa, por lo que ahora se postula pensar en nuestra reciente evolución como un espeso árbol. Los australopitecinos se encontrarían en la base y, en una de sus ramas, aparecería nuestra especie como la única sobreviviente. Existe controversia en cuanto a la relación entre dos especies que parecen distintas, *Australopithecus africanus* y *A. aferensis*, cuyos restos fosilizados se descubrieron en Etiopía y el este de África. Algunas evidencias sugieren que ambas

especies coexistieron durante un largo periodo de tiempo.

Hace 2,3 millones de años apareció un tercer tipo de australopitecino, llamado *A. robustus*, que vivía en zonas boscosas y tenía una poderosa mandíbula que le ayudaba a comer alimentos muy duros. Su complexión era más pesada que la de *A. africanus*. La coexistencia de estas especies originó un género completamente nuevo, el *Homo*.

En el año 1964, en el barranco de Olduvai, en el África Oriental, se encontró un cráneo fosilizado con una antigüedad de 1,75 millones de años. Perteneció a un homínido que caminaba erguido, cuyo cerebro era, según los cálculos, aproximadamente de 800 cm³. Comparado con los australopitecinos, este homínido tenía el doble de capacidad craneana. Posteriormente, en 1972 se descubrieron otros restos de estos homínidos en el lago Turkana, África, y se comprobó de forma definitiva que el tamaño del cerebro constituía la mayor diferencia con los australopitecinos. Además de restos de huesos, se encontraron pedazos de herramientas, lo que nos hace pensar que, a pesar de su tamaño pequeño, su cerebro era relativamente grande. Por esta razón, esta especie fue llamada *Homo habilis*. La figura 1.2 ilustra la capacidad craneana de varias especies.

Entre hace 2 millones y 1 millón de años, el registro de homínidos vuelve a ser limitado, y al no encontrar australopitecinos se cree que se extinguieron en ese periodo de tiempo. Los únicos homínidos que quedaron desde entonces pertenecen al género *Homo*. A su vez, el *Homo habilis* también desaparece del registro fósil; sin embargo, se han descubierto numerosos fósiles con una antigüedad aproximada de 1 millón de años pertenecientes a homínidos que usaban herramientas y que ya utilizaban el fuego.

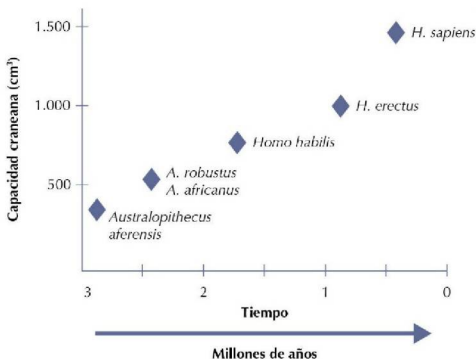


FIGURA 1.2 El gráfico muestra el incremento de la capacidad del cráneo en los homínidos desde hace 3 millones de años.

Otra especie de *Homo* que tiene una posición fundamental en nuestra historia es el *H. erectus* —hombre erguido—, cuyo nombre se le otorgó de manera equivocada al pensar que sus antecesores eran encorvados. Apareció hace 1,6 millones de años y perduró hasta hace 400.000 años. El cerebro de este individuo era muy grande que el de los anteriores (1.000 cm³). Otra característica importante que lo diferencia de los australopitecinos y del *H. habilis* es que era nómada (fig. 1.3).

Los lugares en los que se han encontrado sus restos incluyen, sobre todo, Asia (China), África (Argelia, Tanzania

y Sudáfrica) y Europa (República Checa, Eslovaquia y Hungría). El uso del fuego le permitió sobrevivir en zonas con muy bajas temperaturas, lo cual amplió el área de distribución que tenían los australopitecinos.

El registro fósil vuelve a ser muy escaso entre 250.000 y 100.000 años. En ese periodo, el *Homo erectus* desaparece del registro fósil, pero aparece otro *Homo* en varias zonas de Europa, el Cercano Oriente y la Unión Soviética. Algunos lo han llamado *H. neanderthalensis*, pero también se le conoce como *H. sapiens neanderthalensis*. Se calcula que el hombre

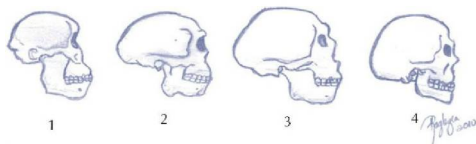


FIGURA 1.3 La ilustración muestra las características generales de los cráneos de algunos homínidos. 1. *Australopithecus*. 2. *Homo erectus*. 3. Hombre de Neandertal. 4. Hombre moderno.

de Neandertal tenía una estatura media de 1,63 m, con una capacidad craneana aproximadamente un 15% mayor que la del hombre moderno.

Una característica importante de esta especie ha sido corroborada al encontrar evidencias del inicio de una cultura religiosa. Al respecto, en la caverna de Shanidar, en Iraq, se han desenterrado varios restos de *H. neanderthalensis*, a partir de los cuales se ha podido concluir que enterraba a sus muertos y colocaba flores dentro de las tumbas.

El hombre moderno apareció en el registro fósil hace aproximadamente 40.000 años. No se sabe con certeza cómo surgió y cuál es su relación con el hombre de Neandertal. Se han formulado algunas teorías. Una de ellas propone que el hombre de Neandertal se extinguió y, desde otra línea de descendencia dentro del género *Homo*, se originó el *Homo sapiens*. Otra

sugiere que el hombre de Cro-Magnon reemplazó al de Neandertal, ya que estaba mejor adaptado al medio ambiente. La teoría más probable es que la línea de descendencia del hombre de Neandertal evolucionó para transformarlo en lo que es el hombre moderno (fig. 1.4). Hallazgos recientes han comprobado que el hombre de Neandertal coexistió con el *Homo sapiens*, y la descendencia que se produjo pobló Europa y se diseminó al oriente hasta China y Papúa Nueva Guinea. Debido a lo anterior, lo más conveniente es reclasificar el *Homo neanderthalensis* como *Homo sapiens neanderthalensis*, una subespecie del *Homo sapiens*.

Desde que apareció una criatura parecida al hombre hasta el momento en que era morfológicamente idéntica al mismo transcurrieron 4 millones de años con pocos hechos significativos, con excepción del desarrollo final del cerebro humano y sus



FIGURA 1.4 La imagen muestra una representación esquemática de uno de los individuos del género *Homo*. Se puede observar que era muy similar al hombre actual.

procesos cognoscitivos. El *Homo erectus* había descubierto el uso del fuego, pero se postula que la anatomía de su aparato fonológico era incompatible con el habla compleja. El hombre de Neandertal tenía un cerebro grande, pero se cree que su lenguaje era muy primitivo.

El hombre de Cro-Magnon producía pinturas elaboradas en las paredes de cuevas y tallaba figuras de piedra y marfil, originando una de las primeras culturas humanas. Hacia el 7000 a. C., la agricultura y la cría de animales se establecieron en Oriente Medio; posteriormente, en esta misma región la escritura ideográfica se estableció hacia el 3000 a. C. La Edad Moderna empezó hacia el 1500 d. C., cuando prácticamente se inventó todo lo que nos rodea.

Aún quedan diferentes preguntas por responder, ya que, si consideramos todas las condiciones que se presentaron en la evolución del hombre —bipedismo, incremento de la capacidad cerebral, etc.—, ¿por qué nos llevó tanto tiempo utilizar nuestro cerebro como ahora lo hacemos? ¿Cómo tuvo lugar el desarrollo cerebral? ¿Siempre hemos sido la única especie inteligente?

TEORÍAS DE LA EVOLUCIÓN DEL CEREBRO

Las primeras teorías acerca de la evolución del cerebro estuvieron influidas por la idea de que tanto el tamaño como la complejidad del cerebro cambiaban conforme transcurría el tiempo. Los tejidos blandos como los cerebros no se fosilizan, por lo que los cambios parecían evidentes al comparar diferentes especies de animales en una escala filogenética. Entonces se observó que el tamaño del cerebro (con respecto al peso corporal) y su grado de complejidad (de acuerdo con

el grado de diferenciación) se incrementaban de una manera lineal de los peces a los anfibios, reptiles, aves, mamíferos primitivos, primates y, finalmente, a los humanos.

Actualmente se considera que el primer paso en el ascenso evolutivo en la corteza cerebral del ser humano es su crecimiento, que ocurrió principalmente por la expansión de su superficie cortical sin un aumento significativo en su grosor. Además, se cree que este proceso no es exclusivamente dependiente del número de neuronas, sino también de la cantidad de sus conexiones, de la aparición de nuevas estirpes celulares y de nuevas vías de migración celular.

Se propone, además, que la complejidad del cerebro ocurre principalmente por una adición secuencial de regiones a los cerebros ancestros, junto con la expansión de regiones corticales, lo que forma un mosaico de áreas nuevas y más especializadas. El mejor ejemplo de esta evolución lineal es la popular teoría de que el prosencéfalo (cerebro anterior) se incrementa tanto en el tamaño como en su complejidad de los peces a los humanos. De acuerdo con esta noción, el cerebro anterior de los vertebrados primitivos (peces y anfibios) se considera pequeño, indiferenciado y dominado principalmente por el sentido del olfato. Con el origen de los reptiles y las aves se postuló que el cerebro presentó un incremento en su tamaño y desarrolló una nueva región llamada *neopallio* primordial, a la que se le atribuía el procesamiento de la información sensorial.

Se cree que la forma en que esto ocurrió fue mediante la inducción de cambios en una población neuronal homogénea a través de los impulsos que recibían de la periferia por el tálamo (hipótesis de la *tabula rasa*) o cuando los progenitores

corticales son por sí mismos elementos diana en la evolución (hipótesis del protomapa).

Se postula que la neocorteza se desarrolló solo en los mamíferos y que su complejidad se hizo más evidente en los humanos. De acuerdo con este punto de vista, los reptiles y las aves presentan conductas instintivas estereotipadas debido a que su cerebro está compuesto primordialmente por estructuras no corticales, mientras que los mamíferos exhiben plasticidad cerebral y aprendizaje, lo que se atribuye a que poseen una verdadera neocorteza.

Es importante resaltar que la teoría antes señalada ha sido muy debatida. Numerosas investigaciones han demostrado que tanto los reptiles como las aves presentan complejas conductas de aprendizaje, así como plasticidad cerebral. Mediante diferentes técnicas que evalúan la composición química y las conexiones axónicas de las estructuras cerebrales, se han descrito algunos errores en la interpretación de la teoría antes señalada. Al respecto se demostró que el desarrollo de la neocorteza no es exclusivo de los mamíferos, ya que actualmente se postula que estuvo presente —aunque menos diferenciado— desde los primeros vertebrados. Este nuevo paradigma propuso que las divisiones fundamentales del cerebro se encuentran presentes en todos los vertebrados y que sus cerebros se desarrollan modificando estas divisiones básicas (en concordancia con la ya mencionada hipótesis de los protomapas).

Este paradigma inició una intensa búsqueda para identificar las regiones cerebrales conservadas entre los vertebrados. Pese al novedoso hallazgo de las mismas, también se demostró que no se encontraban presentes de igual manera en todos los vertebrados, es decir, que

existen especies sin evidencias aparentes de los cambios esperados. Por ello se han planteado las siguientes consideraciones:

- Se desarrollan únicamente en una rama del árbol evolutivo.
- Pudieron perderse en una o más líneas evolutivas.
- Algunas veces se desarrollan de manera independiente en las diferentes líneas.

Con base en lo anterior, observamos la magnitud del problema al tratar de esclarecer dichos cambios en el tiempo. Las primeras teorías postulan que el avance siempre va a partir de lo más simple, a diferencia de otras opiniones que aseguran que la evolución no siempre procede de lo simple a lo complejo. También resultó insostenible decir que las características primitivas son las que se encuentran en los animales cuya posición en la escala filogenética se encuentra más abajo. Los argumentos de Darwin postulan que la evolución produce árboles filogenéticos, y no escalas o escaleras.

Dadas las dificultades en el esclarecimiento de los cambios evolutivos, Willi Henning (1966) desarrolló un método de análisis llamado cladística (*klados* = rama) para analizar las «propiedades derivadas compartidas» de los diferentes organismos que se están estudiando. Actualmente, el análisis cladístico integra la mayoría de los sistemas modernos de clasificación biológica, en donde se busca agrupar los organismos por sus relaciones evolutivas.

Uno de los hallazgos más importantes en el estudio de la evolución del cerebro fue que tanto su tamaño como su complejidad se presentan de manera independiente entre los vertebrados (peces pulmonados, tiburones, aves, cetáceos y primates), de tal manera que los peces de coral, los loros, los delfines, etc., tienen cerebros

complejos no por encontrarse en la cima de la escala filogenética, sino porque cada uno pertenece a un grupo taxonómico en el que se favorecieron esos cambios.

Con el análisis cladístico de la evolución del cerebro se pudo asumir que el cerebro de los vertebrados no evolucionó de manera lineal de lo simple a lo complejo, sino en direcciones divergentes en los diferentes linajes.

EVOLUCIÓN DEL ENCÉFALO HUMANO

La ciencia considera actualmente como punto central la investigación de lo que nos hace diferentes de otras especies animales. Las respuestas son múltiples, pero una de las más importantes sugiere que es nuestro cerebro lo que nos hace diferentes. En él residen las claves para entender la singularidad de nuestro comportamiento. Con el afán de comprender mejor esta diferencia, tenemos la oportunidad de comparar nuestro cerebro con el del chimpancé o con los de otras especies genéticamente cercanas a la nuestra. Podemos comparar cerebros entre especies vivas tanto macroscópica como microscópicamente y llegar a una conclusión acerca de en qué difiere nuestro cerebro del de otras especies. También podemos realizar la comparación mediante el estudio tradicional de la paleoantropología, que, aunque superficial, también nos permite una aproximación de las diferencias entre nuestro cerebro con el de otras especies del género *Homo*.

Debido a que los tejidos blandos, como los encéfalos, no dejan registros fósiles, las conclusiones deben deducirse a partir de la forma, tamaño y otras dimensiones del interior del cráneo. Por lo general, se consideran dos medidas: la capacidad craneal y el modelo de surcos.

Capacidad craneal

La capacidad craneal sirve para estimar el tamaño del cerebro de un animal. Debido a que el cerebro es un tejido que se degrada, el único vestigio que permanece de él es la huella de las envolturas del cerebro, las meninges, en su contacto con la parte interior del cráneo, también llamado endocráneo. Con estos registros se puede llevar a cabo una estimación del volumen del cerebro que permite indicar cómo era su forma.

Modelo de surcos

Por medio del modelo de surcos y circunvoluciones de la superficie de los hemisferios cerebrales se puede estimar la organización cerebral. Es posible determinar la posición y el tamaño relativo de los surcos más grandes, que representan la ubicación de las grandes arterias. Se ha postulado que el desarrollo de las circunvoluciones es el resultado de la expansión de la superficie cortical. Su desarrollo no parece, sin embargo, producirse al azar, ya que el patrón de formación es constante y altamente reproducible entre especies.

TAMAÑO Y FORMA DEL CEREBRO

Una de las características más importantes de nuestro cerebro es su tamaño, ya que es más grande que el de otros animales. En este contexto, Jerisson (1973) ideó el cociente de encefalización, o *EQ*, definido como la relación del tamaño real del cerebro con el tamaño esperado en relación con el tamaño corporal. Propuso que la relación entre el tamaño del cerebro y el del cuerpo debe hacerse considerando que los cuerpos más pequeños tienden a tener cerebros más grandes, a diferencia de los cuerpos más grandes, que tienen cerebros

comparativamente más pequeños. Estas mediciones corresponden al método de la alometría.

Para medir la encefalización de una especie se debe aplicar un factor de corrección (0,75 con respecto al peso del cuerpo) que considere las relaciones alométricas. Este factor de corrección implica el cálculo de cuál sería el peso del cerebro esperado para un determinado peso del cuerpo. Si el peso del cerebro excede ese valor, entonces podríamos hablar de una especie más encefalizada.

Por otra parte, existe controversia acerca de la creencia clásica, ya que algunos investigadores opinan que la medida más válida para estimar la encefalización de una especie debe ser el peso absoluto, y no el relativo. Sin embargo, debe quedar claro que el tamaño absoluto puede ser más importante que el relativo solo cuando se comparan grupos taxonómicos cercanos, pero no al comparar, por ejemplo, ballenas con humanos.

En todo caso, considerando cualquiera de las dos medidas de encefalización (la absoluta y la relativa), está claro que el cerebro del *Homo sapiens* es mayor que el del chimpancé, la especie más cercana desde el punto de vista evolutivo.

En paralelo al aumento del tamaño del cerebral, debemos considerar un incremento de la densidad neuronal. Sin embargo, sabemos que este no siempre es indicativo de una mayor capacidad, pero sí quizá de mayor complejidad estructural. Algunos autores propusieron que el principal mecanismo para desarrollar un cerebro más grande se produce durante el desarrollo embrionario, al formarse las células precursoras que darán origen a las neuronas para favorecer una mayor extensión de la superficie cerebral.

Otra característica importante en el cerebro humano es su organización interna. Mediante resonancia magnética, se analizaron los volúmenes de los lóbulos cerebrales de

simios y del hombre. Los resultados mostraron que, en el humano, dichos lóbulos son más grandes en áreas específicas, mientras que otras muestran una disminución.

En general, se ha comunicado que los lóbulos frontales no muestran mayor volumen esperado para nuestra especie; sin embargo, al realizar un análisis microscópico detallado, se confirmó que el área 10 de la corteza prefrontal presenta un significativo aumento. Por su parte, se ha demostrado que también otras áreas de la región prefrontal cercanas a la ya descrita han aumentado en nuestra especie, como el área 13 y las zonas motoras y promotoras. Semendeferi y Damasio (2000) descubrieron que los lóbulos temporales son más grandes en la especie humana —recordemos que estos lóbulos son importantes para los procesos cognitivos superiores, como el aprendizaje, el lenguaje y la memoria.

En cuanto se refiere a los lóbulos parietales, los hallazgos son controvertidos. Hay autores que afirman que existe una expansión de las áreas asociativas de dichos lóbulos, mientras que otros sostienen lo contrario. Una de las áreas que experimentó un incremento notable fue la relacionada con el procesamiento de la sintaxis y la gramática, lo que confiere una de las particularidades del lenguaje humano.

Aunque no tan estudiado como las regiones antes mencionadas, el cerebelo ha sido una estructura importante en nuestra evolución. Weaver (2005) afirma que la contribución del cerebelo en los procesos cognitivos de los humanos se llevó a cabo gracias a la interacción recíproca entre el mismo y las diferentes regiones de la neocorteza. Así, encontramos en el cerebelo tres áreas definidas por sus conexiones y funciones: el arquicerebelo, conectado con la región vestibular y encargado del equilibrio; el paleocerebelo, en relación con los impulsos espinales y regulador

del tono muscular, y el neocerebelo, con conexiones con la corteza e involucrado en la planificación del movimiento.

Hasta ahora hemos considerado los aspectos generales en la evolución de la especie y el cerebro humanos. A continuación describiremos los mecanismos ontogénicos que inducen su formación.

ONTOGENIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL HUMANO

El desarrollo del sistema nervioso central (SNC) requiere un proceso altamente coordinado desde el momento de la concepción. De manera breve, describiremos a continuación los pasos que se presentan una vez que se ha realizado la fecundación.

El huevo fecundado, ahora llamado cigoto, viaja a través de las trompas de Falopio para implantarse en la cavidad uterina. Durante su trayecto, las células continúan dividiéndose constantemente. Al comienzo de la segunda semana de

gestación se logra diferenciar un disco germinativo bilaminar. Las células ubicadas en la región externa son las del trofoblasto, las cuales, en etapas posteriores, darán origen a la futura placenta; las de la masa celular interna, o embrioblasto, originarán el embrión. La **figura 1.5** ilustra estos aspectos.

Hacia la tercera semana de desarrollo tiene lugar la gastrulación, proceso mediante el cual se establecen las tres capas germinativas que darán origen a todos los tejidos y órganos del embrión: ectodermo, mesodermo y endodermo. El ectodermo dará paso al sistema nervioso central y periférico. Del mesodermo se originarán los huesos del esqueleto, los músculos y el tejido conjuntivo. Finalmente, el endodermo, la capa más interna, da lugar al intestino, los pulmones y el hígado. Durante el período trilaminar se inicia el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) como una placa alargada del ectodermo engrosado, por delante del nódulo primitivo, conocida como placa neural (**fig. 1.6A**).

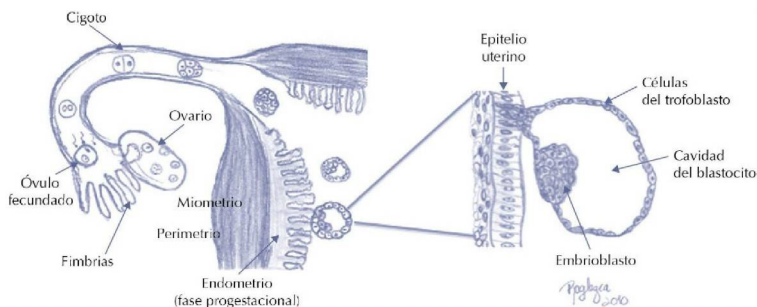


FIGURA 1.5 Esquema que muestra los acontecimientos que tienen lugar durante la primera semana del desarrollo humano. Una vez fecundado, el óvulo tarda aproximadamente 1 semana en llegar a la cavidad uterina para implantarse; mientras tanto, las células continúan dividiéndose. En la segunda semana se logra distinguir las células del embrioblasto y las del trofoblasto.

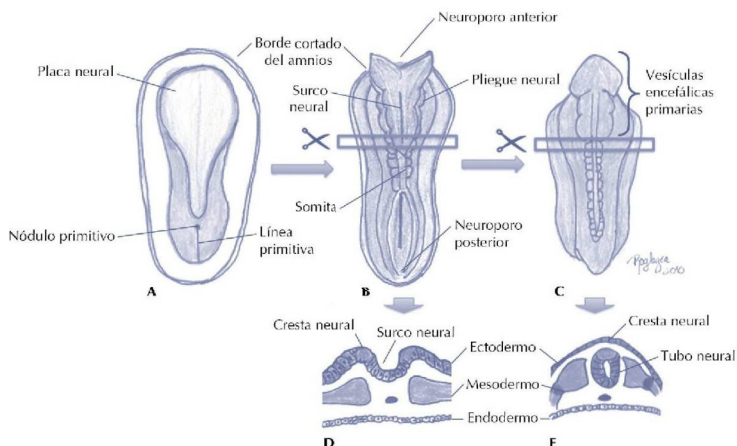


FIGURA 1.6 Esquema que muestra la vista dorsal de un embrión humano. **A.** La imagen muestra la placa neural engrosada aproximadamente en el día 19 de gestación. **B.** Los bordes de la placa se pliegan, hasta quedar fusionados. Se observa, a su vez, la formación de los diferentes somitas. **C.** Aproximadamente a los 28-29 días de gestación, la formación del tubo neural se ha completado y se observa el engrosamiento de las vesículas encefálicas. **D.** Corte coronal del embrión; se observa cómo se van aproximando cada uno de los bordes de la placa neural y en el extremo del pliegue se encuentra la cresta neural. **E.** Corte coronal que muestra la formación del tubo neural; las células que se encuentran en la cresta neural migrarán posteriormente del tubo neural para formar una colección heterogénea de otros tejidos.

FORMACIÓN DEL TUBO NEURAL

Poco después de formarse la placa neural, sus bordes laterales se elevan para constituir los pliegues neurales hasta quedar fusionados por completo y dar origen así al tubo neural (fig. 1.6B) mediante un proceso identificado como neurulación. La fusión del tubo neural comienza en la región cervical y se sigue hacia la región cefálica y caudal. Hasta que la fusión no se completa, los extremos cefálico y caudal del tubo neural se comunican con la cavidad amniótica a través del neuroporo anterior —cranéal— y posterior

—caudal— (v. fig. 1.6B). El cierre de ambos neuroporos ocurre aproximadamente hacia los días 25-28 después de la fecundación (fig. 1.6C).

En ese momento se ha completado la neurulación y el SNC está representado por una estructura tubular cerrada con una parte caudal angosta —la médula espinal— y una parte cefálica más ancha —las vesículas encefálicas— (v. fig. 1.6C). Durante estos estadios precoces del desarrollo neural, las células se dividen de una manera constante y rápida (cuadro 1.1).

Cuadro 1.1 Aspectos clínicos de la embriología del sistema nervioso central

Defectos del cierre del tubo neural

La prevalencia de los defectos del cierre del tubo neural tiene una variación étnica y geográfica. Estos defectos se heredan generalmente mediante un patrón multifactorial. Sin embargo, también pueden ocurrir como parte de anomalías cromosómicas o síndromes, o bien ser secundarios al contacto con **teratógenos** (ácido valproico, aminopterina y talidomida). De igual manera, la diabetes materna es considerada un factor predisponente, especialmente para la anencefalia.

Actualmente se ha comprobado que el **ácido fólico (folato)** reduce la

incidencia de defectos del tubo neural hasta en un 70%.

Anencefalia

Es la malformación más frecuente del sistema nervioso central, y es causada por una falla en el cierre del neuroporo anterior aproximadamente en el día 26 del desarrollo embrionario.

La anencefalia se caracteriza por la ausencia de la bóveda craneana. Se observa la cara hasta el nivel de las órbitas; sin embargo, por encima no se pueden diferenciar otras estructuras craneanas. La anencefalia es una dolencia letal.

DIFERENCIACIÓN DE LAS VESÍCULAS ENCEFÁLICAS

La diferenciación es el proceso mediante el cual las estructuras se hacen más complejas y, a su vez, especializadas. Así, la constante y rápida proliferación celular de la región cefálica del tubo neural

induce la formación de tres vesículas encefálicas primarias: prosencéfalo o cerebro anterior, mesencéfalo o cerebro medio, y romboencéfalo o cerebro posterior. El romboencéfalo se conecta con la región caudal del tubo neural, que da lugar a la médula espinal (fig. 1.7). En

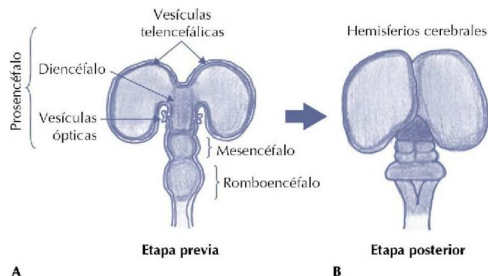


FIGURA 1.7 **A.** El prosencéfalo se diferencia en dos vesículas telencefálicas, dos vesículas ópticas, que darán origen a los ojos, y el diencéfalo. **B.** Con el transcurso del tiempo, las vesículas telencefálicas (hemisferios cerebrales) continúan diferenciándose al incrementar su tamaño y complejidad, al mismo tiempo que envuelven el diencéfalo.

una fase posterior del desarrollo, dos de las tres vesículas primarias se subdividen (tabla 1.1). Durante esta etapa temprana del desarrollo, el cerebro se pliega dos veces: en la unión del cerebro posterior y la médula espinal, para formar la flexura cervical, y en la región del mesencéfalo, para constituir la flexura cefálica. La flexura pontina se forma en un estadio posterior.

PROSENCÉFALO

Aproximadamente en la quinta semana de gestación, el prosencéfalo del embrión está constituido por dos partes: el telencéfalo, que es la parte más rostral de las vesículas cerebrales y consta de dos prominencias laterales, y el diencéfalo, que se forma a partir de la parte media del prosencéfalo y que, a su vez, forma la copa y el tallo óptico, la hipófisis, el hipotálamo y la epífisis. En esta etapa, el prosencéfalo se encuentra integrado por las dos vesículas ópticas, las dos telencefálicas y el diencéfalo (fig. 1.7A).

A mitad del segundo mes, los hemisferios se ven engrosados por la constante proliferación neuronal. La extensión basal es una región que crece rápidamente y se conoce como cuerpo estriado. Mientras tanto, las células de las paredes de los hemisferios se siguen engrosando y formarán el hipocampo. Por otra parte, la diferenciación del sistema olfativo también dependerá de interacciones muy precisas de las células de la cresta neural y las de la base del telencéfalo para formar los bulbos olfatorios.

Los cuerpos de las neuronas se organizan para conformar la corteza cerebral (sustancia gris), mientras que sus prolongaciones, llamadas axones (sustancia blanca), se agrupan y comunican con otras partes del sistema nervioso. A su vez, se forma un puente axónico (cuerpo calloso) que une las neuronas corticales de ambos hemisferios cerebrales. El haz de fibras que atraviesan la masa nuclear del cuerpo estriado se conoce por cápsula interna (fig. 1.8). En el interior de los hemisferios

TABLA 1.1 Principales subdivisiones del sistema nervioso central embrionario y adulto

| Estadio de tres vesículas | Estadio de cinco vesículas | Principales estructuras derivadas | Cavidades relacionadas con las estructuras |
|------------------------------|----------------------------|---|--|
| Prosencéfalo | Telencéfalo | Corteza cerebral, ganglios basales, hipocampo, núcleo amigdalino, bulbo olfatorio | Ventrículos laterales |
| | Diencéfalo | Tálamo, hipotálamo, subtálamo, epítalamo, retina, nervios | Tercer ventrículo |
| Mesencéfalo | Mesencéfalo | Mesencéfalo | Acueducto cerebral |
| Romboencéfalo | Metencéfalo | Cerebelo-protuberancia | Cuarto ventrículo |
| | Mielencéfalo | Bulbo raquídeo | Cuarto ventrículo |
| Parte caudal del tubo neural | Parte caudal | Médula espinal | Conducto central |

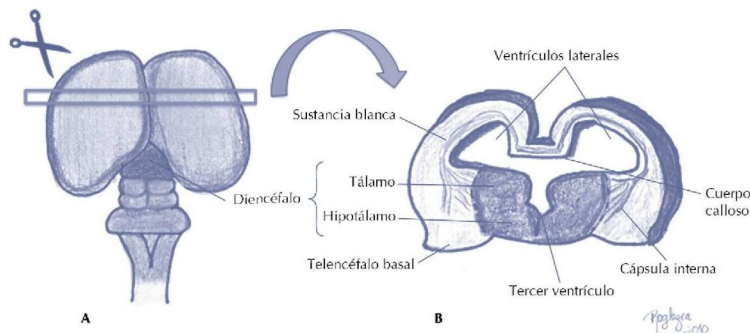


FIGURA 1.8 Esquema que muestra las características estructurales del prosencéfalo. El cuadro horizontal en **A** detalla el nivel del corte de la imagen **B**.

cerebrales, las cavidades libres se denominan ventrículos laterales, y el espacio del centro del diencéfalo se identifica como el tercer ventrículo (v. [fig. 1.8](#)). A través de estas cavidades y del canal medular circular el líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual protege el SNC.

El continuo crecimiento de los hemisferios cerebrales en sentido anterior, dorsal e inferior originará la formación de los lóbulos frontal, temporal y occipital. Durante la última parte de la vida intrauterina, la superficie de los hemisferios crece muy rápidamente y lleva a que se originen numerosas circunvoluciones, que serán separadas por fisuras y surcos.

MESENCÉFALO

Es la parte más pequeña del tronco encefálico. Esta región se encuentra separada del romboencéfalo por un surco profundo identificado como el istmo del romboencéfalo. Durante el desarrollo, la superficie dorsal de la vesícula mesencefálica se convierte en una estructura denominada techo, mientras que la parte ventral forma el tectum. Estas regiones

actúan como estaciones de conexiones precisas para los reflejos auditivos, así como para los visuales. Varias regiones del mesencéfalo establecen conexiones importantes entre el cerebelo, los ganglios basales —núcleo de la sustancia negra que muestra degeneración en condiciones patológicas, como la enfermedad de Parkinson— y los hemisferios cerebrales. Todas las conexiones son componentes cruciales de los sistemas motores. El espacio ocupado por líquido queda limitado a un canal identificado como acueducto cerebral. La [figura 1.9](#) ilustra lo anteriormente descrito.

ROMBOENCÉFALO

El romboencéfalo, o cerebro posterior, está constituido por el mielencéfalo y el metencéfalo. El primero es una vesícula que originará el bulbo raquídeo. A partir del metencéfalo se formarán dos nuevos componentes:

- El cerebelo, región que se encarga de la coordinación del movimiento.
- El puente, que establecerá un camino para las numerosas fibras nerviosas

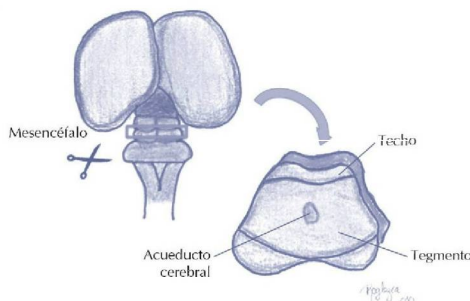


FIGURA 1.9 Esquema que muestra las principales divisiones del mesencéfalo en etapas posteriores del desarrollo embrionario.

que viajarán entre la médula espinal, la corteza cerebral y la cerebelosa (fig. 1.10).

Estas subdivisiones, junto con las mencionadas anteriormente y la médula espinal, conforman las seis regiones principales del sistema nervioso maduro.

MÉDULA ESPINAL

Antes y después del cierre del tubo neural, la pared de este tubo está conformada por un conjunto de células especializadas

identificadas como neuroepiteliales y que se distribuirán sobre todo el grosor de la pared. La tasa de proliferación de estas células es muy alta y muy pronto darán origen a las células nerviosas primitivas o neuroblastos, e integrarán la sustancia gris de la médula espinal —capa del manto—. La capa más anterior de la médula espinal —capa marginal— estará conformada por los axones de los neuroblastos, los cuales, con el paso del tiempo, se irán mielinizando y formarán la sustancia blanca de la médula espinal (fig. 1.11).

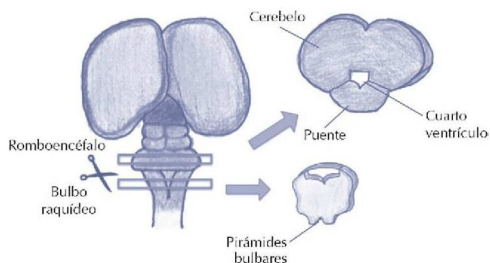


FIGURA 1.10 La parte más anterior del romboencéfalo es la región rostral, que se diferencia en el cerebelo y la protuberancia (puente). El espacio que se observa corresponde al cuarto ventrículo. La parte más posterior del romboencéfalo se diferencia en el bulbo raquídeo.

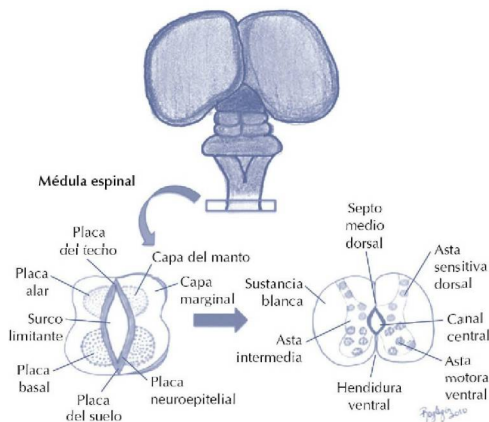


FIGURA 1.11 La imagen muestra un corte de la médula espinal a través de dos etapas de desarrollo. En los cortes inferiores se puede observar la formación de las astas motoras y sensitivas.

La constante proliferación y acomodo de los neuroblastos en la capa del manto facilitará la visualización de dos ensanchamientos, uno ventral y otro dorsal. En el primero se encontrarán las astas motoras ventrales y se integrarán las áreas motoras de la médula espinal. La parte dorsal —placa alar— formará las áreas sensitivas. Entre ambos ensanchamientos existe un surco longitudinal que los limita. Además del asta motora ventral y el asta sensitiva dorsal, existe un área que no llega hasta la región final de la médula y es identificada como asta intermedia.

ORIGEN DE LAS NEURONAS Y LAS CÉLULAS GLIALES

El proceso que se requiere para originar las neuronas y las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos, etc.) es complejo y depende de la expresión de diferentes genes y momentos particulares. Por su parte, los factores que regulan la diferenciación

neuronal proceden tanto de elementos celulares del embrión (internos) como del medio que lo rodea (externos). Dentro de los factores internos se ha considerado la superficie celular, así como las moléculas que libera, los factores de transcripción que actúan en el ADN para controlar la expresión génica. En los factores externos se consideran los elementos involucrados con la nutrición, diferentes estímulos, etc. La interacción equilibrada entre estos factores favorece un adecuado ambiente para que se pueda llevar a cabo la génesis de las diferentes estirpes celulares, las cuales son originadas a través de diferentes precursores no solo durante el desarrollo embrionario, sino también en etapas posnatales.

PROLIFERACIÓN, DIFERENCIACIÓN Y MIGRACIÓN CELULAR

Posteriormente al cierre del tubo neural se forman áreas específicas de proliferación celular: la zona ventricular (ZV) y la zona

subventricular (ZSV). Las células neuroepiteliales (NE), que recubren las cavidades ventriculares, son las progenitoras iniciales con una actividad mitótica extraordinaria. Las células NE sufren un patrón estereotipado de diferenciación que conduce a la formación de nuevas células identificadas como células de la glía radial (GR). Estas se dividen de una forma asimétrica y dan origen a neuronas de una forma directa o indirecta a través de progenitores intermedios neuronales (PIN). La GR también origina las células gliales, como los astrocitos o los oligodendrocitos (fig. 1.12).

La mayor parte de las neuronas se forman durante la primera mitad de la gestación, con excepción de las células granulares del bulbo olfatorio, el cerebelo y el hipocampo, que continúan con su génesis aún en etapas de la adultez. Las primeras células posmitóticas migran de manera radial fuera del neuroepitelio y forman la primera capa cortical (preplaca).

En los humanos, la preplaca se forma de la semana 7 hasta la 10-11 de gestación. Esta preplaca cortical está formada por una parte superficial, conocida como la zona

marginal, y una parte interna, identificada como subplaca. La subplaca es una estructura muy importante a la que llegarán las diferentes fibras aferentes originadas en el tálamo, el prosencéfalo basal, el tallo cerebral, las fibras ipsolaterales de los hemisferios cerebrales, etc.

Una vez que las neuronas nacen, migran hasta alcanzar una región específica del cerebro. Se han identificado dos formas de migración, una pasiva y otra activa. En la migración pasiva, las células recién nacidas son desplazadas por las células generadas *de novo* hacia la superficie del cerebro. Por su parte, en la migración activa, las células se mueven mediante cambios conformacionales de su citoesqueleto que les permiten alcanzar lugares más distantes para ir formando las diferentes capas corticales. La mayor parte de las neuronas corticales migran a lo largo de las prolongaciones citoplásmicas de las células de la GR residentes en la ZV, cuyos procesos citoplásmicos van desde la superficie ventricular hasta la superficie pial o cerebral externa. Estas guías gliales se encuentran agrupadas de 3 a 10 fibras radiales.

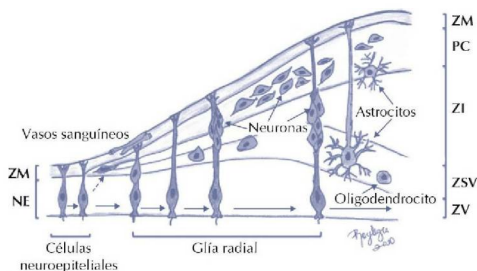


FIGURA 1.12 La imagen muestra la proliferación de las neuronas y las células gliales durante el desarrollo de la corteza. La capa de células neuroepiteliales se diferenciará en células de la glía radial, que, a su vez, originan diferentes estirpes celulares de una forma directa o a través de progenitores intermedios. NE: neuroepitelio; PC: placa cortical; ZI: zona intermedia; ZM: zona marginal; ZSV: zona subventricular; ZV: zona ventricular.

La migración neuronal a lo largo de las células de la glía radial es regulada por una compleja interacción molecular entre las células gliales y las neuronas. Diferentes sustancias desempeñan un papel importante en la interacción célula-célula, como las glucoproteínas, los ácidos grasos de los lípidos membranales, el ácido gammaaminobutírico (GABA) y el glutamato, etc.

La organización de las prolongaciones gliales desempeña un papel muy importante, al garantizar una distribución columnar de las neuronas derivadas de la zona ventricular. Aunque la migración de las neuronas ocurre de dentro (ZV) hacia fuera (superficie pial), las neuronas más antiguas se ubican en las capas corticales más profundas, mientras que aquellas generadas posteriormente y, por lo tanto, más jóvenes encuentran su destino en las capas más superficiales de la corteza. En la corteza cerebral humana, la migración se realiza entre el tercer y el quinto mes de gestación. El tiempo exacto, durante el cual la migración cesa, no se conoce de manera precisa; sin embargo, existen evidencias de que ocurre poco después de la semana 32 de vida intrauterina. Menos del 10% de las neuronas corticales migran de una forma no radial, como en el caso de los circuitos locales generados por células de tipo gabaérgico que migran de manera tangencial desde su lugar de origen en la eminencia ganglionar subcortical.

Durante el periodo de migración, las neuronas comienzan a diferenciarse. Sin embargo, sus axones y dendritas se desarrollan por completo cuando ocupan su posición final. Entre los factores que guían este proceso se encuentran las diferentes señales químicas, factores de crecimiento nervioso, componentes de la matriz extracelular, etc.

MUERTE NEURONAL

Aún no se conocen con exactitud los mecanismos precisos de la supervivencia de todas las conexiones sinápticas generadas durante el desarrollo. Se postula que existe una formación excesiva al principio, seguida de una degeneración selectiva de las conexiones con poca viabilidad. Esta idea llevó a formular la conocida «hipótesis de la muerte celular». Se sabe que las neuronas requieren diferentes factores neurotróficos —factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y neurotrofina-3 (NT-3), entre otros— para sobrevivir, por lo que, si dichos niveles son bajos, entonces se requiere una verdadera competencia para obtenerlos y evitar morir.

CONCLUSIÓN

Desde el origen de los primeros vertebrados hasta el hombre actual se presentaron diferentes factores externos e internos, los cuales contribuyeron a generar una extraordinaria coordinación neuronal para favorecer el proceso de la encefalización humana. Hasta ahora no existe ninguna especie en el planeta similar a la nuestra, de seres bípedos que usen o controlen el fuego y su entorno. Ninguna otra especie escribe libros ni expresa sus sentimientos y pensamientos. Para que todas estas funciones se realicen de manera apropiada, se requiere una acertada interacción molecular para generar los diferentes procesos neurales desde las primeras etapas del desarrollo embriológico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bruner E. Fossil traces of the human thought: paleoneurology and the evolution of genus Homo. *J Anthropol Sci* 2003;81:29-56.
- De Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Early Hum Dev 2005;82:257-66.

- Finlay BL, Darlington RB, Nicastro N. Developmental structure in brain evolution. *Behav Brain Sci* 2001;24:283-308.
- Friederici AD, Fiebach CJ, Schlesewsky M, Bornkessel ID, Von Cramon DY. Processing linguistic complexity and grammaticality in the left frontal cortex. *Cer Cortex* 2006;16:1709-17.
- Gibbons A. A new kind of Ancestor: Ardipithecus Unveiled. *Science* 2010;326:36-40.
- Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M, et al. A draft sequence of the Neanderthal genome. *Science* 2010;328 (5979):710-22.
- Gressens P. Mechanisms and disturbances of neuronal migration. *Pediatr Res* 2000;48(6):725-30.
- Gupta RK, Hasan KM, Trivedi R, Pradhan M, Das V, Parikh NA, et al. Diffusion tensor imaging of the developing human cerebrum. *J Neurosci Res* 2005;81:172-8.
- Jerison HJ. Animal intelligence as encephalization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985;308(1135):21-35.
- Jerison HJ. The study of primate brain evolution: where do we go from here? En: Falk D, Gibson KR, editors. *Evolutionary anatomy of the primate cerebral cortex (307-337)*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. p. 307-37.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell T. *Principios de Neurociencias*. Madrid: McGraw-Hill; 2000.
- Kelly RE. Tripedal knuckle-walking: a proposal for the evolution of human locomotion and handedness. *J Theor Biol* 2001;213:333-58.
- Lieberman DE, McCarthy RC. The ontogeny of cranial base angulation in humans and chimpanzees and its implications for reconstructing pharyngeal dimensions. *J Human Evol* 1999;36:487-517.
- Rakic P. Evolution of the neocortex: Perspective from developmental biology. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:724-35.
- Rakic P. Pre- and post-developmental neurogenesis in primates. *Clin Neurosci Res* 2002; 2:29-39.
- Sadler TW. *Langman Embriología médica*. 11.ª ed. Philadelphia: Lippincott, William & Wilkins; 2009.
- Schoenemann PT. Evolution of the size and functional areas of the human brain. *Annu Rev Anthropol* 2006;35:379-406.
- Semendeferi K, Damasio H. The brain and its main anatomical subdivisions in living hominoids using magnetic imaging. *J Hum Evol* 2000;38:317-32.
- Striedter GF. *Précis of principles of brain evolution*. *Behav Brain Sci* 2006;29:1-36.
- Weaver A. Reciprocal evolution of the cerebellum and neocortex in fossil human. *PNAS* 2005;102:3576-80.

Organización celular del sistema nervioso

Joaquín García Estrada, Rocío González Castañeda,
Yaveth Ruvalcaba Delgadillo y Sonia Luquín de Anda

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso (SN) está organizado en dos áreas anatómica y funcionalmente diferenciadas: el sistema nervioso central (SNC), compuesto por cerebro, cerebelo, bulbo, mesencéfalo, diencefalo, telencefalo y médula espinal, y el sistema nervioso periférico (SNP), compuesto por nervios sensitivos y motores craneales y espinales que coordinan, regulan e integran nuestros órganos internos mediante respuestas inconscientes. Cada una de estas dos divisiones del sistema nervioso está conformada por diversas estirpes celulares que difieren, entre otras características, en sus funciones, forma, tamaño, etc.; sin embargo, comparten muchos aspectos básicos con el resto de las células del organismo.

Las células que más comúnmente han sido asociadas al SN son las neuronas; existen diversos tipos de ellas, dependiendo del área anatómica y de su actividad. Hay también otros tipos celulares que, por sus funciones, son tan importantes como las neuronas; son, por ejemplo, las células gliales: astrocitos, microglia, oligodendrocitos, células de Schwann, entre otras, ya que

existen otras especializaciones celulares, como la glía envolvente olfatoria de los mamíferos, que por sus características y linaje se han definido como una forma diferente de glía. Otras estructuras con funciones de homeostasia y de comunicación entre el cerebro y el resto del organismo serán descritas posteriormente. Tal es el caso de los órganos circunventriculares, referidos a pequeñas regiones que carecen de barrera hematoencefálica, que son, básicamente, un núcleo de neuronas poseedoras de vasos sanguíneos permeables a macromoléculas circulantes.

Por razones de simplificación, comenzaremos por describir la neurona. Las características internas de una neurona típica son semejantes a las de todas las células eucarióticas, las que tienen un núcleo bien definido y delimitado por una doble membrana, también llamado carioplasma. Estas células poseen, además del núcleo, otras estructuras, llamadas organelos u orgánulos, cada una de las cuales está delimitada por una membrana, aunque existen otras estructuras libres en el citosol. El conjunto de organelos y otras

subestructuras dentro de la neurona mantienen los procesos metabólicos básicos de soporte y, además, permiten desarrollar sus funciones especializadas de recibir, conducir y transmitir señales eléctricas.

Las neuronas varían en tamaño. Sin embargo, en su mayoría están comprendidas en el rango de 10-20 micrómetros (μm) de diámetro. El ojo humano es incapaz de ver todo aquello que se encuentre por debajo de 100 μm , y de ahí que el estudio de este nivel de microestructura fuera imposible antes del desarrollo del primer microscopio de luz, a finales del siglo XVI. El estudio de organelos dentro de la neurona sucedió con el advenimiento de los microscopios electrónicos de transmisión y de barrido, que se inició a partir de los años sesenta y ochenta, respectivamente.

El microscopio electrónico de barrido permite la visualización de estructuras de aproximadamente 100 μm a 8 nanómetros (nm) de diámetro. La resolución del microscopio electrónico de transmisión va de 50 μm hasta 0,2 nm. Los tamaños ordinarios de algunas estructuras internas celulares (organelos) incluyen, por ejemplo, mitocondria (7 μm), ribosomas (20-25 nm), microtúbulos (25 nm) y ADN (2 nm). Si bien cada organelo realiza una función específica para el mantenimiento de la célula, no todos los organelos están presentes en todas las células. Además, los organelos varían en número dependiendo de la especialización celular (fig. 2.1).

El líquido claro y viscoso dentro de una célula se llama citoplasma (citosol o hialoplasma), compone el mayor volumen del

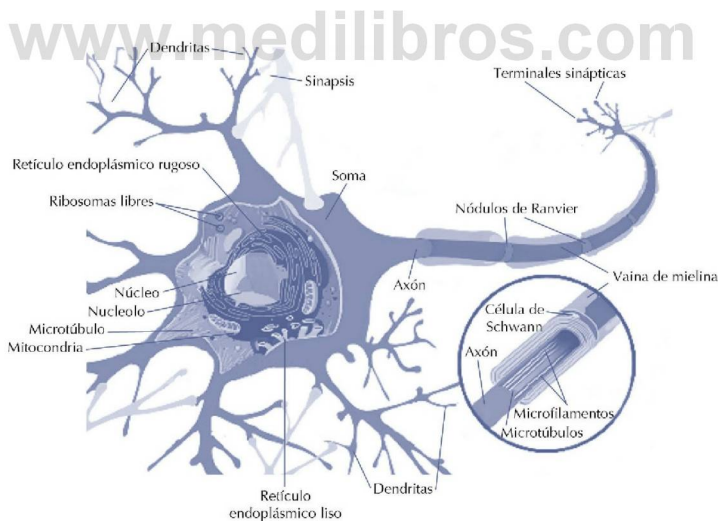


FIGURA 2.1 Organización subcelular de una neurona madura típica. Organelos: nucleolo, núcleo, ribosomas, vesículas, retículo endoplásmico rugoso, aparato de Golgi, microfilamentos (citoesqueleto), retículo endoplásmico liso, mitocondria, vacuola, citoplasma, lisosomas.

material celular, y proporciona un medio de suspensión para organelos y moléculas que flotan libremente.

La membrana plasmática (antes llamada membrana celular) recubre todo el perímetro neuronal y actúa para controlar el tráfico de sustancias hacia dentro y fuera de la célula. Consiste en una doble membrana lipídica, constituida predominantemente por un 50% de lípidos y un 50% de proteínas; sin embargo, como las proteínas son mucho más voluminosas que los lípidos, hay 50 moléculas de estos últimos por cada molécula de proteína. Los lípidos son fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilcolina y esfingomielina; de todos los lípidos, el 75% corresponde a fosfolípidos.

Las proteínas son de dos tipos principales, integrales y periféricas, y su naturaleza determina su función. Pueden actuar como:

- **Canales** (integrales, generalmente glucoproteínas): sirven como poros para que determinadas sustancias puedan transitar a través de la membrana hacia el interior o el exterior de la célula.
- **Transportadoras**: sufren rearrreglo de su estructura cuaternaria y, mediante este cambio morfológico, permiten el paso de determinados productos.
- **Receptores** (integrales): poseen especificidad para el reconocimiento de determinadas moléculas, a las que se unen o fijan. Puede tratarse de hormonas, neurotransmisores o nutrientes vitales para la función celular. La molécula que se une al receptor se llama *ligando*.
- **Enzimas**: pueden ser proteínas integrales o periféricas, y sirven para catalizar reacciones en la superficie membranal.
- **Anclajes del citoesqueleto**: son proteínas periféricas presentes en la cara interna de la membrana (en contacto con el citosol) y el sitio de fijación de los filamentos del citoesqueleto.
- **Marcadores de la identidad celular**: son glucoproteínas y glucolípidos que permiten al sistema inmune identificar las células ajenas en el cuerpo (como bacterias o virus), basándose en la composición de glucoproteínas en la membrana plasmática. Al estar hacia el exterior, las cadenas de carbohidratos de glucoproteínas y glucolípidos forman una especie de cubierta denominada *glucocáliz* (*cubierta celular*), cuya función es la protección de la célula frente a posibles daños y el reconocimiento celular de cadenas carbohidratadas.

Por ejemplo, la clasificación de los grupos sanguíneos como A, B y O está basada en la presencia o ausencia de azúcares específicos unidos a las proteínas (glucoproteínas) sobre la membrana plasmática de los eritrocitos.

Las glucoproteínas son más abundantes y pueden presentar más de una ramificación de glúcidos, mientras que los glucolípidos poseen solo uno. Los glúcidos que se presentan son glucosa, galactosa, manosa, glucosamina y ácido siálico; este último se encuentra en los extremos y es el responsable de la carga negativa. Algunas evidencias sugieren que otras células detectan cuándo los niveles de azúcares de la membrana alcanzan un bajo umbral y se desencadena un proceso que destruye la célula envejecida. Este proceso se conoce como apoptosis y se distingue de la muerte celular anormal sin reciclaje de membranas, ni de elementos complejos reutilizables, conocida como necrosis. Con la edad se reduce la cantidad de azúcares en el glucocáliz.

La organización de esta membrana plasmática consiste en dos capas de lípidos o moléculas de grasa (especialmente, fosfolípidos), que son compuestos

anfipáticos. Un extremo de la molécula que contiene fósforo es polar e hidrófilo (compatible con el agua), y se conoce como la «cabeza». El extremo opuesto consiste en cadenas acilo de los fosfolípidos —doble cadena de ácidos grasos que es no polar e hidrófoba (repulsiva al agua)—. Esta organización estructural de fosfolípidos es especialmente importante para entender cómo funciona el recambio de la célula con su entorno. La cabeza hidrófila de fósforo de cada capa se orienta hacia el contacto con los fluidos presentes en el espacio extracelular y con el compartimento intracelular. Las «cadenas» apolares e hidrófobas por sí mismas tienden a quedar secuestradas en el interior de la bicapa lipídica, excluida del contacto con los ambientes hidrófilos. Entre los fosfolípidos de esta doble capa se encuentran embebidas las moléculas proteicas antes descritas (fig. 2.2).

Mientras que las proteínas integrales atraviesan totalmente la membrana plasmática, las periféricas no atraviesan el espesor completo de la membrana y se encuentran adheridas solamente a un lado de la membrana, ya sea hacia el interior o el exterior de la célula (cara intracitoplásmica interna o cara externa). Ayudan a las moléculas a transportarse a través de la membrana y, en respuesta a señales extracelulares, desencadenan diferentes procesos a través del envío de mensajes intracelulares para activar la síntesis de sustancias específicas, producto de la decodificación de las señales desde el núcleo.

Así como las proteínas y los azúcares forman parte importante de la membrana plasmática, el colesterol parece proporcionar estabilidad estructural a la membrana, anclándose entre las moléculas de fosfolípidos, que constantemente están en un movimiento bidimensional. Algunos de

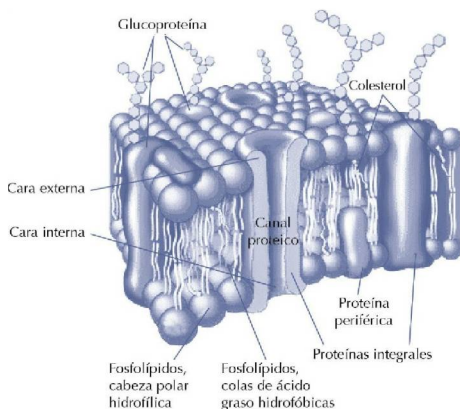


FIGURA 2.2 Membrana celular. Representación esquemática de los componentes de la bicapa lipídica (mosaico fluido). Se muestran la doble capa de fosfolípidos formados por una cabeza polar hidrofílica y su extremos de ácidos grasos hidrofóbicos; proteínas periféricas e integrales, algunas representando canales de transportación selectiva; y otros componentes como el colesterol.

los canales transmembranales están controlados por la acción de proteínas específicas, llamadas compuertas. Además de la membrana plasmática, una célula eucariótica presenta organelos intracelulares delimitados por membranas, dispersos por todo el citoplasma. Las membranas «empaquetan» y diferencian cada unidad funcional de la célula y están involucradas en el aumento de la complejidad de los materiales para el consumo intracelular y para la exportación.

A continuación se hará una descripción de las estructuras subcelulares (organelos intracelulares) que participan en el mantenimiento de los procesos básicos de la célula (en este caso, la neurona).

El *núcleo* neuronal, estructura con forma oval, está delimitado por una membrana y presente en el soma. En su interior se encuentra el nucleolo encargado de la producción de ribosomas y los cromosomas, necesarios para la producción codificada de proteínas dentro de la célula. La información genética de un organismo está codificada dentro de cadenas largas de ácido desoxirribonucleico (ADN), a partir del cual se forman los cromosomas. El ADN está compuesto por dos cadenas largas interconectadas en un arreglo helicoidal. Las subunidades de un cromosoma (genes), cuando se activan, inducen la producción de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), que es un duplicado de la información contenida en el gen. Cuando la cadena inicial de aminoácidos sale del núcleo, se alarga y adhiere a ribosomas del retículo endoplásmico, para iniciar de esa forma la producción de proteínas.

De manera más detallada, el proceso de *síntesis de proteínas* es como sigue: el ADN nuclear transcribe el mensaje codificado al ARNm; a partir de una cadena del ADN se origina una cadena complementaria de ARNm, que sale del núcleo mediante los poros de la cisterna perinuclear

y llega al citoplasma, donde se adhiere a un ribosoma. Allí será leído y descifrado el mensaje proveniente del ADN nuclear.

El ARN de transferencia (ARNt) selecciona un aminoácido específico y lo conduce al sitio donde se encuentra el ARNm. Allí engancha otros aminoácidos de acuerdo con la información codificada y forma un polipéptido. Se unen varias cadenas de polipéptidos y constituyen las proteínas. El ARNt queda libre.

Los ribosomas se mueven a lo largo del ARNm, que determina qué aminoácidos van a ser utilizados y su secuencia en la cadena de polipéptidos. El ARN ribosómico (ARNr), diferente del ARNm y del ARNt, y cuya estructura se desconoce, interviene también en el acoplamiento de aminoácidos en la cadena proteica.

Las proteínas formadas se desprenden del ribosoma y posteriormente serán utilizadas por las células. Igualmente, el ARNt es «descargado» y el ARNm ya «leído» se libera del ribosoma y puede destruirse por las enzimas celulares o leerse por uno o más ribosomas. En resumen, la síntesis de proteínas empieza en el núcleo a partir de la información contenida en el ADN, pero se lleva a cabo en el citoplasma, en los ribosomas (fig. 2.3).

Los *ribosomas* constituyen el sitio de producción de proteínas a partir de la información proveniente del ARNm. Reciben la información codificada de secuencias de subunidades y ensamblan la proteína. Las proteínas especializadas producidas típicamente por las neuronas incluyen enzimas que catalizan (aceleran) las reacciones que suministran las moléculas esenciales para el funcionamiento neuronal, como neurotransmisores y acarreadores, o proteínas de señalización dentro de la membrana plasmática. Los ribosomas unidos al retículo endoplásmico son responsables de la producción de proteínas que serán liberadas

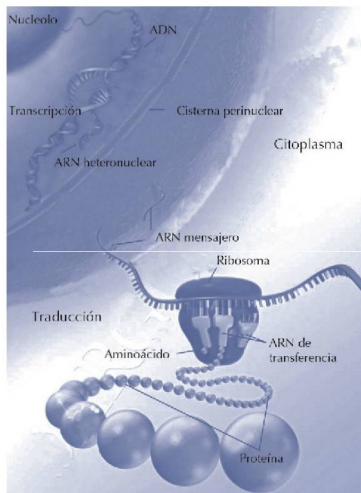


FIGURA 2.3 Síntesis de proteínas. Visualización simplificada de los elementos participantes en la síntesis de proteínas. Se muestra el núcleo con sus componentes, el nucleolo, la doble cadena de ADN y ARN; fuera del núcleo dentro del citoplasma, se representa el ARN mensajero, ARN de transferencia, ribosomas, aminoácidos y proteínas.

a otros sitios fuera de la célula, mientras que los ribosomas que flotan libremente en el citoplasma son los responsables de la producción de proteínas que permanecerán dentro de la célula.

El *retículo endoplásmico* es un sistema complejo de membranas paralelas y plegadas que se encuentran dentro del soma (cuerpo) de la neurona. El retículo endoplásmico rugoso está cubierto por ribosomas, lugar en que se sintetizan proteínas, mientras que el retículo endoplásmico liso (carente de ribosomas) es el sitio en el que se sintetizan lípidos. Las proteínas producidas dentro del retículo endoplásmico rugoso serán exportadas (secretadas) fuera de la neurona, utilizadas dentro de la célula para orientar la producción de neurotransmisores o empleadas para renovación de la

membrana plasmática neuronal. El retículo endoplásmico forma una red de tubos que aíslan, modifican, almacenan y transportan proteínas y lípidos recientemente sintetizados a otras localizaciones dentro de la célula, como el aparato de Golgi.

La membrana del *retículo endoplásmico rugoso* se continúa con la membrana que conforma la cisterna perinuclear. Es una relación que probablemente ayuda en el transporte de ribosomas desde el nucleolo, que se encuentra dentro del núcleo, a la membrana del retículo endoplásmico, donde se producen las proteínas. El *retículo endoplásmico liso* es una continuación del rugoso; además de para la síntesis de lípidos, actúa como reservorio de iones calcio (Ca^{2+}) y está implicado en la síntesis de hormonas esteroides, glucogenólisis

y desintoxicación de algunas drogas mediante reacciones de hidroxilación, para que puedan excretarse sus metabolitos a través de la orina.

El *complejo de Golgi*, también conocido como aparato de Golgi, es un organelo membranoso constituido por un conjunto de *sáculos* discoidales y aplanados, delimitados por una unidad de membrana, ligeramente dilatados en sus extremos y *vesículas* asociadas. Los sáculos se agrupan en pilas de 5 a 10 unidades que se denominan *dictiosomas*, los cuales suelen presentar una superficie cóncava y otra convexa. Las cavidades están delimitadas por una membrana unitaria (solo es una capa bilaminar de fosfolípidos) y están llenas de fluido. Los diferentes dictiosomas están conectados entre sí.

A su vez, el aparato de Golgi se relaciona con el retículo endoplásmico, ya que se forma a sus expensas y sus funciones son complementarias. El retículo y el aparato de Golgi forman el denominado *complejo GERL (Golgi, endoplasmic reticulum, lysosomes)*. Es una red interconectada de membranas capaz de generar los productos moleculares de una neurona, como las hormonas, y está involucrada en la modificación final de las proteínas. Al completarse el proceso de síntesis molecular, la membrana de Golgi envuelve estos productos en sacos o vesículas para su almacenamiento y su eventual transporte a la membrana plasmática, donde los productos son secretados al exterior de la célula.

El proceso por el cual las vesículas de membrana se fusionan con la membrana plasmática y luego se revientan hacia el espacio extracelular se llama exocitosis. Una de las funciones del aparato de Golgi consiste en intervenir en la glucosilación (unión de glúcidos) a proteínas y lípidos de membrana procedentes del retículo

endoplásmico que van a ser productos de secreción celular. Interviene también en la acumulación y secreción de sustancias, en la producción de membrana, en el transporte vesiculado de moléculas a través del citoplasma y en la formación de *lisosomas*.

Otros de los organelos especializados con propiedades únicas, que solo se observan en las neuronas, son los componentes del *citoesqueleto*, compuesto por tres estructuras de tipo fibrilar de diferente diámetro: los microtúbulos, los neurofilamentos y los microfilamentos. A ellos se asocian otras proteínas. Cada tipo de estos filamentos corresponde a un polímero formado por un número variable de moléculas de un monómero. En el caso de los microtúbulos se trata de la tubulina, en los neurofilamentos es la citoqueratina, y en los microfilamentos, la actina globular.

Sus principales funciones son:

- Mediar en el movimiento de organelos entre las diferentes regiones de la neurona.
- Fijar la ubicación de determinados componentes de la membrana, por ejemplo, receptores químicos, en los sitios adecuados.
- Determinar la forma neuronal.

Los *microtúbulos* son las fibras de mayor diámetro del citoesqueleto (25 a 28 nm de diámetro externo). Cada fibra se presenta como un cilindro cuya pared está formada por 13 estructuras alargadas o protofilamentos de unos 5 nm de diámetro. Cada protofilamento está constituido por monómeros de subunidades alternas de tubulina α y β .

Los *neurofilamentos* (o neurofibrillas, o filamentos intermedios en otros tipos de células) tienen alrededor de 10 nm de diámetro, son los más abundantes y representan el soporte del citoesqueleto. Cada neurofilamento está constituido por

monómeros, también organizados como estructuras filamentosas. Dos monómeros se unen, enrollados uno alrededor del otro, para constituir un dímero. A su vez, dos dímeros enrollados uno en el otro constituyen una fibra de mayor grosor, el complejo tetamérico. La unión de varios de estos complejos forma el protofilamento, y dos protofilamentos conforman la protofibrilla. Tres protofibrillas enrolladas constituyen el neurofilamento.

Los *microfilamentos* son polímeros en forma de filamentos de 3 a 5 nm de diámetro que están constituidos por monómeros de actina globular, donde cada monómero tiene trifosfato de adenosina (ATP) o difosfato de adenosina (ADP). Cada microfilamento está formado por dos hebras helicoidales de actina.

Los microtúbulos (neurotúbulos) en una neurona se utilizan como guías para orientar el transporte de sustancias a diferentes partes del cuerpo. Por ejemplo, en el soma celular, cerca del núcleo, son sintetizados neurotransmisores, dado que estos deben transportarse largas distancias hasta el final de los axones, a través de la participación de los microtúbulos, y los filamentos alcanzan su sitio final envueltos en vesículas hasta la terminal presináptica, donde se utilizan para la transmisión sináptica.

Los microtúbulos, los neurofilamentos y los microfilamentos conforman el citoesqueleto neuronal que les proporciona soporte.

Los antecedentes más iniciales de estas estructuras celulares incluyen los escritos no solo de Ramón y Cajal, el neuroanatomista, sino también de Freud y Alzheimer en sus estudios de motilidad celular y túbulos. Información molecular muy reciente ha incrementado la comprensión de estos elementos de arquitectura celular, motilidad y forma.

Las neuronas parecen diferir en las propiedades de su citoesqueleto, diferencias que pueden reflejar características funcionales, entre ellas la susceptibilidad al daño y la capacidad para repararse tras una lesión. Los elementos del citoesqueleto son sintetizados en el soma de una neurona, pero transportados a todo lo largo del axón de la neurona (que compone alrededor del 99% de la estructura total de la neurona), donde forman ensamblajes moleculares complejos o matrices. Durante algún tiempo se pensó que la estructura del citoesqueleto era bastante homogénea a todo lo largo del axón. Sin embargo, evidencias recientes indican lo contrario, ya que, por ejemplo, en neuronas periféricas de mamíferos, el contenido de proteínas de neurofilamentos disminuye alrededor de dos veces distalmente (a partir del cuerpo celular), mientras que el contenido de microtúbulos se incrementa a partir del cuerpo celular.

El comportamiento dinámico de ensamblaje y desensamblaje de las proteínas de los filamentos neuronales, incluidas la acumulación regional y la formación de entrecruzamientos para estabilizar matrices, está bajo el control de proteínas cinasas y fosfatasas, enzimas que regulan la actividad molecular en los extremos de estas proteínas estructurales. Nuestra comprensión de estas enzimas nos proporcionará información útil para el tratamiento de diversas enfermedades neurológicas degenerativas, como Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, etc., todas ellas caracterizadas por la acumulación anormal de elementos del citoesqueleto a lo largo del axón.

Las *mitocondrias* son las centrales energéticas celulares, están presentes en el citoplasma celular, son de forma oval y están formadas por una doble membrana de lípidos. La membrana interna forma repliegues, llamados crestas, donde se

produce la mayor parte de la energía. La célula necesita energía para su mantenimiento, crecimiento y multiplicación; las mitocondrias aportan casi toda esta energía, al ejecutar las últimas etapas de la descomposición de las moléculas de los alimentos, consistentes en el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono, un proceso llamado respiración por su similitud con la respiración pulmonar. Sin mitocondrias, los animales y los hongos no serían capaces de utilizar oxígeno para completar la extracción de toda la energía de los alimentos, particularmente de la glucosa. Los organismos llamados anaerobios viven en medios sin oxígeno, y todos ellos carecen de mitocondrias.

El metabolismo aeróbico de nutrientes (basado en oxígeno) dentro de las estructuras membranosas de las mitocondrias se utiliza para sintetizar ATP, un compuesto que actúa como combustible celular. La molécula de ATP almacena energía dentro de sus enlaces químicos y libera esta energía para combustión de los procesos celulares a medida que se necesite.

Se estima que las primeras células vivas procarióticas surgieron hace aproximadamente 3.500 millones de años. Una creencia popularmente aceptada es la hipótesis endosimbiótica, que sostiene que las células eucarióticas se originaron a partir de las precursoras procarióticas. Aproximadamente 2.000 millones de años después de la aparición de la vida, una gran célula procariótica semejante a una ameba ingirió una pequeña bacteria aeróbica (que utiliza el oxígeno), y esta, en lugar de ser digerida, se estableció en su interior como un endosimbionte; con el paso del tiempo, la bacteria se transformó en una mitocondria y se incorporó dentro del proceso vital de la célula.

El metabolismo basado en el oxígeno de la bacteria proporcionó a la nueva célula

eucariótica una enorme ventaja metabólica. Esta hipótesis endosimbiótica, en parte, fue propuesta como un intento de explicar el hallazgo de que la mitocondria contiene su propio material genético, moléculas de ADN y ARN. Cuando la célula requiere incrementar su producción de energía, una mitocondria simplemente puede estrangularse en dos, ya que es un organelo autorreplicante. Tras la división, las dos mitades aumentan de tamaño y, en consecuencia, la célula aumenta su capacidad para producir ATP (energía).

Solo se encuentran mitocondrias en las células eucarióticas (células con el núcleo delimitado por membrana), y su número depende de la función celular. Las células con demandas de energía particularmente elevadas, como las musculares, tienen muchas más mitocondrias que otras.

ELEMENTOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El tejido nervioso está distribuido por todo el organismo en forma de una red de comunicaciones que constituye el sistema nervioso (SN). Las funciones fundamentales del tejido nervioso son transformar en impulsos nerviosos los variados estímulos que, bajo distintas formas de energía (calor, luz-energía mecánica y estímulos químicos), adoptan la forma de impulsos eléctricos, coordinar el funcionamiento de los distintos órganos para que participen beneficiando en conjunto al organismo, y servir de sustrato morfológico para las funciones nerviosas superiores, entre otras.

El tejido nervioso está conformado por dos tipos celulares:

- *Neuronas*: se encargan de funciones especiales, como sensaciones, pensamiento, recuerdo, actividad muscular controlada, regulación de secreciones glandulares, etc. La neurona posee la

propiedad de excitabilidad eléctrica, o sea, generación de potenciales de acción o impulsos en respuesta a estímulos. Estos se propagan de un punto a otro de la membrana plasmática gracias a la presencia de canales iónicos específicos. Sin embargo, son incapaces de reproducirse, con excepción de algunas zonas específicas, como el hipocampo y la zona subventricular de los mamíferos.

- *Células gliales*: existen en distintas variedades, participan en el aporte de nutrientes, brindan sostén y protección a las neuronas, mantienen la homeostasis del líquido intersticial que baña las neuronas y participan como sistema de defensa en el SN, entre otras funciones. La relación de neuronas y neuroglia es de 1:10, de manera que la neuroglia ocupa la mitad del volumen del SN. Conservan la capacidad de dividirse durante toda la vida y son el origen frecuente de tumores benignos y malignos.

Neuronas

Los sistemas nerviosos central y periférico están compuestos por neuronas que poseen una o más prolongaciones. Todas estas se desarrollan tempranamente durante la vida embrionaria desde el ectodermo (neuroblastos) del tubo neural, formado por una invaginación ectodérmica. Los neuroblastos desarrollan prolongaciones en poco tiempo, ya sea en su sitio original o en aquel al que migran.

Las prolongaciones de las células nerviosas pueden ser de dos tipos: a) extensiones sin ramificar, que conservan un diámetro uniforme a lo largo de todo su trayecto, con ramificaciones colaterales a partir de la parte central de una fibra nerviosa, y que reciben el nombre de axones y neuritas,

y b) prolongaciones que se ramifican muy pronto después de dejar el soma celular y luego se vuelven a ramificar en muchas otras arborizaciones más pequeñas. Estas son las dendritas, o prolongaciones citoplásmicas (fig. 2.4).

Para lograr una mejor descripción de los elementos que componen la neurona, comencemos con el soma. Este contiene un gran núcleo central de gran tamaño con una pequeña cantidad visible de cromatina, cuyo nucleolo es prominente debido a que la neurona debe sintetizar organelos y abundante citoplasma para rellenar sus largas prolongaciones.

Alrededor del núcleo se encuentra el pericarion, que contiene *cuerpos de Nissl/gránulos basófilos* (estructuras citoplásmicas que corresponden a concentraciones de retículo endoplásmico granular) y *neurofilamentos* (gran variedad de filamentos intermedios). Adicionalmente, se encuentran los componentes del aparato de Golgi, las mitocondrias, los lisosomas y los microtúbulos.

La membrana celular tiene áreas receptoras especializadas mediante las cuales se generan potenciales presinápticos, que pueden o no activar la sinapsis (comunicación celular).

Las *dendritas* contienen mitocondrias, microtúbulos y retículo endoplásmico granular; no poseen mielina y sus membranas también tienen áreas receptoras presinápticas. Algunas dendritas poseen protuberancias laterales parecidas a espinas, que también son receptoras. Las dendritas integran las influencias excitadoras (o inhibitoras) a lo largo de ellas, y modifican sus respuestas y su morfología durante el aprendizaje.

Las dendritas comúnmente son gruesas en su sitio de origen, pero reducen progresivamente su calibre tras divisiones repetidas hasta que aparecen como delgadas

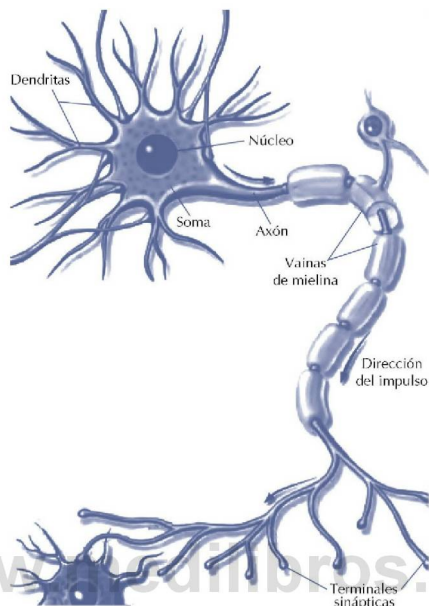


FIGURA 2.4 Estructura básica de la neurona. Se describen los principales componentes neuronales: núcleo; cuerpo celular (soma), dendritas, axón (vaina de mielina), nódulos de Ranvier, botones terminales.

ramificaciones a manera de arborescencias de diferentes formas. Cuando se visualizan en forma tridimensional mediante el empleo de ciertos métodos que se basan en la utilización de plata, se distinguen zonas rugosas irregulares que revelan varicosidades y nódulos, a diferencia de los axones, que son rectos y lisos. Sus ramificaciones terminales se conocen como telodendrones. Junto con los somas neuronales y las prolongaciones que provienen de otras neuronas, forman lo que se conoce como sustancia gris.

Las *fibras nerviosas* de las neuronas, incluyendo el *axón* y su vaina de mielina, en el caso de que sea mielinizado, contienen *axoplasma* que fluye centrifugamente

desde el sitio somático de inicio del axón (cono axónico). Tienen mitocondrias, neurofilamentos, microtúbulos, vesículas de transporte y, en algunas neuronas, vesículas de secreción en el axoplasma. Estas fibras se conocen como sustancia blanca.

La membrana del axón es el axolema, y la dilatación final de la terminal (en forma de «pie») almacena vesículas y microvesículas de neurotransmisores (el axón también es conocido como cilindro-eje).

La vaina de mielina de lipoproteínas alrededor del axolema se interrumpe en intervalos regulares para dejar el axolema descubierto en los nódulos de Ranvier. Así, la membrana propaga en forma saltatoria el potencial de acción.

Muchos de los axones alcanzan una gran distancia con respecto al soma neuronal, aunque en la mayoría de las neuronas los axones terminan a cierta distancia del soma celular. Por esta razón es difícil observar una neurona en toda su extensión, lo que ha causado una descripción fragmentada de su morfología microscópica.

Con algunas excepciones, casi todas las neuronas solo tienen un axón y hasta ahora no se ha encontrado ninguna neurona en tejidos de vertebrados que no tenga axón. El axón se origina generalmente a partir de la extensión con forma de cono del cuerpo celular (cono axónico), el cono de implantación o cuello axónico y, más raramente, de la base de una de sus dendritas, a cierta distancia del soma neuronal. Uno de sus rasgos más distintivos es su contorno liso y regular con diámetro uniforme. A cierta distancia del soma neuronal, casi en su terminación y luego a través de su trayecto, el axón puede dividirse en dos partes iguales. Algunas neuronas emiten prolongaciones laterales.

Según el arreglo de su axón, se distinguen dos tipos de células. En el primer caso, el axón se continúa como una fibra nerviosa, en las llamadas neuronas tipo I. En el segundo, que es menos frecuente, el axón no se continúa como una fibra nerviosa prolongada, sino que se ramifica en arborizaciones complejas, conocidas como botones terminales o neuropodios. El último tipo de célula se encuentra en la corteza del cerebro y el cerebelo, y en la sustancia gris de la médula espinal.

De una forma más simple, estos dos principales tipos celulares se describen como *neuronas tipo I*, que tienen axones largos, o *neuronas tipo II*, que poseen axones ramificados. Los axones de las neuronas tipo I tienen colaterales axónicas que terminan en pequeñas madejas.

En resumen, en su forma más simple, una neurona consiste en un soma celular y

un neuroeje con su terminal axónica o telodendron. En tipos más complicados pueden estar presentes una o dos dendritas, así como colaterales desde el axón, y ocasionalmente puede haber varios axones. De acuerdo con el número de sus prolongaciones, una neurona ganglionar puede describirse como unipolar, bipolar o multipolar (fig. 2.5).

Tipos de neuronas

- *Unipolares*: solo tienen una prolongación, como los neuroblastos.
- *Seudounipolares*: tienen una prolongación principal, que luego se ramifica en otras dos cortas desde el soma celular, como las células ganglionares de la raíz dorsal.
- *Bipolares*: tienen dos prolongaciones, como las células bipolares de la retina.
- *Multipolares*: tienen muchas prolongaciones, y sus formas incluyen:
 - Estelares.
 - Piramidales, con dendritas apicales y basales.
 - Purkinje, con un cuerpo robusto y dendritas orientadas como un árbol aplanado en un solo plano.

Aunque las neuronas pueden mostrar una gran diversidad de formas y tamaños, así como unas cuantas o numerosas dendritas, se encuentran ampliamente distribuidas en diferentes tejidos y mezcladas con otras estirpes celulares. Algunas neuronas presentan los tipos más característicos, como las multipolares (neuronas motoras) con numerosas dendritas, que terminan en la vecindad del soma neuronal después de ramificaciones repetidas, mientras que el axón, con sus ramas colaterales, se desprende desde el soma y se vuelve parte de una fibra nerviosa (se llama fibra nerviosa al conjunto del axón y su envoltura).

La técnica de Golgi es un método de tinción tridimensional de las neuronas, ya

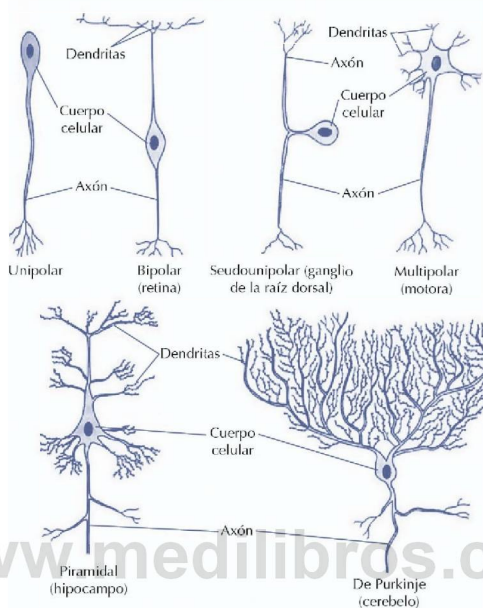


FIGURA 2.5 Variaciones morfológicas de la neurona. Muestra los diferentes tipos de neuronas de acuerdo al número de prolongaciones: unipolar, seudounipolar, bipolar y multipolar.

que se aplica a bloques gruesos de tejido cerebral y, como consecuencia, permite observar la morfología de las neuronas presentes, su número, la longitud del axón y la extensión de sus dendritas, así como sus relaciones con otras células. Esta técnica permite analizar las variaciones en la cantidad y la complejidad de las dendritas, así como la densidad de sus espinas, en respuesta a diferentes situaciones fisiológicas o patológicas, como el aprendizaje, la restricción de nutrientes o cambios atróficos dendríticos tras periodos prolongados de estrés.

La corteza cerebral contiene neuronas grandes, en cada una de las cuales se dis-

tingue un soma de forma piramidal (de ahí su nombre). Del ápice se desprende una dendrita larga, y de los ángulos de su base, o de los lados del soma neuronal, varias dendritas más pequeñas. El axón se origina directamente de la base o de una de las dendritas basales.

Las investigaciones recientes demuestran la teoría de la independencia neuronal: cada neurona se desarrolla de una sola célula (neuroblasto) y funciona como una célula independiente en situaciones fisiológicas o patológicas. Solo en situaciones aisladas se ha demostrado una conexión entre dos neuronas vecinas. Sin embargo, se ha visto que, a pesar de que la neurona es una

unidad autónoma, siempre está asociada con otras. En ninguna parte del cuerpo de un vertebrado existe una neurona completamente desconectada de las otras. El axón de una neurona se relaciona con los somas o las dendritas de otras neuronas sin perder su identidad. Así resulta la formación de redes, que permiten una comunicación continua entre las diferentes neuronas.

Las dendritas transmiten información de la periferia hacia el soma neuronal, y el axón desde el soma hacia la periferia, hacia las terminales nerviosas motoras o los órganos centrales. De esta manera puede afirmarse que el SN consiste en redes interconectadas de neuronas, cuya complejidad varía mucho, según la cantidad de grupos neuronales interconectados.

Corteza cerebral

Los somas celulares de las neuronas del cerebro están agrupados en una delgada capa de sustancia gris, que varía en espesor de 2-4 mm. Como un manto continuo, esta capa cubre completamente la sustancia blanca de los hemisferios, así como otras masas más grandes y más pequeñas de sustancia gris, conocidas como núcleos basales.

Desde fuera hacia dentro pueden identificarse las siguientes capas en la corteza cerebral: 1) una capa molecular; 2) una capa de células piramidales pequeñas; 3) una capa de células piramidales grandes; 4) una capa de células polimorfas, y 5) sustancia medular o de fibras nerviosas subyacentes.

Las células de la capa molecular pueden clasificarse en tres tipos principales de células: poligonales, fusiformes, y triangulares o estrelladas. Las células poligonales tienen de cuatro a seis dendritas, que se ramifican hacia fuera, hacia el interior de la capa molecular, y pueden penetrar hacia el interior del estrato subyacente de células pirami-

dales pequeñas. Su neuroeje se origina en los somas de las neuronas o en una de sus dendritas, y sigue una dirección horizontal u oblicua, emitiendo en su curso numerosas ramificaciones colaterales, que terminan en engrosamientos semejantes a una madeja.

Las neuronas fusiformes originan dendritas desde sus extremos alargados, que se extienden paralelas a la superficie del cerebro durante cierta distancia. Estas ramificaciones y sus arborizaciones se separan en ángulos casi rectos; la mayoría se dirigen hacia arriba, para ubicarse completamente dentro de la capa molecular. Las células triangulares o estelares son similares a las que se han descrito, pero poseen no dos, sino tres dendritas. Estas, junto con las neuronas fusiformes con sus numerosas prolongaciones dendríticas, son características de la corteza cerebral.

Los elementos típicos de la segunda y la tercera capa de la corteza cerebral son las neuronas pequeñas (alrededor de 10 μm de diámetro) y células piramidales grandes (de 20-30 μm de diámetro) compuestas por un soma triangular, con la base del triángulo hacia abajo y paralela a la superficie del cerebro. También tienen una dendrita principal ascendente hacia la superficie cerebral, varias dendritas basales que se originan en la superficie basal del soma celular y un axón que se dirige hacia la sustancia medular, el cual tiene su origen en la base de la célula o en una de las dendritas basales. La dendrita principal ascendente origina abundantes arborizaciones laterales que se ramifican libremente y terminan en filamentos terminales. El tallo principal de la dendrita se extiende hacia la capa molecular, en la que se diseminan sus ramificaciones en forma de un penacho. Durante su curso a la sustancia blanca, el axón emite de 6 a 12 colaterales en la sustancia gris, las cuales se dividen dos a tres veces antes de terminar.

Aparte de que la capa de células polimórficas contiene unas cuantas células piramidales, esta consiste, principalmente, en: 1) células multipolares con axones cortos (células de Golgi), y 2) células con dendritas escasamente ramificadas y axones que se dirigen hacia la superficie cerebral (células de Martinotti). Estos dos tipos celulares no solo están presentes en el estrato de células polimórficas; además, pueden encontrarse dispersos en los estratos de las células piramidales pequeñas y grandes.

Las dendritas de las células de Golgi se proyectan en todas las direcciones; las que se encuentran en la vecindad de la sustancia blanca penetran en esta. Los axones se ramifican en numerosas colaterales, los telodendrones que descansan junto a las células ganglionares vecinas.

Las células de Martinotti también se encuentran en la segunda y la tercera capa, ya sea con formas triangulares o de huso. Los axones de cada célula se originan en el soma neuronal o en una de sus dendritas, y ascienden (emitiendo colaterales) hacia la capa molecular, en la que finalmente se dividen en dos o tres ramas principales que terminan en telodendrones. Ocasionalmente, estos se dividen de forma parecida en el estrato de pequeñas células piramidales.

En la sustancia blanca se distinguen las siguientes cuatro clases de fibras: 1) fibras de proyección (centrífugas), es decir, aquellas que conectan indirectamente los elementos de la corteza cerebral con la periferia del soma, y cuyo trayecto puede o no interrumpirse durante su curso a través de los núcleos basales; 2) fibras comisurales, que, de acuerdo con la definición original, pasan a través del cuerpo calloso y la comisura anterior y, por lo tanto, unen las partes correspondientes de los dos hemisferios; 3) fibras de asociación,

que conectan diferentes partes de la sustancia gris de los mismos hemisferios, y 4) fibras centrípetas o terminales, es decir, las arborizaciones terminales de aquellos axones de las células que descansan en alguna otra región del mismo hemisferio o del opuesto, o incluso en alguna región más distante del SN.

Las fibras de proyección se originan en las células piramidales; posiblemente, algunas de ellas provienen de las células polimórficas. Las fibras comisurales también se derivan de las células piramidales y descansan en la sustancia blanca un tanto más profundas que las fibras de asociación. Exceptuando aquellas que se unen a las comisuras anterior y posterior, todas las fibras comisurales y las que descansan en la comisura anterior, todas las fibras comisurales están situadas en el cuerpo calloso, dando lugar durante su paso a través de los hemisferios a un gran número de colaterales, que penetran en diferentes puntos dentro de la sustancia gris y finalizan en los filamentos terminales.

Las fibras de asociación tienen su origen también en las células piramidales. En la sustancia blanca, sus axones se dividen en forma de «T» y, después de un curso más o menos largo, penetran dentro de la sustancia gris del mismo hemisferio, donde finalizan como fibras terminales. Antes se emiten unas cuantas colaterales.

Células gliales

Las células gliales y las neuronas derivan del mismo tipo celular, diferenciándose a partir de una misma célula madre que proviene del ectodermo. Debido a la facilidad para medir la actividad eléctrica, se conoce mucho sobre la fisiología de la neurona. Sin embargo, las funciones gliales han sido menos estudiadas. Cada tipo de glía tiene funciones especiales.

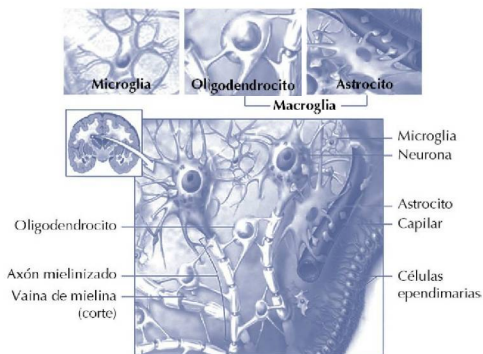


FIGURA 2.6 Diferentes tipos de glía y organización. Representación esquemática de algunas células gliales: astrocitos, microglia y oligodendrocitos, entre las principales.

Las células gliales han sido clasificadas en macroglia y microglia (fig. 2.6). La macroglia se subdivide en los elementos que se detallan a continuación.

Astrocitos

Han sido considerados células de soporte trófico, estructural y metabólico de las neuronas. Sin embargo, en los últimos años, numerosas evidencias sugieren un papel más activo de los astrocitos en la fisiología neuronal. Intervienen en el procesamiento de información del SNC, modulando la actividad eléctrica neuronal y la transmisión sináptica (almacenamiento de glucógeno y transporte de material crudo para los procesos energéticos y sintéticos de la neurona, aislamiento a través de sus prolongaciones, envolviendo las sinapsis y las membranas neuronales, transferencia de iones y neurotransmisores inactivados en la dirección reversa, etc.).

Astrocitos protoplásmicos (satélites neuronales y satélites vasculares)

Son grandes, de forma estrellada, con muchas prolongaciones, algunas de las cuales

se proyectan hacia los vasos sanguíneos en forma de pedículos llamados pies terminales, o bien se unen a la lámina basal bajo la piamadre, constituyendo la llamada zona pial-glial. Estas células poseen abundantes filamentos citoplásmicos y microtúbulos, y están presentes, sobre todo, en la sustancia gris.

Astrocitos fibrosos (sustancia blanca e hipófisis, «pituicitos»)

Son semejantes a los astrocitos protoplásmicos, con la salvedad de que poseen más filamentos y glucógeno y se localizan en la sustancia blanca. Los astrocitos fibrosos poseen prolongaciones muy extensas, conexiones estables entre uno y otro, y muy escaso citoplasma. Podrían estar implicados en la función de soporte mecánico.

Oligodendrocitos

Son células muy características, con un núcleo pequeño, un citoplasma importante o prominente, y extensiones celulares muy finas y de longitud variable, pero en número limitado. La principal función de las células oligodendrogiales reside en

la elaboración de grandes cantidades de membrana plasmática que se enrolla en varias capas organizadas alrededor del axón o cilindroeje, lo que constituye una estructura membranal única y típica del SNC, conocida como *mielina*. La mielina facilita la conducción eléctrica del impulso nervioso entre las neuronas.

En el SNC, los oligodendrocitos eventualmente agregan membranas a varios axones y a más de un segmento por axón. La mielinización sucede en diferentes tramos del cerebro, en distintos tiempos durante el desarrollo. El tiempo de mielinización se correlaciona bastante bien con el desarrollo de la habilidad para funcionar del sistema.

Muchos axones permanecen sin mielinizar durante toda su existencia. Sin embargo, para la conducción nerviosa rápida saltatoria se requiere que haya interrupciones a lo largo de la vaina de mielina que hacen posible los nódulos de Ranvier. Esta vaina es una membrana modificada de lipoproteínas, rica en cerebrósidos y otros lípidos especiales y proteínas. Los neurofilamentos (citoesqueleto) se reúnen localmente en regiones de mielinización, en respuesta a señales que emanan de los oligodendrocitos.

En el sistema nervioso periférico (SNP), las células que se encargan de mielinizar los axones son las células de Schwann, y esa mielina tiene propiedades morfológicas y bioquímicas diferentes a las de la mielina del SNC.

El proceso de remielinización (ya sea en intento o exitoso) sucede en el SN maduro en dos circunstancias: en caso de regeneración de fibras nerviosas periféricas y frente a una enfermedad desmielinizante, como la esclerosis múltiple en el SNC.

El número de microglia es menor que el de macroglia. Según la forma, se clasifica en globulosa, ameboide, fusiforme y bastoncito (Nissl).

La microglia procede del mesénquima —estrato embrionario desde el cual se diferencian células que tienen una disposición intermedia con respecto a otros tejidos— a partir de la médula ósea, su función es potencialmente fagocítica y se encuentra dispersa a través de todo el cerebro. Es una célula pequeña y alargada con muchas prolongaciones cortas y núcleo alargado y granuloso. Esta es la forma ramificada de la microglia en reposo, que, al activarse, se vuelve redondeada y fagocítica. En estas condiciones se conoce como microglia reactiva (célula de Gitter), en respuesta a un daño en el tejido cerebral.

Existe otro tipo de glía, denominada glía radial transitoria, cuya función es orientar la migración de neuronas durante el desarrollo del SN. En un estado inicial de desarrollo embrionario se ven en la médula espinal, y también en el cerebro, elementos radialmente dispuestos alrededor del canal neural, que, en una observación más detenida, parecen prolongaciones que emanan de células epiteliales que recubren el canal neural.

Estas prolongaciones pueden sufrir divisiones repetidas que terminan cerca de la periferia del cordón. Son las llamadas células ependimarias y están diferenciadas de las células ectodérmicas, conocidas como espongioblastos. En estadios posteriores, el arreglo radial todavía se preserva; sin embargo, no todos los somas celulares delimitan el canal central, sino que más bien se encuentran a diferentes distancias del último.

Epitelio ependimario

Las células ependimarias revisten los ventrículos encefálicos y el conducto central de la médula espinal, formando una capa de epitelio simple denominada epéndimo. Dichas células presentan prolongaciones basales y forma cúbica o cilíndrica baja,

además de cilios y microvellosidades en su superficie libre. Estas células facilitan el desplazamiento del líquido cefalorraquídeo a través del conducto endomidario.

El tejido neuroglial, como ya hemos visto, es un tejido especialmente diferenciado que se encuentra en el SNC, el quiasma óptico, el nervio óptico y la retina, y, en cierta extensión, en el nervio olfatorio. Durante mucho tiempo, su relación con otros tejidos ha sido tema de controversia. Sin embargo, recientes investigaciones han mostrado concluyentemente que el tejido neuroglial es de origen ectodérmico, si bien la microglia es de origen mesodérmico.

Se ha propuesto que las células neurogliales también se desarrollan a partir de ciertas células germinales indiferenciadas del canal neural de origen ectodérmico, que se mueven desde su posición cercana al canal neural hacia la periferia del tubo medular, donde se desarrollan como células gliales.

Una limitación para el estudio de estas células ha sido que no existen dos métodos que generen los mismos resultados. Durante muchos años, la técnica de Golgi o de cromo-plata fue el único método mediante el cual los elementos del tejido neuroglial fueron revelados con relativa claridad. En preparaciones del SNC tratadas con este método, todos los elementos neurogliales aparecen como células con prolongaciones. Los somas celulares de estas células son también las prolongaciones que se tiñen de negro, como se observa con microscopía de luz transmitida, de tal forma que no se pueden establecer las relaciones de las prolongaciones con los constituyentes celulares. Con este método se han distinguido esencialmente dos tipos de elementos celulares de la neuroglia: células endomidarias y células neurogliales compuestas principalmente por astrocitos (protoplásmicos y fibrosos). También existen tipos

intermedios de astrocitos que no pueden encasillarse claramente en ninguna de las categorías, según se revela con la tinción de plata-cromo.

Existen otros métodos de tinción mediante los cuales puede obtenerse información de elementos celulares del SNC normal y lesionado que requieren tinciones histológicas especiales para su estudio. A continuación se describen algunas de estas técnicas:

- *Nissl*. Muestra agrupaciones de somas neuronales delimitados en núcleos o estratos, y revela la densidad del empaquetamiento neuronal, el tamaño de los somas neuronales y la condición de la sustancia de Nissl. En situación patológica, muestra cuerpos neuronales atroficos o degenerados, ausencia de neuronas, aumento del tamaño de los núcleos de células gliales, incremento del número de núcleos de células gliales (gliosis) e infiltrado de células blancas sanguíneas.
- *Plata*. Revela la citoarquitectura y la fibroarquitectura, el tamaño de los axones y su distribución en tractos, así como algunas sinapsis. Debido a que se observan muchas fibras, su interpretación es difícil. También permite observar disminución del tamaño del axón, lo que significa atrofia de las fibras, degeneración y pérdida de axones y terminales.
- *Mielina*. Permite observar la mieloarquitectura, los tractos de haces de fibras nerviosas y su trayecto, el tamaño de las vainas de mielina y el número de axones mielinizados. Es la tinción que comúnmente se utiliza para los atlas del cerebro. Permite revelar pérdida de fibras mielinizadas tras degeneración walleriana o desmielinización de fibras con escaso daño a los axones, como sucede en la esclerosis múltiple.

- **Glial.** Esta técnica revela los tipos de glía presentes y sus relaciones con las células nerviosas y las fibras, así como con los vasos sanguíneos. También muestra cambios en el número de núcleos de células gliales en respuesta a traumatismo, degeneración o tumores de origen glial.

DEMARCACIONES DEL CEREBRO

El cerebro, la médula espinal y los nervios ópticos son los órganos más protegidos del organismo. Están encerrados en envolturas de tejido conectivo vascular —las meninges— y protegidos por hueso. Las membranas del SNC (meninges) son tres claramente diferenciadas: la más externa o duramadre, la intermedia o aracnoides, y la más interna o piamadre (fig. 2.7).

Meninges

Duramadre (paquimeninges)

Es una membrana fibrosa, gruesa y resistente. Su superficie interna está cubierta

por un revestimiento endotelial. La duramadre encefálica es de naturaleza fibrosa y está íntimamente unida a la parte ósea de la cavidad craneal. Es la más gruesa de las tres. La duramadre se continúa con las vainas de las fibras nerviosas craneales. También forma el periostio de los huesos del cráneo. Está formada por dos láminas, una externa o perióstica, y otra interna o meníngea, las cuales se encuentran íntimamente unidas; entre ellas están localizadas las sinuosidades venosas craneales.

Ambas láminas están compuestas por fibras de colágeno y fibroblastos. La *duramadre perióstica* se une laxamente a la cara interna del cráneo. En la base del cráneo y en las suturas la unión es más fuerte, contiene abundantes células y vasos sanguíneos, y sus fibras de colágeno se agrupan en haces separados. La *duramadre meníngea* tiene fibras de colágeno que forman una banda casi continua con dirección craneal y posterior desde la región frontal. Contiene pequeños vasos sanguíneos y fibroblastos (células propias

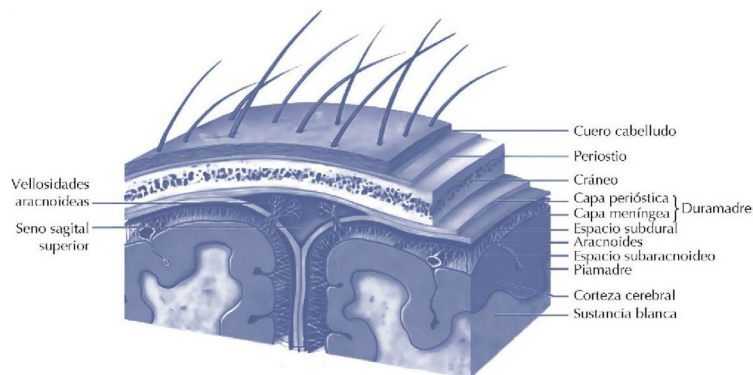


FIGURA 2.7 Corte sagital de un fragmento de cráneo y meninges. Representación esquemática de las meninges en una sección sagital del cráneo. Duramadre (la capa más externa), aracnoides (capa intermedia), piamadre (capa interna).

de los tejidos conjuntivos fibrosos, cuya principal función es sintetizar y mantener a la matriz extracelular propia del tejido) de citoplasma oscuro y largas prolongaciones. La capa meníngea de la duramadre craneal se repliega, formando tabiques que dividen la cavidad craneal en compartimentos intercomunicados. La función de estos tabiques es limitar el desplazamiento del encéfalo en situaciones de aceleración y desaceleración asociados a los movimientos de la cabeza. Estos tabiques son:

- *Hoz del cerebro.* Lámina semilunar ubicada entre los hemisferios cerebrales. En su extremo anterior se inserta en la apófisis *crista galli* del etmoides. En su extremo posterior se fusiona en la línea media con la cara superior de la tienda del cerebelo. El seno sagital superior transcurre a lo largo de su margen superior, el seno sagital inferior lo hace en su margen inferior, que es libre y cóncavo, y el seno recto recorre longitudinalmente la fusión de la hoz del cerebro con la tienda del cerebelo.
- *Tienda del cerebelo.* Lámina en forma de tienda que cubre el cerebelo, separándolo de los lóbulos occipitales del cerebro. En su borde anterior existe una brecha llamada incisure tentorial, por la cual pasa el mesencéfalo. La inserción ósea de la tienda está en las apófisis clinoides posteriores, borde superior del peñasco y margen del surco para el seno transversal del hueso occipital.
- *Tienda de la hipófisis.* Es una pequeña lámina circular horizontal de duramadre que forma el techo de la silla turca. Un pequeño orificio en su centro permite el paso del tallo de la hipófisis, la cual está localizada en este pequeño compartimento.

La duramadre raquídea se encuentra en el canal vertebral y encierra en su interior la

médula espinal. Contiene tejido conjuntivo laxo, células adiposas y el plexo venoso vertebral interno. La superficie interna de la duramadre está revestida por células planas y las fibras de colágeno se orientan longitudinalmente. La duramadre de la columna vertebral no forma el periostio para los huesos que conforman el canal vertebral; estos poseen su propio periostio. La duramadre espinal está cubierta en su superficie exterior por una capa de células endoteliales y separada de la pared del canal vertebral por el espacio epidural, que contiene un plexo venoso incrustado en tejido areolar laxo, tejido conectivo y adiposo. La duramadre consiste principalmente en haces de tejido conectivo que siguen una dirección longitudinal a lo largo de la médula espinal. Sin embargo, dentro del cráneo los haces de las capas interna y externa se entrecruzan.

La forma y el tamaño de las células de tejido conectivo varían y sus prolongaciones forman una red alrededor de los haces de tejido conectivo. Solo están presentes unas cuantas fibras elásticas que no existen en el recién nacido. Estas fibras son más numerosas en la duramadre de la médula espinal. La duramadre es muy rica en capilares sanguíneos, y puede demostrarse la presencia de canales linfáticos en comunicación con el espacio subdural mediante punción.

La duramadre está enriquecida por suplemento de nervios, especialmente en algunas regiones. Estos son de dos variedades:

- Fibras vasomotoras, que forman plexos en la cubierta adventicia de las arterias y que parecen terminar en la cubierta muscular de las arterias.
- Fibras nerviosas mielinizadas, que acompañan a los vasos sanguíneos en forma de haces largos o pequeños o que tienen un curso independiente de los

vasos. Después de división repetida, estas fibras pierden sus vainas de recubrimiento y terminan entre los haces de tejido conectivo en fibrillas varicosas finas, que frecuentemente pueden seguirse por largas distancias.

Complejo aracnoideo

La aracnoides es una membrana delgada muy delicada, situada entre la duramadre y la piamadre, conectada a estas por delgadas trabéculas de tejido conectivo y de color grisáceo debido a los pigmentos de melamina. En ciertas zonas, está separada de la piamadre para formar las cisternas subaracnoideas, que están llenas de líquido cefalorraquídeo. La aracnoides tiene pequeñas vellosidades que se introducen a través de la duramadre, dentro del seno venoso. La mayor parte del líquido cerebroespinal pasa de la cavidad subaracnoidea al seno venoso a través de esas vellosidades.

Esta membrana está formada por dos componentes. El más externo, o *capa aracnoidea*, está formado por células muy empaquetadas, cuyo espacio intercelular es casi nulo, y en él son muy abundantes las uniones estrechas y desmosomas (parches gruesos en la región de la membrana celular entre dos células; contienen proteínas especializadas, como queratina, desmoplaquina y filamentos de desmina, que incrementan la rigidez de los tejidos). La porción más interna de la aracnoides está formada por *células aracnoideas trabeculares*. La aracnoides forma una capa de células bien adheridas con varias células delgadas. Entre esta capa y la piamadre existen espacios subaracnoideos abiertos, cruzados por trabéculas de colágeno, revestidos en otras células aracnoideas y de soporte para los vasos sanguíneos.

La aracnoides está separada de la duramadre por un espacio que se considera perteneciente al sistema linfático: el espacio

subdural. El límite externo de la aracnoides consiste en una capa de células endoteliales aplanadas, al igual que el recubrimiento interno de la duramadre. La aracnoides está compuesta por una especie de fieltro consistente en tejido conectivo trabecular arreglado laxamente, que también penetra dentro del espacio linfático que se encuentra entre este y la piamadre. Este espacio, llamado subaracnoideo, contiene abundantes vasos sanguíneos, algunos de los cuales están libres y otros están adheridos a la aracnoides. Su adventicia está cubierta por endotelio; en consecuencia, el espacio subaracnoideo parece asumir aquí el carácter de un espacio perivascular.

En el cerebro, la membrana aracnoides cubre las circunvoluciones y penetra con sus prolongaciones dentro de los surcos. Estas prolongaciones están especialmente bien desarrolladas en las llamadas cisternas.

Las trabéculas y las membranas que componen el tejido aracnoideo muestran una gran similitud con las del mesenterio. El conjunto constituye un tejido conectivo areolar típico, interrumpido en algunos puntos y cubierto por una capa continua de células endoteliales. Se encuentra un gran número de fibras espirales enrolladas alrededor de una sola fibra de tejido conectivo o grupos de haces de fibras. En una corta distancia, desde su punto de origen, los nervios cerebroespinales están acompañados por tejido aracnoideo. La aracnoides no posee vasos sanguíneos ni nervios.

La idea de que la aracnoides es meramente una membrana lleva a la interpretación equivocada de que está separada de la duramadre por un espacio subdural. Sin embargo, este espacio solamente se origina por una separación brusca entre los fibroblastos de la dura interna, tal como sucede con los hematomas subdurales.

Piamadre

Es una membrana delgada y transparente de tejido conectivo laxo que recubre minuciosamente toda la superficie externa del sistema nervioso central. La piamadre contiene gran cantidad de vasos sanguíneos y se continúa con su capa perivascular. Entre las células de la piamadre y el tejido nervioso existen pequeñas fibras de colágeno y elastina que forman así un estrato delgado celular vascular que se adhiere a la lámina basal del tejido nervioso (aracnoides y piamadre comprenden las leptomeninges).

La piamadre cubre la superficie completa del cerebro y la médula espinal, hundiéndose en cada fisura y grieta. En la médula espinal, consiste en una lámina externa y una lámina interna, la primera compuesta por haces de tejido conectivo que contienen fibras elásticas. Como regla, la orientación de las fibras es longitudinal. En su exterior, esta capa está revestida por células endoteliales. Los vasos sanguíneos descansan entre las capas interior y exterior de la piamadre.

La capa más interna, la pía íntima, consiste en elementos mucho más finos y está cubierta en ambos lados por endotelio. Es la capa que acompaña a los vasos sanguíneos que penetran dentro de la médula espinal, rodeando su adventicia y formando con esta los límites de sus espacios perivasculares. Estos espacios están en comunicación con los espacios interiales y, a través de la adventicia de los vasos sanguíneos, con el espacio subaracnoideo. En el cerebro, las condiciones son muy diferentes; aquí la capa externa de la piamadre desaparece, dejando una sola capa semejante a la pía íntima de la médula espinal. La duramadre y la aracnoides acompañan a los nervios cerebrospinales durante cierta distancia.

A partir de las meninges más internas, las leptomeninges, los vasos sanguíneos

pasan hacia el interior de la sustancia del cerebro para vascularizarlo extensivamente y contribuir a la formación de líquido cerebrospinal (cefalorraquídeo) por los plexos coroides. Este fluido se diluye y acarrea hacia fuera metabolitos y excedentes de neurotransmisores para formar un sistema de amortiguación entre los tejidos blandos y el hueso.

SISTEMA SANGUÍNEO CEREBRAL

A diferencia del sistema de circulación sanguínea del organismo, los vasos sanguíneos del SNC presentan ciertas particularidades que explican mucho de la funcionalidad del sistema vascular cerebral.

En el SNC existe un mecanismo complejo de protección morfofuncional, que, en condiciones normales, tiene la misión de asegurar la correcta homeostasis en el funcionamiento de este sistema. Este mecanismo altamente organizado se conoce como barrera hematoencefálica (BHE). Es una estructura histológica y funcional que protege al SNC, se encuentra constituida por células endoteliales especializadas que recubren el sistema vascular cerebral y tiene una importancia fundamental en el mantenimiento de la homeostasis, tanto de las neuronas como de las células gliales. Además, participa en el bloqueo del acceso de sustancias tóxicas endógenas o exógenas. Las células endoteliales cerebrales son diferentes a las de otros órganos, debido a que presentan uniones intercelulares estrechas que evitan el paso transcápilar de moléculas polares como iones y proteínas (fig. 2.8). Como resultado de estas características anatómicas, las células endoteliales cerebrales conforman una barrera celular entre la sangre y el espacio intersticial, que permite mantener estable la composición del líquido intersticial, indispensable para un adecuado funcionamiento neuronal.

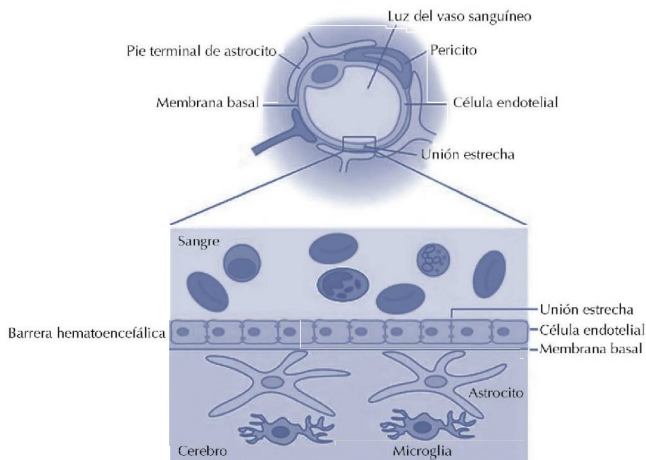


FIGURA 2.8 Barrera hematoencefálica. Muestra el segmento de un vaso sanguíneo —corte transversal—. Se observa la capa de células endoteliales organizadas formando una delgada pared que regula el paso selectivo de sustancias al parénquima cerebral, así como uniones estrechas (herméticas), junto con pies terminales de astrocitos, que en conjunto constituyen un sistema complejo de regulación altamente selectivo, para el paso de moléculas desde la sangre hasta el cerebro.

La localización anatómica de la BHE es en los capilares del SNC, donde se produce un intercambio restrictivo entre sustancias que circulan por el lecho vascular y el parénquima nervioso, y viceversa. La BHE permite el paso de ciertas sustancias dependiendo de algunas de sus propiedades, como la carga eléctrica, la liposolubilidad, el tamaño molecular, la constante de disociación y su afinidad de unión y su naturaleza con respecto a la capacidad de transporte activo en la BHE. No obstante, existen algunos puntos que carecen de barrera clasificados como *del tercer ventrículo* (órgano subfornical, órgano subcomisural, eminencia media, neurohipófisis y cuerpo pineal) y *del cuarto ventrículo* (el área postrema). En estas regiones, el endotelio capilar es muy

similar al de cualquier otro órgano que no pertenezca al SN.

En la corteza cerebral, los capilares son especialmente numerosos y están estrechamente entramados por todas partes en las que están presentes grupos de células neuronales. Hasta el momento no se han descubierto en el SNC vasos linfáticos con paredes bien definidas. Los vasos sanguíneos en todo el cerebro están rodeados por espacios perivascuales, de los cuales se ha supuesto que realizan funciones parecidas a las de los vasos linfáticos.

La sustancia blanca recibe su aportación sanguínea de los vasos desde el plexo en la piamadre, a partir del cual emergen numerosas ramas finas que terminan en redes capilares y se extienden hasta la sustancia gris. Las venas devuelven la sangre a las

venas de la piamadre, siguiendo el curso principal de las arterias. Las arterias central y periférica no se anastomosan, excepto a través de capilares y precapilares.

CONCLUSIÓN

El sistema nervioso de los mamíferos ha evolucionado extraordinariamente hasta alcanzar un alto grado de especialización, tanto en los mecanismos de comunicación entre el cerebro y el resto de los órganos del cuerpo, como en los sistemas de organización celular y subcelular, y en la forma en que los individuos interactúan con su entorno. Esta interacción condiciona modificaciones del comportamiento, mediadas a través de la reorganización funcional y estructural de los diferentes elementos celulares y tisulares, un fenómeno que se conoce como «plasticidad».

Antiguamente se creía que las células nerviosas de individuos adultos eran incapaces de dividirse. Sin embargo, a partir del descubrimiento de que sucede neurogénesis posnatal en el hipocampo de ratas a partir de precursores neurales, la propuesta de numerosos investigadores es que este fenómeno, que se ha conservado evolutivamente, también puede ocurrir en algunas zonas específicas del cerebro de otros mamíferos adultos, incluidos los humanos. Sin embargo, falta mucho por entender sobre la forma en que puede activarse este proceso, lo que ayudaría a evitar o inhibir procesos neurodegenerativos y, sobre todo, a lograr la restauración funcional del tejido nervioso tras lesión cerebral.

Al analizar con el microscopio el tamaño de las neuronas, su densidad numérica

y su distribución, se ha visto que existe una alta correlación para casi todos los valores microscópicos entre las diferentes especies de mamíferos. En todos ellos, la densidad neuronal está relacionada con el tamaño del cerebro, y lo mismo sucede en el nivel ultraestructural, de tal forma que, en este nivel, no existe ninguna forma de identificar rasgos distintivos para las diferentes especies de animales. Esto ha permitido comprender muchos fenómenos que se producen en el cerebro humano a partir de estudios con roedores. Sin embargo, parece que una de las principales diferencias entre humanos y animales reside en los sistemas de receptores de las neuronas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Afifi AK, Bergman RA. *Neuroanatomía funcional. Texto y Atlas (A Sandoval Romero trad.)*. México: McGraw-Hill Interamericana; 1999.
- Davies RW, Morris BJ. *Molecular Biology of the Neuron*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.
- Goodman SR. *Medical Cell Biology*. 3rd ed. Elsevier Academic Press; 2007.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principios de Neurociencia*. 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
- Kolb B, Whishaw IQ. *Cerebro y conducta. Una introducción*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002.
- Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, et al. *Biología Celular y Molecular*. 5.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.
- Pinnel JPI. *Biopsicología*. 6.ª ed. Madrid: Addison-Wesley; 2006.

Neuroanatomía funcional

Rodrigo Ramos-Zúñiga

INTRODUCCIÓN

La formación y evolución del cerebro ha sido uno de los fenómenos más excitantes en la historia filogenética del ser humano. En este proceso se sustenta la integridad y la definición del ser humano como tal, en su concepción de *Homo sapiens*. El encéfalo y sus estructuras conexas representan la base anatómica y funcional que nos da identidad como personas y nos permite evolucionar en el sentido cualitativo en una serie de capacidades cognitivas que se expresan en las más diversas manifestaciones de la actividad humana.

Estas estructuras han sido estudiadas durante mucho tiempo desde la perspectiva de una neuroanatomía formal, rígida y basada en la enumeración de componentes anatómicos y estructurales. La nomenclatura, si bien ha sido propuesta en términos muy básicos y elementales, prevalece hasta la fecha como una definición fría, en tanto no se establezcan las correlaciones funcionales. Por ello, en la estrategia más novedosa, no solo en términos didácticos, sino en relación con la percepción de que la neuroanatomía es dinámica y necesariamente funcional, se han modificado los paradigmas de enseñanza, haciendo su instrucción más amigable y comprensible, sin por ello

minimizar la excitante complejidad del sistema nervioso humano.

En el presente capítulo se pretende aplicar a modo de guía los conocimientos más elementales que pueden estructurar la forma de estudio de la anatomía funcional del sistema nervioso, para que, a su vez, y en el curso del tiempo, el estudiante pueda ir desarrollando y conectando en su propio mapa cortical esa red de circuitos funcionales que integran su estructura y su función.

A diferencia de cualquier otro órgano, el encéfalo se conforma con una alta y versátil población celular: cerca de 85.000 millones de neuronas, que en el curso de la evolución buscan sus conexiones específicas con miles de destinos a través del cerebro y la médula espinal, para llegar, a su vez, a miles de células blanco.

ORÍGENES

El desarrollo del sistema nervioso se inicia de forma tan temprana como el desarrollo de las células más primitivas, que, en conjunto, darán formación al tubo neural. De una manera práctica se han identificado cuatro fases generales en el desarrollo del sistema nervioso central: 1) proliferación celular; 2) migración; 3) formación de circuitos, y 4) selección natural de los circuitos.

Proliferación

Durante esta etapa, las neuronas inician un proceso proliferativo en un rango de cerca de 250.000 nuevas células cada minuto. La proliferación ocurre en la zona subventricular (alrededor de los ventrículos cerebrales) del área circundante del tubo neural en la etapa embrionaria.

Migración

Este proceso implica la movilización y el tránsito de las células de la zona ventricular hacia la periferia de forma centrífuga, hacia un destino específico en su rumbo hacia la corteza cerebral. Para ello se vale de la ayuda de las células gliales, en la forma de células radiales gliales, que favorecen la orientación y la activación del proceso migratorio. De allí deriva la importancia del proceso migratorio neuronal en términos funcionales para hacer llegar diferentes grupos de neuronas a distintas zonas corticales, según un plan funcional correspondiente a la zona de destino.

De la misma forma, este proceso tiene relevancia en el caso de algunas deficiencias génicas, que se traducen en defectos en el proceso migratorio, en el cual estas neuronas no llegan a su destino final y pueden ser la causa de una gran cantidad de patologías identificadas como secundarias a defectos del neurodesarrollo o migración neuronal. Esta condición es igualmente importante, porque sitúa el cerebro fetal con una condición plástica excepcional en cuanto a su capacidad para que sus células migren y se ubiquen en un territorio en el cual desarrollan sinapsis y redes funcionales. Este último elemento tiene una estrecha relación con el concepto regenerativo celular de las células madre progenitoras de las zonas subventricular, subcallosa e hipocampal, para la aportación de células progenitoras capaces de migrar y diferen-

ciarse aún en la etapa adulta, lo que hace algunos años modificó el paradigma de la neurogénesis en el cerebro adulto.

Formación de circuitos

Los axones que se desarrollan en cada neurona crecen y se orientan hacia neuronas o células blanco, e inician la formación de circuitos funcionales específicos. Aquí puede aplicarse la analogía de las redes de carreteras, en las cuales se inician conexiones locales, que luego van extendiéndose hacia redes vecinales o estatales, o a grandes autopistas para la conducción de la información. De la misma forma, esta red tiene vías de circulación bien definidas, con señales de tráfico de una sola vía, y con sistemas de retorno limitados a territorios específicos. Esto permite que se encuentre organizada de tal forma que no hay accidentes o choques entre los circuitos en condiciones normales.

Los conos de crecimiento axónico representan estos nichos de crecimiento que tienen una dirección específica, en un ambiente bioquímico también específico, lo que permite crear redes funcionales de alta definición (sistema coaxial).

De hecho, algunas señales moleculares pueden atraer o repeler esta orientación del crecimiento axónico. Estas señales permiten que el axón tenga un crecimiento y desarrollo dirigido puntualmente hacia su objetivo, orientándolo hacia un lado específico, favoreciendo relevos neuronales compatibles y evitando estaciones intermediarias que pueden resultar inapropiadas para la función. Este control reside, en gran parte, en el mismo autocontrol que ejercen los genes para que los circuitos se conformen de determinada manera. Por ejemplo, el gen *Robo1* tiene la función de repeler el crecimiento del axón y evita que cruce la línea media, manteniendo

su crecimiento en una forma paralela. En cambio, el gen *Robo3* atrae el crecimiento axónico para que cruce la línea media, pero con un mecanismo de regulación que le impide volver a cruzar de regreso esa línea.

De la misma manera, el cerebro guarda un almacén de neuronas potenciales, al contrario de lo que se pensaba, en el proceso madurativo. De hecho, estas neuronas potenciales pueden completar su proceso migratorio y madurativo aún en la etapa posnatal. Esta sobreproducción no se produce al azar; por ejemplo, se ha identificado que algunos primates contienen en la corteza visual un 35% más de neuronas en el nacimiento que en la etapa adulta. De la misma forma, el cruce de axones de esta vía por el cuerpo calloso es cuatro veces mayor que lo que se requerirá como capacidad instalada en la vida adulta.

Selección natural de los circuitos

Esta etapa puede entenderse mejor cuando se compara con el concepto de la poda que se hace sobre las ramas redundantes de una planta o un árbol. Se trata de un mecanismo natural que contribuye a la consolidación de los circuitos funcionales y relevantes, pero involucra, así mismo, la eliminación por selección natural de aquellos circuitos no funcionales de neuronas y sinapsis en exceso en ciertas zonas. Es decir, finalmente mueren o no prosperan las neuronas que no tuvieron éxito para llegar a su destino, las que terminan en sitios equivocados o las que llegan «tarde» y ya no encuentran acomodo. De esta forma, se ha identificado que tan solo en el cuerpo calloso del mono (primate) se pierden ocho millones de neuronas al día durante las primeras 3 semanas después del nacimiento.

Mediante este proceso, el sistema nervioso corrige los errores potenciales dados por la proliferación, la migración

y el desarrollo de sinapsis y conexiones indiscriminadas que no tienen relevancia funcional. Los mismos mecanismos de retroalimentación sináptica permiten seleccionar los circuitos preponderantes y los más utilizados, ya que las neuronas post-sinápticas envían señales a las presinápticas a través de neurotrofinas, para hacer prevalecer una comunicación sináptica en el curso del tiempo y la evolución. Este mecanismo resulta fundamental dentro del proceso de selección natural de los circuitos que dan individualidad funcional a una persona y marcan las diferentes habilidades y capacidades potenciales de las personas entre sí, de acuerdo con su neurobiología.

De esta forma se explica que el mono Rhesus pierda el 40% de sus conexiones sinápticas de la corteza visual en los primeros años de vida. Este proceso de producir sinapsis para luego ser eliminadas puede parecer frustrante; sin embargo, los mismos códigos moleculares son los que determinarán el número final de esta red de circuitos en términos de las condiciones y demandas de su contexto.

La aparición posterior del concepto de plasticidad (capacidad de modificarse) una vez establecidos estos circuitos es menor en el cerebro adulto, pero no nula. Esta condición refina aún más la capacidad del encéfalo para responder ante un ataque o una lesión, particularmente en las zonas corticales de áreas de asociación, donde pueden generarse procesos de reaprendizaje y regeneración funcional en términos de la capacidad de plasticidad.

Una capacidad intrínseca y extraordinaria del cerebro humano es, justamente, la habilidad de corregir ciertos errores que pueden presentarse durante estas etapas de maduración. La aparición de heterotopias o fallos en la migración hacia la corteza puede explicar algunos trastornos del neurodesarrollo o la epilepsia, como el caso

de mutaciones en el cromosoma X, reconocido por su influencia en la migración neuronal. El consumo de alcohol durante el embarazo es la causa del síndrome alcohólico fetal, que de igual modo tiene implicaciones en el acomodo estructural de las capas de la corteza cerebral, de la misma forma en que se han identificado fallos en este proceso posteriores a la exposición a radiación ionizante.

Una condición relevante en el proceso madurativo es la mielinización. Esta condición se inicia cerca del tercer trimestre de desarrollo fetal y no se completa hasta la adolescencia o la juventud. Un ejemplo es que el proceso madurativo funcional extrauterino requiere un tiempo mayor en los humanos que en otras especies. Los procesos de desarrollo de habilidades y destrezas se relacionan directamente con la mielinización desde el punto de vista psicomotor, de la misma forma en que se adquieren habilidades cognitivas en los lóbulos frontales a través de la adolescencia. Justamente, no es de extrañar que la menor cantidad de mecanismos inhibitorios prefrontales asociados a la falta de mielinización sea una de las razones que identifican el patrón conductual propio de los adolescentes y que, muchas veces, exaspera a los adultos.

Ahora resulta más claro que las experiencias previas y el entorno ambiental son también determinantes en la construcción y la reconstrucción sináptica en un individuo en el curso de su vida. Los humanos desarrollan más sinapsis con la edad, aun cuando se pierden algunas neuronas como resultado de la experiencia.

Esta condición implica una capacidad de reorganización, como evidencia de los cambios en estas conexiones que pueden ocurrir para adaptar o modificar una función en determinada área del cerebro. Un ejemplo es el caso de los individuos

con ceguera que desarrollan habilidades para la lectura de Braille y evidencian un mayor desarrollo de las zonas corticales correspondientes a la sensibilidad de los dedos, de la misma forma que aumentan las zonas discriminatorias de los sonidos en la corteza auditiva.

Aun así, esta capacidad de reorganización requiere el estudio más profundo de dos fenómenos claves para comprender sus implicaciones neurobiológicas: 1) la capacidad de regeneración y crecimiento de axones, especialmente en el sistema nervioso periférico, y 2) la capacidad de neurogénesis en el cerebro adulto. Ambos son hechos importantes que ocuparán la atención durante los próximos años de los estudiosos del sistema nervioso humano, por lo que será necesario estar atento a las nuevas aportaciones que sucedan en este campo para la neurobiología del futuro.

DISEÑO DE LA NEUROANATOMÍA

Durante muchos años, el estudio anatómico del sistema nervioso humano estuvo centrado en la estructura, haciendo que en muchas ocasiones el estudiante perdiera el interés en su abordaje. Hoy en día, el estudio del sistema nervioso humano desde la perspectiva funcional resulta de particular importancia no solo didáctica, sino innovadora del conocimiento. Por ello, en el siguiente segmento sentaremos las bases fundamentales para adentrarnos, a la manera de una guía de rutas o carreteras, en este viaje emocionante del conocimiento funcional del sistema nervioso humano.

Para este fin nos enfocaremos en la perspectiva funcional básica representada por el arco reflejo: una unidad de entrada, una unidad de integración con diferentes niveles de complejidad interpretativa y una unidad de salida. Es decir, analizaremos la información y las vías de

entrada, los niveles en los que se procesa la información y las vías de salida de esta información ya procesada.

El sistema nervioso humano se encuentra dividido en dos subunidades funcionales: 1) sistema nervioso central (SNC), que incluye el encéfalo y la médula espinal, y 2) sistema nervioso periférico (SNP), constituido por nervios craneales, nervios raquídeos y sus ganglios. El sistema nervioso autónomo tiene una distribución tanto en la parte central como en la periférica, y se encarga del control de las funciones automáticas o involuntarias.

Estructuralmente, el sistema nervioso se encuentra constituido por grupos de células neuronales y células gliales. Las neuronas conforman núcleos y ganglios, mientras que los axones forman nervios y tractos. Es importante no confundir los

términos neurona (célula neural) y nervio (grupo de axones que representan una especie de cable conductor) (tabla 3.1).

Existe una clara correlación entre las vesículas primitivas primarias del desarrollo embrionario y la aparición posterior de las estructuras del cerebro, el tallo cerebral y la médula espinal. De esta forma, se considera que del telencéfalo derivarán los hemisferios cerebrales, incluida la parte más novedosa en la evolución filogenética, que es la corteza cerebral y el volumen del lóbulo frontal. Además, otras estructuras derivadas del diencéfalo, como el tálamo y el hipotálamo (debajo del tálamo), conforman la parte media y central del encéfalo, sitio donde residen muchas de las estructuras y funciones más básicas y primitivas del individuo (tabla 3.2).

TABLA 3.1 Organización neuronal

| Subsistema | Sistema nervioso periférico | Sistema nervioso central |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Grupos de axones | Nervios | Tractos |
| Grupos de cuerpos celulares | Ganglios | Núcleos |

TABLA 3.2 Ontogenia del sistema nervioso

| Zonas primarias | Divisiones embrionarias | Subdivisiones en el cerebro adulto |
|-----------------|-------------------------|---|
| Romboencéfalo | Mielencéfalo | Bulbo raquídeo |
| | Metencéfalo | Puente o protuberancia y cerebelo |
| Mesencéfalo | Mesencéfalo | Mesencéfalo (techo y tegmento), pedúnculos cerebrales |
| Prosencéfalo | Diencéfalo | Tálamo, epítalamo (pineal), hipotálamo, subtálamo |
| | Telencéfalo | Hemisferios cerebrales, sistema olfatorio, cuerpo estriado, corteza cerebral y sustancia blanca |

El encéfalo humano es una estructura irregular en su superficie, húmedo y esponjoso, que pesa aproximadamente 1,4 kg. Los hemisferios cerebrales son determinantes en la configuración anatómica del encéfalo. Es como si se tratase de dos mitades separadas por la fisura longitudinal medial, conectados por un sistema de fibras de comunicación denominadas comisurales, entre las que se encuentra la red de fibras e interconexión hemisférica representada por el cuerpo calloso a la manera de un puente entre ambos. Si bien los hemisferios cerebrales son casi simétricos, muestran diferencias entre sí, tanto más cuando se habla de sus funciones. Estas diferencias representan uno de los eventos más importantes estudiados por la lateralidad o la dominancia hemisférica que hace de cada individuo una persona única. Esta condición explica la correlación de funciones, dependiendo de si se trata del hemisferio derecho o izquierdo, y su impacto funcional, ya se trate de un individuo diestro o zurdo. Un hecho relevante es también la consideración de conexiones de entrada (aférentes) y de salida (eferentes) hacia el mismo lado (ipsolaterales), o las contralaterales, siendo más relevantes y abundantes las de tipo contralateral (cruzadas).

Durante mucho tiempo se pensó que el peso del cerebro estaba relacionado directamente con la inteligencia; sin embargo, hoy sabemos que se relaciona más con la proporción somática corporal que con su capacidad funcional intrínseca. En el siglo XIX se pensaba que el mayor peso del cerebro de los hombres los hacía más inteligentes que las mujeres, cuyo peso promedio es de 1.250 g. Curiosamente, uno de los promotores de esta propuesta (Bischoff) evidenció un peso menor (1.245 g) al de las mujeres cuando se examinó su propio cerebro; además, se ha considerado que el peso del cerebro de Einstein era casi de la

misma proporción que el de Bischoff. Las evidencias neurobiológicas objetivas que sí tienen relación con una mayor capacidad funcional en las especies son: 1) mayor cantidad de circunvoluciones de conformación normal, que representan una mayor extensión cortical, y 2) mayor volumen estructural de los hemisferios cerebrales en proporción al tallo y la médula espinal. De esta forma, se dedica una especial atención a la conformación estructural de las neuronas en la corteza cerebral, que resulta tan importante como las conexiones y la preservación de circuitos funcionales especiales, que son los que finalmente caracterizan la individualidad de una persona. Esta condición resulta ser finalmente más trascendente que el volumen en masa del órgano en sí.

Otra peculiaridad es que el cerebro maduro no es liso, sino rugoso. Las circunvoluciones evidencian una superficie con montículos que tienen aglomerados neuronales mayores, comparado con una extensión superficial lisa. Las demarcaciones profundas de cada circunvolución se denominan surcos o *sulcus*. Este acomodo estructural en circunvoluciones obedece, en parte, a los mecanismos de recepción de los procesos migratorios centrífugos y a los principios que sustentan la teoría del «caos», en términos de conformaciones cíclicas con un patrón definido y repetitivo de manera semejante a la que presentan otros fenómenos en la naturaleza, como las cordilleras montañosas. Hay circunvoluciones relevantes en su función, como son la circunvolución precentral (anterior al surco central) y la poscentral (posterior al surco central). Esta demarcación no solo es relevante porque define los límites del lóbulo frontal y parietal, sino porque identifica, en la parte frontal (anterior), la zona correspondiente al control del movimiento voluntario y, en la parte posterior, las zonas

relacionadas con la percepción sensorial somática.

El cerebro se subdivide en lóbulos, que tienen relación con los huesos del cráneo que lo cubren. El lóbulo frontal, el más grande en extensión y teóricamente el más nuevo en la escala evolutiva, se encuentra anterior al lóbulo parietal, separado por el surco central. El lóbulo temporal está demarcado inferiormente por la fisura lateral o de Silvio. El lóbulo occipital se ubica en la parte posterior, detrás de los lóbulos parietal y temporal. Un lóbulo considerado primitivo para algunos autores es la ínsula, que se identifica en el espacio visible al separar el lóbulo frontal del temporal y que guarda una relación anatómica con los ganglios basales en su cara interna o medial (fig. 3.1).

En la cara medial del encéfalo se identifica una conexión que comunica los dos hemisferios cerebrales en la línea media, debajo de la cisura interhemisférica, y que se denomina cuerpo caloso. Esta estructura, junto con otras denominadas comisurales, representa la comunicación estructural y funcional entre las mitades izquierda y derecha del encéfalo. En consecuencia, las alteraciones en este segmento repercutirán en el control y la conjugación de la información funcional global de todo el cerebro.

Adicionalmente, es importante recalcar en el plano inmediato inferior la presencia del fórnix (arco), estructura profunda cuyos axones establecen la comunicación entre el hipocampo con las porciones laterales del hipotálamo y que, en consecuencia, tiene relevancia funcional en la información relacionada con la memoria y los mecanismos reactivos primitivos del hipotálamo. Otras estructuras en la vecindad del lóbulo temporal, no superficiales (subcorticales), son el hipocampo y la amígdala (almendra). El primero es responsable funcionalmente de la memoria y la segunda regula los estados emotivos y la reactividad a episodios ambientales.

En la parte profunda del encéfalo existe una serie de cavidades o recámaras donde se conserva y circula el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se llaman ventrículos: dos laterales, un tercer ventrículo (medial) cuyas paredes conforman el hipotálamo y un cuarto situado en la parte medial, en la porción dorsal del tallo cerebral y ventral al cerebelo. El cuarto ventrículo se encuentra conectado con el tercero a través del acueducto de Silvio. La dinámica del LCR se encuentra en un equilibrio entre producción y absorción, además de presentar un flujo constante tanto en las cavidades ventriculares como en el sistema

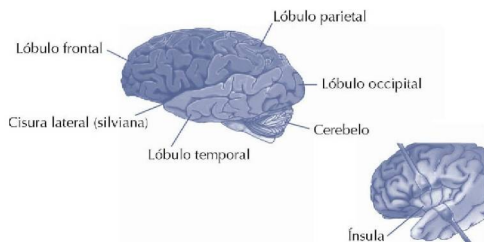


FIGURA 3.1 Configuración anatómica de los hemisferios cerebrales y sus lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital. Tras la apertura de la fisura silviana se identifica el lóbulo de la ínsula.

subaracnoideo cerebral y espinal. A través de los forámenes en el cuarto ventrículo (medial, Magendie; laterales, Luschka), el sistema se comunica con el LCR de los segmentos del espacio subaracnoideo de la columna; por ello, el LCR eventualmente puede obtenerse a través de una punción en la región lumbar (fig. 3.2).

El volumen total del LCR oscila entre 80 y 150 ml, siendo su contenido en cavidades ventriculares tan solo de 15 a 40 ml. Es producido por los plexos coroideos de los ventrículos laterales tercero y cuarto. Se mantiene un equilibrio circulatorio dinámico, además de un equilibrio entre producción y absorción. El sitio más importante de absorción es hacia la sangre venosa por parte de las vellosidades aracnoideas que se proyectan a los senos venosos duros. La presión normal del LCR es de 80 a 120 mmH₂O en posición recostada, ya que esta presión se modifica con la postura de bipedestación. Cuando aumenta la presión, se habla de un cráneo hipertensivo, entre cuyas causas puede encontrarse la hidro-

cefalia (aumento del volumen del LCR en las cavidades ventriculares).

En la superficie ventral del encéfalo se identifican los contornos basales de los lóbulos relacionados con la base del cráneo, y se identifica una serie de estructuras con funciones de entrada y salida (sensorial y motora) denominadas pares craneales (derecho e izquierdo).

El cerebro está protegido por el cráneo, constituido por distintos huesos que conforman una bóveda y se unen por suturas que se consolidan y se ajustan al crecimiento en el desarrollo. Además, también está protegido por las membranas meníngicas. En la parte externa se encuentra la parte más gruesa y resistente, llamada duramadre; luego se sitúa una capa más fina, llamada aracnoides, que se adhiere a la piamadre, siendo esta última la que se halla en contacto directo con la superficie del cerebro y la médula espinal. En este espacio se delimita el espacio subaracnoideo por el que circula el LCR, que también ejerce un efecto de protector hidráulico.

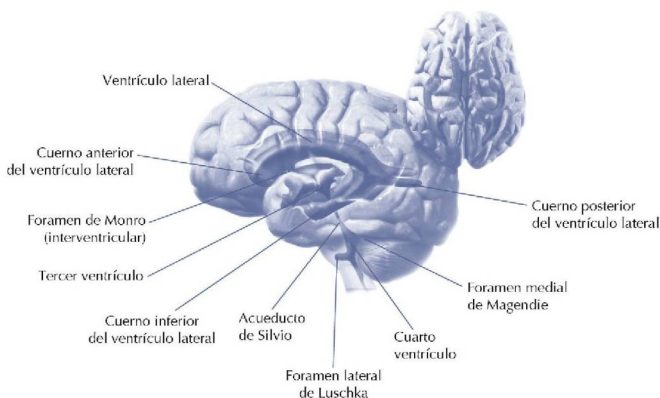


FIGURA 3.2 Imagen anatómica con las dimensiones intrínsecas de las cavidades ventriculares, contenido del líquido cefalorraquídeo y correlación anatómica con diferentes segmentos cerebrales y tallo cerebral.

DISEÑO FUNCIONAL DEL SISTEMA NERVIOSO

A la manera de un arco reflejo clásico, el sistema nervioso funciona como el prototipo de un sistema computarizado, que tiene su unidad de entrada, su unidad de operación (CPU) y su unidad de salida. Existen elementos equivalentes que realizan la función de recibir la información del contexto ambiental tipificada como estímulo, para integrarse y descifrarse en diferentes niveles de percepción por parte del sistema nervioso. Una característica es que, cuanto más alto sea el nivel de inte-

gración (corteza), más depurado y fino será su procesamiento, de acuerdo con el desarrollo filogenético y la postura de bipedestación. Por otra parte, una integración baja (reflejo espinal) es más básica y primitiva y no requiere un análisis cortical profundo para que se elabore su respuesta (fig. 3.3).

En este diseño analizaremos primero la información de entrada, denominada aferente, y que está representada en su inicio por la sensibilidad somática general y somática especial (tabla 3.3).

La sensibilidad somática general está representada por el sistema de recepción



FIGURA 3.3 Sistematización de los sistemas aferentes, integradores y eferentes, con sus relevos más importantes.

TABLA 3.3 Mecanismos de entrada de información al sistema nervioso

| Sistema aferente | Receptores | Vías | Modalidad sensorial |
|-------------------|---------------------------------------|---|---|
| Somático general | Exterorreceptores | Nervios periféricos sensoriales, vía espinotalámica | Tacto, dolor y temperatura |
| | Propiorreceptores | Vía de los cordones posteriores | Vibración, posición y discriminación |
| | Interorreceptores | | Respuesta ante inflamación visceral. Dolor |
| Somático especial | Receptores de órganos de los sentidos | Vías aferentes de los pares craneales | Olfato, visión, gusto, tacto, dolor y temperatura, audición, equilibrio, respuesta autonómica, reflejos |

más importante de nuestro cuerpo, que es la piel. En ella se encuentra contenida una amplia variedad de receptores, terminaciones nerviosas libre y encapsuladas, que tienen la capacidad de responder a estímulos específicos (nociceptores para el dolor) como estímulos con variante multimodal (el frío intenso se puede convertir en dolor) (tabla 3.4).

Una vez tipificado el proceso de discernimiento o escrutinio inicial del estímulo sensorial desde el receptor, se inicia un proceso de viaje hacia el centro correspondiente que se encargará de des-

cifrarlo. En este camino será necesario que el estímulo prevalezca con su información original y que, pese a una serie de relevos neuronales, llegue íntegro a su destino, con una precisión funcional y una velocidad apropiadas. Para ello se utiliza una primera red de tránsito constituida por nervios periféricos sensoriales, que hacen relevo en el ganglio dorsal, para entrar en una carretera de alto flujo, que es la médula espinal. Para evitar conflictos de tránsito se han diseñado vías de ascenso, de relevo y de descenso, a las cuales se les ha dado una nomenclatura simple: el primer nombre corresponde

TABLA 3.4 Clasificaciones de receptores sensoriales y su modalidad de estímulo

| | Terminaciones sensitivas | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|---|---|
| | Receptores | Localización | Modalidad sensitiva |
| Estímulos mecanorreceptores | No encapsulados | | |
| | Terminaciones nerviosas libres | Epidermis, dermis, córnea, intestino, ligamentos, cápsulas de las articulaciones, hueso, pulpa dental | Dolor, tacto grueso, presión, cosquilleo, posiblemente el frío y el calor |
| | Discos de Merkel | Piel sin pelo: puntas de los dedos. Folículos pilosos | Tacto de sostén y presión |
| | Receptores de los folículos pilosos | Alrededor del bulbo del folículo piloso | Sensación táctil |
| | Encapsulados | | |
| | Corpúsculos de Meissner | Papilas dérmicas de la piel de palmas y plantas. Piel de pezón y genitales externos | Discriminación táctil entre dos puntos. Vibración de baja frecuencia |
| | Corpúsculos de Pacini | Dermis, ligamentos, cápsulas articulares, pleura, pericardio, pezón y genitales externos | Presiones mecánicas profundas y vibratorias |
| | Corpúsculos de Ruffini | Dermis de la piel pilosa | Distensión |
| | Bulbos de Krause | Dermis, tendones y ligamentos | Temperatura: frío |

al sitio de origen del proceso; el segundo, al sitio de llegada. De esta manera, la vía espinotalámica conecta la vía espinal lateral con el tálamo, es ascendente y, en consecuencia, conduce información sensitiva. La vía talamocortical conecta el tálamo con la corteza, es ascendente y, por tanto, también es sensorial. Como ejemplo adicional, la vía corticoespinal conecta la corteza con los cordones anteriores espinales, es descendente y es de tipo motor.

Desde esta perspectiva, al lector le resultará más fácil identificar la lógica nominal del sistema nervioso en lo sucesivo. Aunque no todos los nombres obedecen a esta estrategia, es válida para la mayoría de los casos.

Una vez que la información aferente sensorial hace su relevo en la médula espinal, tiene predilección por los segmentos posteriores o dorsales, algo que ya había sido descrito en la historia de la neuroanatomía en la llamada ley de Bell-Magendie. Este hecho significa, de entrada, aunque no de manera estricta, que la mayoría de las vías sensoriales viajan por el segmento posterior y que la mayoría de las vías motoras viajan en la médula por el segmento anterior o ventral. Así se explica en parte que las lesiones parciales en la médula espinal tengan una implicación clínica de predominio sensorial o motor, según la parte medular afectada y el segmento correspondiente de su trayecto longitudinal.

Un fenómeno interesante es que, como es sabido, la mitad del cerebro tiene control de las funciones sensoriales y motrices de la parte contralateral del hemicuerpo, gracias a un proceso de entrecruzamiento o decusación. Este mecanismo de cruce puede ocurrir en diferentes niveles. Si bien la mayoría de las fibras se cruzan en el bulbo (también llamado médula oblongada), algunas fibras, como es el caso de la vía espinotalámica, tienen un cruce inmediato

en la médula en la que ingresa, por lo que su línea de ascenso desde el segmento medular ya se encuentra cruzada. No sucede así en la vía propioceptiva representada por los cordones posteriores y que hacen relevo en los haces de Goll y de Burdach en el segmento de tallo cerebral, en cuyo caso ascienden ipsolateralmente (por el mismo lado) y se cruzan en el nivel bulbar hacia el hemisferio contralateral (fig. 3.4).

TÁLAMO

Esta estructura merece especial atención, ya que se trata de un núcleo neuronal que es parte del diencefalo, en su parte dorsal, justo en la parte central del cerebro. Tiene relevancia funcional por tratarse de un núcleo de relevo sensorial de casi todas las modalidades de información sensitiva que llegan al cerebro por diferentes vías aferentes. En consecuencia, se trata de una especie de «aduana» que procesa la información, la identifica y, según su modalidad, la reorienta hacia la corteza somestésica correspondiente en el núcleo ventral posterior del tálamo, de la misma forma que lo hacen núcleos especializados para otras modalidades sensoriales, como los órganos de los sentidos en su viaje a una zona cortical primaria específica. Un ejemplo de ello es el núcleo geniculado lateral del tálamo y la corteza occipital para la vía visual.

CORTEZA CEREBRAL

En el ser humano, la corteza cerebral merece una descripción particular. No solo porque se relaciona con el espacio que resguarda la mayor cantidad de neuronas que establecen una diferencia en el número, las fibras de interconexión y las capas definidas, que le dan una distinción con las especies más cercanas, sino también porque justamente allí residen las funciones

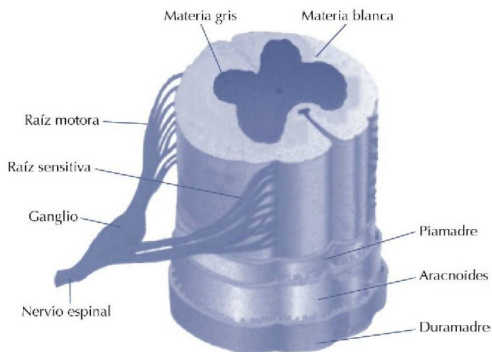


FIGURA 3.4 Anatomía de la médula espinal. Se identifican, desde fuera hacia dentro, las capas meníngeas, además de las sustancias blanca y gris. Se identifica la raíz sensitiva (dorsal) en la zona de entrada hacia la gris dorsal y la prominencia de los cordones posteriores, además de la salida ventral de la raíz motora.

denominadas cerebrales superiores: sistemas complejos de recepción sensorial, motricidad voluntaria, aprendizaje, lenguaje, cognición y memoria, por señalar algunas.

La corteza cerebral está representada por una cubierta de sustancia gris denominada también palio, y está constituida por células neuronales y axones que se encuentran dispuestos en capas bien estructuradas. Después de un proceso migratorio que tiene su origen primordialmente en las zonas subventriculares del cerebro, estas células inician un viaje para instalarse gradualmente en su destino final en la superficie del cerebro, alrededor de la semana 18 de vida intrauterina.

La corteza tiene un grosor variable, con un promedio de 5 mm (puede oscilar entre 4,5 mm en el área motora frontal y 1,5 mm en el área visual del lóbulo occipital), y se encuentra constituida nominalmente, a partir de los estudios de su histología (estudio de tejidos bajo observación micros-

cópica), en *paleocorteza* (corteza olfatoria), *arquicorteza* (corteza hipocampal y medial del lóbulo temporal) y *neocorteza*, que constituye la parte mayor y más nueva en la evolución filogenética. Un hecho fundamental que distingue a estos tipos de corteza también se relaciona con su complejidad de interconexiones y con su representación columnar estructural. Por ejemplo, la paleocorteza tiene de tres a cinco capas, la arquicorteza tiene tres y la neocorteza tiene seis. El recuento neuronal aproximado en la corteza cerebral oscila entre $2,6 \times 10^9$ y $1,6 \times 10^{10}$. La superficie cerebral de la neocorteza representa las áreas más desarrolladas en su citoarquitectura, lo que le confiere una cierta especificidad funcional. Como ejemplo de su organización y conexión axónica se identifican tres grupos de neuronas: de *asociación*, que establecen conexiones entre neuronas del mismo hemisferio; *comisurales*, que se conectan con el hemisferio contralateral, y de *proyección*, que transmiten impulsos a

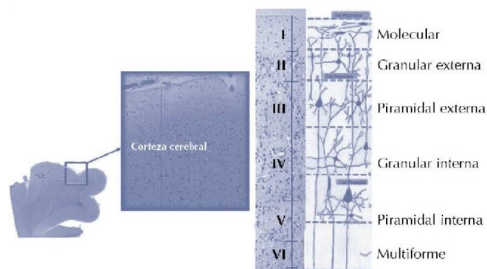


FIGURA 3.5 Zona de análisis histológico de la corteza cerebral, con su magnificación y clasificación nominal laminar/columnar.

las zonas subcorticales, como el cuerpo estriado, el tallo cerebral o la médula espinal.

En la **figura 3.5** se muestra un esquema de las capas reconocidas en su estructura columnar, que, en orden desde la superficie, son las siguientes:

- Capa molecular.
- Capa granulosa externa.
- Capa piramidal externa.
- Capa granulosa interna.
- Capa piramidal interna.
- Capa multiforme.

En términos didácticos funcionales, se asume que la información aferente procedente del tálamo estimula principalmente dendritas de neuronas de las capas 3, 5 y 6. A su vez, se origina una serie de circuitos excitatorios e inhibitorios que producen la activación de las células piramidales selectivas, para integrar la respuesta eferente.

Este discernimiento funcional del cerebro ha seguido un curso histórico, que se inició desde la percepción de que el cerebro era el centro de la conciencia («Pienso, luego existo», dijo Descartes). Después de muchas teorías propias del pensamiento mágico, pasando incluso por la adjudicación funcional empírica a ciertas estructuras anatómicas como las cavidades ventriculares internas, los humores

y, posteriormente, la misma teoría de la frenología, que adjudicaba a la forma y la topografía craneal propiedades funcionales, se llegó a la corteza cerebral funcional, sustentada en los hallazgos de su histología y el conocimiento de la teoría neuronal. Si bien hubo muchos acercamientos, algunos de ellos sustentados en las descripciones de las repercusiones funcionales después de lesiones y su topografía, a principios del siglo xx Korbinian Brodmann presentó su propuesta, en la que se hace una descripción más cercana y objetiva de la topografía funcional cerebral cortical.

En esta cartografía se identifican áreas que representan correlaciones topográficas que siguen vigentes. Las áreas visuales están representadas por las áreas 17, 18 y 19 del lóbulo occipital; las áreas de la sensación somática, son las 3, 1 y 2 de la corteza parietal; las auditivas se sitúan en las correspondientes 41 y 42 del lóbulo temporal; en la zona 43 reside el área gustativa, cercana a la ínsula. Para el control de actividades motoras se identificó el área 4 como zona motora primaria, con el área 6 como motora suplementaria y premotora en el lóbulo frontal, o la 44, conocida como área de Broca, relacionada con el área motora del lenguaje.

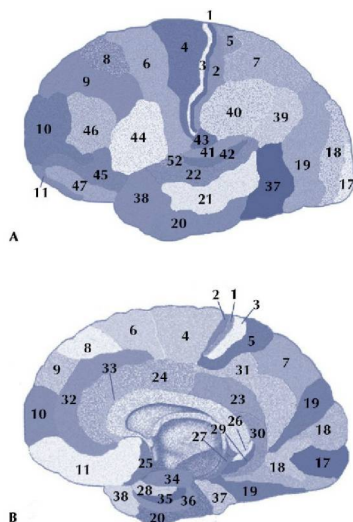


FIGURA 3.6 Cara lateral (A) y medial (B) de la corteza funcional descrita por Brodmann, en toda la superficie hemisférica, con sus números correspondientes a las áreas funcionales.

Una zona de particular complejidad e interés funcional y clínico está representada por las zonas corticales de asociación en el lóbulo frontal, parietal e inferotemporal. Entre ellas, las áreas 39 y 40 de la corteza parietal de asociación permiten asociar y conjugar distintos elementos sensoriales en su discernimiento cognitivo. De allí deriva su importancia clínica, ya que, según las conexiones afectadas en una lesión, esta puede repercutir en alteraciones funcionales que comprenden las agnosias, la negligencia cortical o la apraxia (fig. 3.6).

Un acercamiento posterior para el caso de la corteza motora fue descrito posteriormente por W. Penfield y T. Rasmussen.

La relevancia de los circuitos y las propiedades cognitivas quedó de manifiesto a raíz de los estudios de M. Diamond en la Universidad de Berkeley, quien analizó el área parietal, específicamente en la corte-

za de asociación en cerebros obtenidos de autopsias. Pudo estudiar, en particular, el cerebro de Albert Einstein, en el que encontró un número significativamente mayor de células gliales por neurona, lo que denotaba una mayor presencia de axones y dendritas de soporte que establecían circuitos complejos y más elaborados (fig. 3.7).

La base que sustenta anatómicamente los hemisferios cerebrales a la manera de un árbol es la estructura denominada tallo cerebral o tronco encefálico. Comparte, en sus orígenes embrionarios, elementos que permanecerán como tales en el encéfalo adulto.

Las estructuras más importantes del prosencéfalo profundo se identifican en un corte medial del cerebro, en donde destaca el cuerpo calloso, que representa el conjunto de axones comisurales que conectan entre sí ambos hemisferios cerebrales y que se extiende como un medio aro con su rodilla

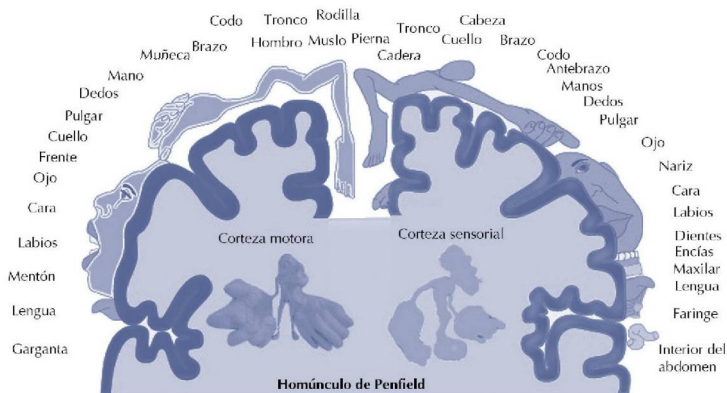


FIGURA 3.7 Corte coronal de la descripción somatotópica de Penfield, referente a las funciones motoras y sensoriales proporcionales a la extensión cortical correspondiente del llamado homúnculo.

o geno anterior, el esplenio y el geno posterior, justo por debajo de la circunvolución del cíngulo. Representa, funcionalmente, la comunicación de información entre los lados izquierdo y derecho del cerebro. Además, se encuentra el fórnix (arco), que es un haz de fibras con forma de arco que conecta el hipocampo de cada lado con el hipotálamo, por lo que guarda una importante relación con la memoria. La amígdala (almendra) y el hipocampo son dos estructuras vecinas en su anatomía, ubicadas en la parte medial y profunda del lóbulo temporal. Ambas se estudian como componentes del sistema límbico; la primera se relaciona con aspectos emocionales y procesos de consolidación de información, y el hipocampo se sitúa como la estructura más importante relacionada con la memoria.

CEREBRO Y MOVIMIENTO

De igual forma que el desarrollo filogenético ascendente, el sistema motor (descendente) guarda la jerarquía de modelo

jerárquico. Es decir, la corteza cerebral elabora las acciones de planificación más complejas, que se modulan en el diencéfalo, el tronco cerebral y el cerebelo para ejecutarse a través de la médula espinal y las conexiones específicas por medio de los nervios motores que inervan músculos agonistas y antagonistas.

La corteza motora está formada por la corteza motora primaria y dos áreas secundarias: el área motora suplementaria y la corteza premotora. Estas comparten un mapa funcional que se correlaciona específicamente con diferentes partes del cuerpo en un esquema denominado somatotópico, responsable de realizar movimientos específicos. El fascículo corticoespinal se origina en la neocorteza, es el trayecto más largo y básicamente dos tercios de sus axones se originan en las áreas 4 y 6 del lóbulo frontal. Estos grupos de axones atraviesan la cápsula interna sin hacer relevo en el telencéfalo o el tálamo (vía directa), para llegar a los pedúnculos cerebrales,

continuar hacia en el puente y unirse en un abultamiento en el bulbo denominado pirámide bulbar, en donde tiene lugar un entrecruzamiento contralateral. De allí deriva el nombre de vía piramidal.

Evidencias clínicas de un fallo en el sistema motor se identifican como debilidad (paresia) o déficit motor completo o parálisis (plejía). Adquieren el nombre completo de acuerdo con la topografía corporal afectada: hemiplejía, mitad derecha o izquierda; paraplejía, miembros inferiores; cuadriplejía, las cuatro extremidades. Cuando existe lesión en el sistema de la motoneurona superior, se han descrito otros signos: déficit motor, espasticidad (aumento en el tono muscular) y reflejos miotáticos aumentados, además de la posibilidad de *clonus* (movimiento rítmico involuntario al extender el músculo). Tal vez el reflejo patológico más comúnmente descrito como alteración de la vía piramidal es el reflejo de Babinski (por Joseph Babinski, 1896), que evidencia una respuesta extensora plantar al realizar un estímulo ascendente en la planta del pie, a diferencia de la respuesta normal, que debe ser flexora (después de los 2 años de edad).

Para originar un movimiento se requiere la interacción de diferentes circuitos, ya que la planificación del movimiento voluntario se ejerce desde la corteza cerebral casi en toda su extensión, y no solo en las zonas 4 y 6, que representan la corteza motora típica. De esta forma se integra un plan de acción que debe recapitularse en la memoria para completar su procesamiento. El objeto se identifica a través de la corteza visual; después, la corteza prefrontal integra información visual y auditiva, además

de considerar la información perceptiva del cuerpo a través de la corteza de asociación parietal. Posteriormente, la estrategia se afina y complementa en el relevo potencial en los ganglios basales, así como en el cerebelo. A continuación se realiza el trabajo ejecutorio a través de vías específicas del tronco del encéfalo y la médula espinal, en las denominadas vías descendentes motoras.

La forma en que se comunica en tractos espinales reside básicamente en un llamado cordón lateral y otro denominado cordón ventromedial. Las vías laterales generalmente están relacionadas con el movimiento de los músculos distales y están bajo control cortical directo (corticoespinal). Por otra parte, las vías ventromediales de la médula espinal están implicadas en el control postural y en la locomoción, y el centro de control reside en el tronco encefálico. La evidencia clínica de una lesión medular es parálisis flácida (disminución del tono muscular), ausencia de reflejos miotáticos, e hipotrofia o atrofia muscular (disminución de la masa muscular) (tabla 3.5).

GANGLIOS BASALES Y MOVIMIENTO

Cuando se realiza un corte coronal del cerebro justo en el nivel del tercer ventrículo, se identifica de inmediato la disposición de las fibras de sustancia blanca subcortical y algunas estructuras nucleares. A modo de líneas centrípetas y centrífugas se conforman distintos trayectos de axones que emergen de la corteza hacia abajo en distintos trayectos. Uno se conduce claramente a través del cuerpo calloso hacia el hemisferio contralateral. A medida que descienden, se concentran en una estructura denominada cápsula interna, cuyos axones conectan la sustancia blanca cortical con el tálamo, además de un

TABLA 3.5 Mecanismos y áreas involucrados en el movimiento voluntario

| Estructura | Función |
|----------------------------|--|
| Corteza somatosensorial | Aporta información al área motora con respecto a la posición del cuerpo y las extremidades |
| Corteza parietal posterior | Complementa información referente a la ubicación del cuerpo y los objetos en el espacio |
| Corteza prefrontal | Activa mecanismos de información y memoria relacionados con el espacio, el movimiento y el objetivo de la acción |
| Corteza premotora | Conjuga la información necesaria para iniciar la planificación del movimiento |
| Área motora suplementaria | Ensambla las secuencias del movimiento planificado |
| Corteza motora primaria | Ejecuta la orden del movimiento |
| Ganglios basales | A través de inhibición y excitación, regulan la precisión de los movimientos |
| Cerebelo | Regula la métrica y la programación en tiempo de los movimientos, retroalimenta con información a la corteza |
| Médula espinal | Conduce la información ejecutoria a través de la región anterolateral a los nervios motores periféricos y a los músculos |

importante grupo de núcleos neuronales: el núcleo caudado (adyacente a la pared del ventrículo lateral), el putamen (cerca de la pared lateral de la ínsula) y el globo pálido (entre el putamen y el tercer ventrículo). Estas estructuras se denominan, en conjunto, ganglios basales y forman parte del sistema llamado extrapiramidal, relacionado con el control del movimiento. Es importante señalar que esta disposición de fibras contiene también vías ascendentes en esa misma conformación estructural. La vía talamocortical ascendente, por ejemplo, se encuentra inmiscuida en este trayecto de la sustancia blanca subcortical.

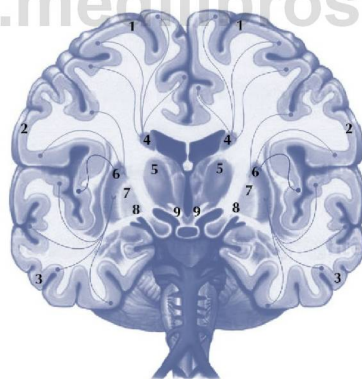
En detalle, los ganglios basales incluyen subsistemas, como el caso del cuerpo estriado, que está conformado por el caudado y el putamen (algunos autores incluyen el núcleo *accumbens*), el núcleo

lenticular, integrado por el putamen y el globo pálido, con sus porciones interna y externa, además del núcleo subtalámico y la sustancia negra; esta última es responsable de la producción de dopamina, cuya deficiencia se expresa en la enfermedad de Parkinson. El estímulo para la zona 6 de la corteza, relacionado con la función motora, proviene del núcleo ventrolateral del tálamo, que, a su vez, viene de los ganglios basales, específicamente del globo pálido, para luego regresar a la corteza y reactivarse con la estimulación de las porciones corticales frontal, prefrontal y parietal. Este sistema representa uno de los circuitos neurofisiológicos en los que intervienen distintos neurotransmisores, con comportamiento inhibitorio y excitatorio, que regulan el movimiento humano.

Los trastornos del movimiento derivan justamente de un desequilibrio en este sistema. Un ejemplo de ello es que, cuando predominan las funciones inhibitorias, se manifiesta como hipocinesia (diminución del movimiento). Por otra parte, cuando se aumentan los mecanismos excitatorios, se produce hipercinesia (exceso de movimiento), temblor o rigidez (fig. 3.8).

Algunos ejemplos de ello se identifican con la enfermedad de Parkinson, cuyos síntomas incluyen lentitud de movimientos (bradicinesia), dificultad para iniciar movimientos voluntarios (acinesia) y aumento del tono muscular (rigidez), además de temblor fino de reposo, como una disfunción clave en la sustancia negra. Otro ejemplo es la enfermedad de Huntington, síndrome hereditario que se caracteriza por hipercinesia, discinesias, deterioro

cognitivo que evoluciona a demencia, y trastornos de la personalidad, relacionado con atrofia del núcleo caudado. El balismo se caracteriza por movimientos violentos de sacudida, semejantes a los de un lanzador de pelota que mueve el brazo cuando se encuentra sentado, en una disfunción relacionada con el núcleo subtalámico. Otros eventos asociados a los trastornos de este circuito son las llamadas discinesias o movimientos involuntarios. Los movimientos coreiformes son enérgicos, espasmódicos y sin un motivo. La corea de Sydenham (también llamada mal de San Vito) se evidencia en pacientes jóvenes con antecedentes de fiebre reumática y denota un mecanismo inflamatorio. También destacan la distonía, caracterizada por movimientos prolongados de contorsión que producen cambios en la postura; los tics,



- | | |
|----------------------------|----------------------------------|
| 1 Corteza prefrontal | 6 Putamen |
| 2 Corteza parietal | 7 Globo pálido, segmento externo |
| 3 Corteza temporal | 8 Globo pálido, segmento interno |
| 4 Núcleo caudado | 9 Núcleos subtalámicos |
| 5 Complejo VAVL del tálamo | |

FIGURA 3.8 Imagen de un corte coronal de los ganglios basales, en la que se identifican los ganglios más importantes con sus conexiones corticales y parte de los circuitos internos que definen el sistema extrapiramidal relacionado con el control de los movimientos.

que representan movimientos estereotipados como espasmos y que se acentúan durante periodos de tensión emotiva, y los movimientos anormales secundarios al uso de fármacos antipsicóticos o enfermedades genéticas por alteraciones en el metabolismo del cobre (enfermedad de Wilson).

Los ventrículos cerebrales representan cavidades internas del cerebro que se encuentran recubiertas por la pared endodiverticular, donde se mantiene el líquido cefalorraquídeo. Se identifican dos ventrículos laterales en los hemisferios; un tercer ventrículo en la porción medial del diencéfalo, ceca del tálamo y el hipotálamo, y un acueducto canalicular que atraviesa el mesencéfalo en el plano vertical y que conecta, a su vez, con otro espacio más inferior que tiene vecindad con el puente en la parte ventral y el cerebelo en la parte dorsal, denominado cuarto ventrículo.

PARES CRANEALES

En la superficie ventral del encéfalo se identifican predominantemente algunas estructuras y los pares craneales. De forma secuencial topográfica (von Sömering, 1798), se identifican primero los nervios olfatorios adheridos al giro recto de la región basal del lóbulo frontal, antiguamente llamada rinencéfalo. Junto a este, de forma diminuta, se ha descrito recientemente el *nervio terminal* o nervio vomeronasal, relacionado con la conducta sexual, la percepción de feromonas y la demarcación territorial. Si bien se considera más rudimentario en el ser humano, se encuentra descrito como el par craneal cero, ya que su descripción fue posterior a la numeración secuencial clásica. A lo anterior se añaden los nervios ópticos y su cruce o quiasma, la hipófisis, los cuerpos mamilares, el III nervio craneal (motor ocular común) en la fosa interpeduncular premesencefálica, que

contiene en su interior el núcleo de Edinger-Westphal (preganglionar parasimpático), y el núcleo motor. Comparte funciones oculomotoras con los nervios IV (patético o troclear) y VI (motor ocular externo). El V nervio, o trigémino, está relacionado estructuralmente con el puente, el VII (facial) y el VIII con su rama coclear (audición) y su rama vestibular (equilibrio). Junto con el intermedio, representan un bloque que emerge de la zona bulbo-protuberancial y penetra en el poro acústico interno en la porción ósea craneal.

El nervio IX (glossofaríngeo) comparte algunas funciones con los nervios vago (X) e hipogloso (XII) en referencia a la innervación orofaríngea, la fonación y la deglución. Finalmente se encuentra el accesorio espinal (XI), funcionalmente un nervio espinal, pero con origen anatómico craneal, ya que inerva los músculos del cuello. La relación se completa con el trapecio contralateral y el esternocleidomastoideo ipsilateral.

Los pares craneales que tienen relevancia como vías aferentes especiales están representados por nervios craneales que desempeñan funciones altamente específicas y modalidades únicas desde su receptor sensorial, la zona cortical correspondiente en que se descifra finalmente la información y la respuesta eefectora (fig. 3.9).

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los mecanismos de control sobre las funciones del cuerpo tienen un centro de procesamiento y comandos representado por el sistema nervioso central. Si bien, en muchas ocasiones, el mecanismo de transmisión de la información tiene lugar a través de nervios y tractos específicos, eventualmente lo hace también por medio de sustancias que son liberadas en el torrente sanguíneo para que ejerzan una

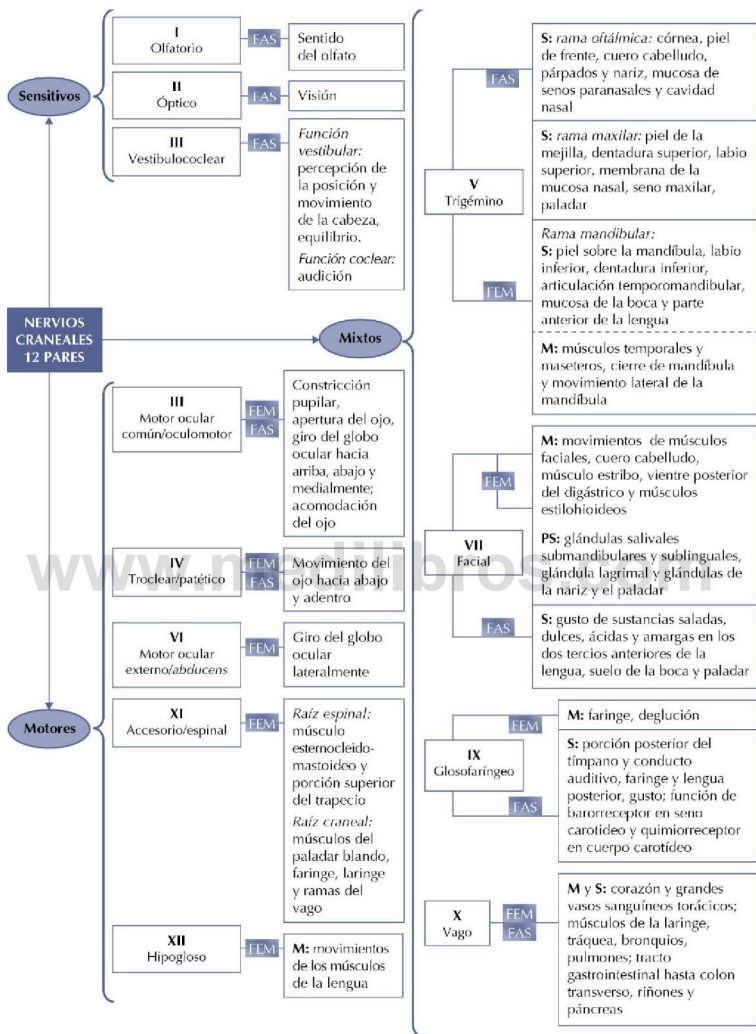


FIGURA 3.9 Diagrama anatómico y funcional de los nervios craneales.

regulación funcional en un órgano blanco a distancia. Tal es el caso de las hormonas y su producción en glándulas específicas, que tiene relación con los controles del sistema neuroendocrino. Un ejemplo de ello está representado por la adenohipófisis y su producción hormonal, que controla la actividad del crecimiento, el metabolismo, la respuesta ante el estrés, la maduración y la reproducción sexual y la producción láctea, por señalar algunas de las funciones más importantes.

Aparte de la regulación de factores de regulación hormonal existen otros mecanismos, relacionados con las estructuras del sistema nervioso central, como el hipotálamo. Tal es el caso del sistema nervioso autónomo, cuyo nombre denota un sistema independiente del control voluntario y, en consecuencia, integra respuestas reflejas relacionadas con mecanismos de regulación específica y de reactividad ante el medio ambiente. Su equilibrio funcional está caracterizado por el ejemplo clásico del antagonismo fisiológico; es decir, existen dos subsistemas, denominados simpático y parasimpático, que realizan funciones antagónicas para mantener el equilibrio funcional. Los mecanismos eferentes somáticos del sistema motor, que son altamente específicos en su función ejecutiva y generalmente excitatorios, se complementan con las eferencias del sistema nervioso autónomo, que son múltiples y dispersas en distintos órganos, con predilección en algunos de ellos según la topografía de sus receptores en los que ejerce una función inhibitoria o excitatoria.

Otra diferencia con el sistema eferente somático motor reside en que, en este, las neuronas de origen se encuentran en el sistema nervioso central, ya sea en la corteza, el tronco cerebral o el asta anterior de la médula espinal. En el eferente autónomo, todas las neuronas se sitúan en agrupa-

ciones periféricas denominadas ganglios, cuyas fibras posganglionares tienen neurotransmisores y receptores postsinápticos altamente específicos, de los cuales depende la función efectora en el órgano blanco. Un ejemplo de ello es el caso de los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y adrenalina para el sistema simpático, y el de la acetilcolina para el parasimpático. Estas sustancias son, a su vez, gobernadas por neuronas preganglionares ubicadas en el tronco cerebral y la médula espinal.

Si bien los sistemas simpático y parasimpático manejan mecanismos conjuntos de equilibrio, guardan entre sí diferencias fundamentales. El sistema simpático tiene una topografía anatómica toracolumbar, mientras que el parasimpático es craneosacro. Su función consiste en controlar algunas reacciones viscerales autónomas a partir de su inervación en tres tipos de tejidos: glándulas, músculo liso (digestivo) y músculo cardíaco (fig. 3.10).

En la [tabla 3.6](#) se resumen las funciones del sistema nervioso autónomo.

IRRIGACIÓN CEREBRAL

El cerebro es el órgano más perfundido de todo el organismo, ya que su irrigación representa cerca del 20% del gasto cardíaco. Pese a representar el 2% del peso corporal, consume alrededor del 20% del oxígeno utilizado por el individuo. El flujo sanguíneo cerebral es de 50 ml/100 g de tejido por minuto en el cerebro promedio; sin embargo, existen zonas de alto flujo que evidencian un alto consumo metabólico, como la corteza cerebral, en la cual el flujo puede ser de 70 ml/100 g \times min, y otras con flujo más bajo, como la sustancia blanca, en la que es de 20 ml/100 g \times min, considerando al individuo despierto. Otra modalidad es que puede existir una mayor derivación del flujo sanguíneo acorde con

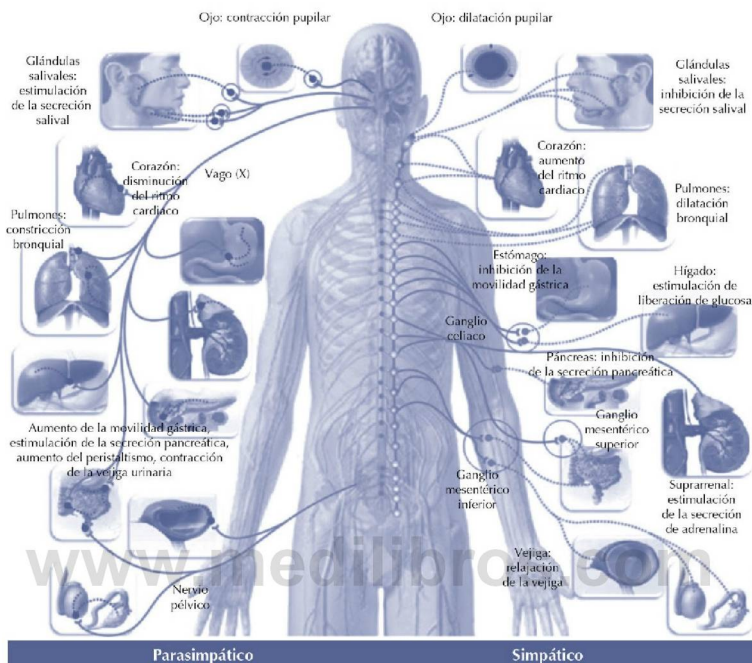


FIGURA 3.10 Imagen anatómica del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático), con su presentación topográfica y su correlación funcional con órganos clave, así como su contraste de acciones fisiológicas.

las demandas del tejido. Por ejemplo, leer un libro aumenta el flujo hacia la corteza occipital, responsable de la percepción visual.

Estos datos revelan la importancia del flujo sanguíneo como vía para obtener todos los recursos que requiere el cerebro para su metabolismo a través de la sangre, y la enorme repercusión que puede tener un déficit de irrigación. Se considera que una disminución a $40 \text{ ml}/100 \text{ g} \times \text{min}$ puede ya alterar la función neuronal en la síntesis de proteínas y en la medida en que desciende el flujo, en asociación con el tiempo que

dura este déficit de perfusión, se podría establecer un daño irreversible en el cerebro, conocido como isquemia.

Las estructuras arteriales que conducen sangre hacia el cerebro son básicamente dos arterias carótidas internas, que llevan flujo a la parte anterior y media del cerebro, y una arteria basilar, que irriga la parte posterior del cerebro. Cerca del 80% del flujo sanguíneo cerebral es conducido por el sistema carotídeo, cuya continuidad natural, al bifurcarse dentro del cerebro, lo convierte en arteria cerebral media. Una rama que parte de esta bifurcación e

TABLA 3.6 Funciones del sistema nervioso autónomo

| Inervación | Función |
|--|---|
| Glándulas salivales, sudoríparas, lagrimales y glándulas productoras de moco | Regulación de la secreción |
| Corazón y vasos sanguíneos | Regula la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la circulación sanguínea |
| Pulmón y bronquios | Regula el calibre de los bronquios para satisfacer las demandas de oxígeno |
| Estómago, intestino, hígado, páncreas | Regulan el proceso digestivo, la secreción gástrica e intestinal, así como funciones metabólicas del hígado y el páncreas |
| Riñón, vejiga | Funciones de regulación del flujo sanguíneo renal, control de vejiga y micción |
| Órganos genitales | Respuesta sexual humana, erección, eyaculación |
| Sistema inmune | Interacciona con los mecanismos de regulación neuroendocrina ante el estrés y sus efectos en los mecanismos de defensa |

irriga la mayor parte del lóbulo frontal es la arteria cerebral anterior. A su vez, en la parte posterior, la arteria basilar se bifurca en dos ramas llamadas arterias cerebrales posteriores, que conducen su irrigación hacia ambas regiones occipitales. Sistemas adyacentes a la arteria basilar irrigan parte del tallo y el cerebelo.

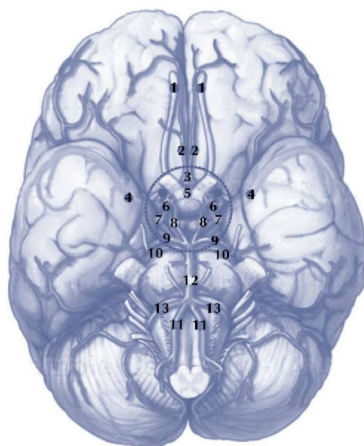
El drenaje venoso ocurre por medio de dos sistemas de venas, unas adheridas a la superficie y otras situadas en el plano profundo. Estas derivan en los senos venosos, como el longitudinal en la parte media interhemisférica, o en los senos laterales, que, a su vez, conforman la vena yugular.

Entre las peculiaridades del sistema circulatorio cerebral es importante señalar dos hechos fundamentales:

- Existe un mecanismo de autorregulación local en el flujo sanguíneo cerebral que no depende de sistemas

autonómicos tradicionales; es decir, sustancias producidas localmente ante las condiciones de demanda y aporte modifican el calibre de la vasculatura cerebral. La presencia de catecolaminas puede condicionar un efecto vasoconstrictor y, por el contrario, la presencia de óxido nítrico produce un efecto vasodilatador. La migraña es un dolor de cabeza particular que se expresa por una alteración en este mecanismo que produce un dolor pulsátil, claramente relacionado con su origen vascular.

- El segundo mecanismo está representado por la barrera hematoencefálica, que se refiere a la disposición microanatómica del capilar cerebral y su estrecha relación con los astrocitos (protoplásmicos). Esta configuración le facilita una permeabilidad selectiva a través de procesos de difusión y transporte membranar selectivo, de



- | | |
|--------------------------------|---|
| 1 Bulbo olfatorio | 8 Arteria comunicante posterior |
| 2 Arteria cerebral anterior | 9 Arteria cerebral posterior |
| 3 Arteria comunicante anterior | 10 Arteria cerebelosa superior |
| 4 Arteria cerebral media | 11 Arteria vertebral |
| 5 Quiasma óptico | 12 Arteria basilar |
| 6 Arteria carótida interna | 13 Arteria cerebelosa anterior inferior |
| 7 Arteria coroidea anterior | ○ Polígono de Willis |

FIGURA 3.11 Vista basal del cerebro en la que se identifican las arterias más importantes que aportan flujo sanguíneo al cerebro, la conformación anatómica del polígono de Willis (marcado con un círculo discontinuo) y sus territorios de irrigación correspondientes.

tal forma que no todas las sustancias que se transportan en el flujo sanguíneo penetran en el sistema nervioso (fig. 3.11).

LECTURAS RECOMENDADAS

Afifi AK, Bergman R. Neuroanatomía funcional texto y atlas. 2.ª ed. Iowa: McGraw-Hill; 2006.

Andreasen N. Brave New Brain. Oxford: Oxford University Press; 2001.

Bear M, Connors B, Paradiso M. Neurociencia, la exploración del cerebro. 3.ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Carpenter MB. Fundamentos de Neuroanatomía. 4.ª ed. México: Panamericana; 1994.

Conn PM. Neuroscience in medicine. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1995.

Devinski O, D'Esposito M. Neurology of Cognitive and behavioral disorders. New York: Oxford University Press; 2004.

Garrett B. Brain & Behavior. 2nd ed. Los Angeles: Sage; 2009.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell T. Principles of Neural Science. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.

Kiernan J. Barr. El sistema nervioso humano. 9.ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

Manji H. Oxford Handbook of Neurology. Oxford: Oxford University Press; 2007.

Martin J. Neuroanatomía, Texto y atlas. 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2013.

- Masur H. Scales and scores in neurology. Stuttgart: George Thieme Verlag; 2004.
- Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia AS, McNamara J, Williams SM. Neuroscience. 3rd ed. Sunderland: Sinauer Associates; 2004.
- Rose S. The future of the brain. New York: Oxford University Press; 2005.
- Sheth KN, Harris OA, Cho TA, Caughey AB. Neurology, clinical cases. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Smith CU. Elements of molecular neurobiology. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 1996.
- Snell R. Clinical neuroanatomy. 6th. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Waxman S. Neuroanatomía clínica. 26.ª ed. Connecticut: McGraw-Hill; 2011.

www.medilibros.com

Señalización neural I

Sergio Sánchez Enríquez, Rodrigo Ramos-Zúñiga y José Rafael Villafán-Bernal

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo se consideró que el cerebro era una entidad única que funcionaba a modo de sincitio, como si se tratase de una masa celular única gigante (teoría sincitial). Sin embargo, después del descubrimiento del microscopio, se ilustró para la ciencia un nuevo mundo que no era visible a los ojos: el microespacio celular. Con ello se hizo posible identificar la célula y su estructura, para precisar que los organismos están dotados de múltiples células, muchas de ellas con funciones especializadas.

El sistema nervioso requirió, adicionalmente, algunos procesos más puntuales para teñir las células del cerebro, por lo que, gracias a los trabajos de Camilo Golgi en Italia y, posteriormente, al refinamiento desarrollado por Santiago Ramón y Cajal en España, fue posible identificarlas con mayor detalle. De esta forma nació la teoría neuronal, que dejó de lado el concepto antiguo, y se configuró un nuevo escenario para explicar la comunicación de las neuronas entre sí. Las discusiones que se desarrollaron posteriormente con Charles Scott Sherrington permitieron acuñar el término de sinapsis, que deriva de la palabra griega

sinapteina («unidos con firmeza», «enlace»). Hallazgos posteriores permitieron identificar que no existía, en realidad, un contacto directo físico entre una neurona y otra, ya que se identificaba un espacio intermedio entre esas uniones que se definió como espacio sináptico. A la neurona que llevaba la información (a través del axón) se la denominó presináptica, y la que recibía la información (por medio de la dendrita) se llamó neurona postsináptica.

Se abrió entonces un nuevo panorama, al identificar la manera en que las neuronas se comunican entre sí y la interacción que guardan con otras células no neuronas, que se encuentran en mayor proporción en el cerebro humano. De este modo, la teoría neuronal se complementó con un sistema de redes de comunicación, que se conocen como circuitos neuronales específicos.

El conocimiento de este microespacio, con sus neurotransmisores y sus acciones de estimulación e inhibición, domina ahora el panorama funcional del sistema nervioso central y sus acciones. Resulta imprescindible conocer las bases de la señalización neuronal para comprender las funciones más complejas del encéfalo, sus interacciones, los mecanismos de la disfunción

cerebral, el sustento de muchas patologías neurológicas y psicopatológicas, y hasta la fundamentación de algunas propuestas de la farmacoterapia y los efectos de distintas modalidades terapéuticas.

MEMBRANA CELULAR Y CONCENTRACIONES IÓNICAS

La membrana plasmática es una barrera *semipermeable* de aproximadamente 7,5 nm de espesor, que crea un medio molecular diferente entre las células. Las moléculas no polares, como los gases y los lípidos, se mueven libremente a través de la membrana; por el contrario, las moléculas polares, como el agua y los iones, atraviesan la membrana con mayor dificultad.

El modelo de membrana aceptado actualmente es el del mosaico fluido de Singer y Nicholson, descrito en 1972. Este modelo propone que la membrana está constituida por una *bicapa asimétrica* de lípidos. Es decir, las moléculas que forman la capa externa de la membrana son diferentes de las que conforman su capa interna (fig. 4.1).

Los lípidos de membrana se clasifican en tres grandes clases: fosfolípidos, esfingolípidos y colesterol. Los fosfolípidos son los más abundantes, tienen naturaleza bipolar o anfipática, de tal manera que la cabeza polar, constituida por fosfato, de cada fosfolípido se orienta hacia el medio acuoso intracelular o extracelular y dos cadenas hidrocarbonadas apolares se orientan una frente a la otra para formar la bicapa. Los esfingolípidos tienen una estructura anfipática similar a la de los fosfolípidos, lo que les permite insertarse también en las membranas. El colesterol solo se encuentra en las membranas de células de origen animal. Su función es incrementar el paso de líquidos, al insertarse entre los fosfolípidos, mejorando la estabilidad de la membrana.

Las proteínas integrales de la membrana atraviesan completamente su espesor, mientras que las periféricas se localizan solo en una de sus capas. La mayoría de las proteínas integrales de membrana están formadas por hélices alfa hidrófobas de alrededor de 25 aminoácidos de longitud. Una forma frecuente de unión de

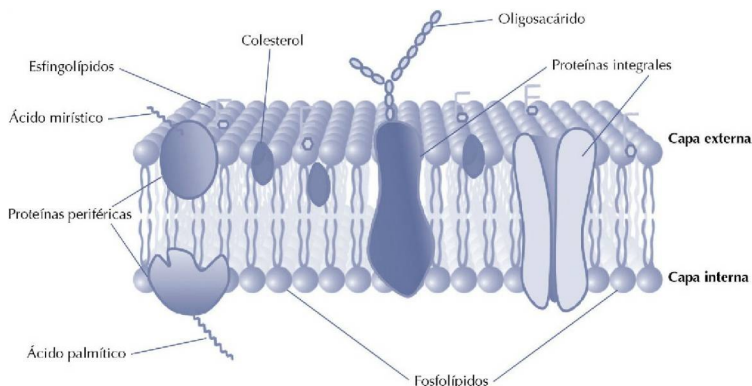


FIGURA 4.1 Estructura de la membrana celular de acuerdo con el modelo del mosaico fluido.

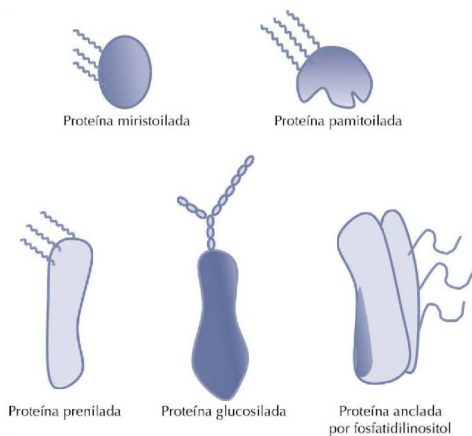


FIGURA 4.2 Los lípidos o carbohidratos que se conjugan con las proteínas periféricas de las membranas de diversas formas permiten que estas se unan a la bicapa de fosfolípidos.

las proteínas periféricas a la superficie de la membrana es a través de las formas glucosiladas del fosfatidilinositol (glucosil-fosfatidilinositol); otras proteínas están unidas a lípidos, como el ácido mirístico, el ácido palmítico y derivados de isoprenos, por lo cual se denominan miristoiladas, palmitoiladas y preniladas, respectivamente (fig. 4.2). El contenido de proteínas de la membrana varía desde el 20% en la mielina hasta el 60% en los hepatocitos. Existe aproximadamente una molécula de proteína por cada 50 de las moléculas más pequeñas de fosfolípidos. Las proteínas integrales tienen múltiples funciones, como son: receptores, enzimas, señalizadores intracelulares, regulación del crecimiento, transportadores de moléculas, canales iónicos, etc.

La membrana celular es dinámica desde el punto de vista de que los lípidos y las proteínas de membrana están en constante recambio, y estas moléculas presentan movimientos rápidos de difusión

lateral y rotación a lo largo de la membrana y movimientos lentos de translocación o movimiento de *flip-flop* (paso de una molécula de una capa de la membrana a otra) por medio de enzimas translocasas o flipasas y gasto de energía. Las membranas presentan, además, pequeñas cantidades de oligosacáridos unidos a proteínas o a lípidos.

Las membranas celulares tienen tres funciones generales. La primera es establecer, mantener o variar de forma controlada la concentración de electrólitos, no electrólitos o agua entre dos compartimientos hídricos separados. La segunda función de las membranas consiste en ser un sitio de transducción de señales. La tercera función es servir de superficie que favorece ciertas interacciones moleculares.

Precisamente, la primera función de la membrana es muy importante para determinar que las concentraciones iónicas sean distintas entre el medio extracelular y el intracelular. Para ello, la membrana

TABLA 4.1 Gradientes iónicos entre el medio extracelular e intracelular

| Ion | Concentraciones | | |
|-------------------------------|-----------------|--------------|-------------------------------------|
| | Extracelular | Intracelular | Gradiente extracelular:intracelular |
| Na ⁺ | 145 mEq/l | 12 mEq/l | 12:1 |
| K ⁺ | 4 mEq/l | 140 mEq/l | 1:35 |
| H ⁺ | 40 nM/l | 100 nM/l | 1:2,5 |
| Cl ⁻ | 115 mEq/l | 4 mEq/l | 29:1 |
| HCO ₃ ⁻ | 25 mEq/l | 10 mEq | 2,5:1 |
| Mg ²⁺ | 1,5 mM/l | 0,8 mM/l | 1,9:1 |
| Ca ²⁺ | 1,8 mM/l | 100 nM/l | 18.000:1 |

utiliza mecanismos de transporte pasivos y activos. En la [tabla 4.1](#) se muestran las concentraciones de distintos iones en los compartimientos extracelular e intracelular. Este gradiente de concentración es importante, porque es el factor que produce la función de equilibrio osmótico entre los medios intracelular y extracelular y los fenómenos eléctricos de la membrana.

PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA

La membrana celular presenta permeabilidad selectiva. Esto significa que puede dejar pasar a una molécula y a otra no, a una dejarla pasar a gran velocidad y a otra a menor velocidad. Las moléculas pequeñas y apolares, como el O₂ y el nitrógeno, y pequeñas moléculas polares sin carga, como el CO₂, se difunden a través de las membranas lipídicas de las células. Sin embargo, las membranas tienen permeabilidad muy limitada para otras sustancias, por lo cual se tienen que utilizar mecanismos de transporte diferentes.

Un término útil que identifica el grado de permeabilidad de la membrana para una molécula determinada es el *coeficiente de permeabilidad* (P), que tiene en cuenta el

coeficiente de partición lípido: agua (β , tendencia de una molécula dada para distribuirse en aceite frente a agua), el coeficiente de difusión en un solvente lipídico (D^m) y el espesor de la membrana (x^m):

$$P = \frac{\beta D^m}{x^m}$$

Para un espesor de membrana estándar, P es proporcional a la solubilidad lipídica del soluto y a su coeficiente de difusión en un solvente lipídico (la membrana), e inversamente proporcional al espesor de la membrana. En la [tabla 4.2](#) se presentan los coeficientes de permeabilidad de las membranas de los eritrocitos a diferentes sustancias.

Debido a esta permeabilidad selectiva de la membrana, las células han desarrollado diferentes mecanismos que permiten la movilización de iones y moléculas a través de ella para mantener el equilibrio interno.

MECANISMOS DE TRANSPORTE A TRAVÉS DE LA MEMBRANA

La función principal de la membrana celular consiste en separar dos compartimientos acuosos de composición desigual y,

TABLA 4.2 Coeficientes de permeabilidad de la membrana del eritrocito a diversas sustancias

| Sustancia | Coefficiente de permeabilidad (cm/s) | Fuente |
|-----------------|--------------------------------------|--------|
| Agua | 10^{-2} | Bovina |
| Urea | 10^{-4} | Bovina |
| Cl ⁻ | 10^{-4} | Humana |
| K ⁺ | 10^{-8} | Humana |
| Na ⁺ | 10^{-10} | Humana |

Stein, WD. *Transport and Diffusion Across Cell Membranes*. Orlando: Academic Press, 1986.

en general, mantener diferente la composición de los dos compartimientos. Para lograr este objetivo, la célula ha desarrollado mecanismos de transporte de sustancias a través de las membranas, que se pueden dividir en transportes pasivos, activos y especializados. Los mecanismos de transporte pasivo no requieren aporte de energía externa al sistema para lograr la movilización de sustancias, es decir, tienen suficiente energía interna para lograr el transporte. Por el contrario, el transporte activo y el especializado dependen del gasto de energía para conseguir la movilización de sustancias.

Mecanismos de transporte pasivo

Los ejemplos principales de transporte pasivo son la difusión simple, la difusión facilitada y la ósmosis.

Difusión simple

La difusión simple es el movimiento caótico de sustancias a través de la membrana siguiendo un gradiente de concentración (fig. 4.3).

La difusión simple se rige por los siguientes principios:

- Las sustancias se difunden por movimiento aleatorio inherente, llamado

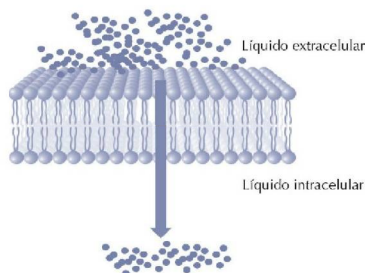


FIGURA 4.3 En la difusión simple, las moléculas de soluto viajan a través de la membrana de un lugar de mayor concentración a otro de menor concentración, hasta alcanzar el equilibrio.

browniano. El movimiento browniano es directamente proporcional a la concentración de soluto y a la temperatura.

- Las sustancias se mueven desde un área de alta concentración hacia una de menor concentración.
- El gradiente eléctrico es un factor que influye en la difusión.
- La difusión a través de la membrana ocurre siempre y cuando esta sea permeable al soluto. El coeficiente de permeabilidad está influido por el coeficiente de bipartición lípido:agua del soluto, la difusión del soluto en lípidos y el espesor de la membrana.
- La velocidad neta de difusión es proporcional al área de la membrana (A), el gradiente de concentración del soluto ($C_1 - C_2$) y el coeficiente de permeabilidad de la membrana (P):

$$J = PA (C_1 - C_2)$$

Difusión facilitada

Las moléculas demasiado grandes e insolubles en lípidos no pueden difundirse a través de los canales de la membrana o de la bicapa de fosfolípidos. Tal es el caso de la glucosa, algunos otros monosacáridos y diversos aminoácidos.

Estas sustancias pueden cruzar, sin embargo, la membrana plasmática mediante el proceso de difusión facilitada, con la ayuda de una proteína transportadora. Utilizando como ejemplo la glucosa, en el primer paso, esta sustancia se une a la proteína transportadora, que cambia de forma y permite el paso del azúcar. En cuanto la glucosa llega al citoplasma, una cinasa (enzima que añade un grupo fosfato) la transforma en glucosa-6-fosfato. De esta forma, las concentraciones de glucosa en el interior de la célula son siempre muy bajas y el gradiente de concentración

exterior:interior favorece la difusión de la glucosa (fig. 4.4).

La difusión facilitada es mucho más rápida que la difusión simple y depende de los siguientes principios:

- Gradiente electroquímico de la sustancia a ambos lados de la membrana.
- Número de proteínas transportadoras existentes en la membrana.
- Rapidez con que estas proteínas hacen su trabajo.
- Es un transporte saturable, ya que el número de transportadores no es infinito.
- El transportador presenta estereoespecificidad, es decir, es capaz de distinguir isómeros. En el caso de la glucosa, el transportador puede hacer difusión facilitada del isómero D, pero no del isómero L.
- El transportador es susceptible de ser estimulado o inhibido por sustancias que compitan con el ligando verdadero. Por ejemplo, el monosacárido floricina ocupa los sitios de unión de la glucosa a su transportador y, por lo tanto, inhibe su fijación y el transporte de glucosa.

Cuando el transportador está en presencia de concentraciones bajas de su ligando, la difusión facilitada es más rápida que la simple. Por el contrario, si el transportador se expone a concentraciones más altas de su ligando, la velocidad de transporte disminuye, debido a que el sistema se satura.

Ósmosis

La ósmosis es el flujo de agua a través de una membrana semipermeable ocasionado por una diferencia en la concentración de solutos. El gradiente de concentración de solutos impermeables genera diferencia en la presión osmótica a través de la membrana que representa la fuerza impulsora

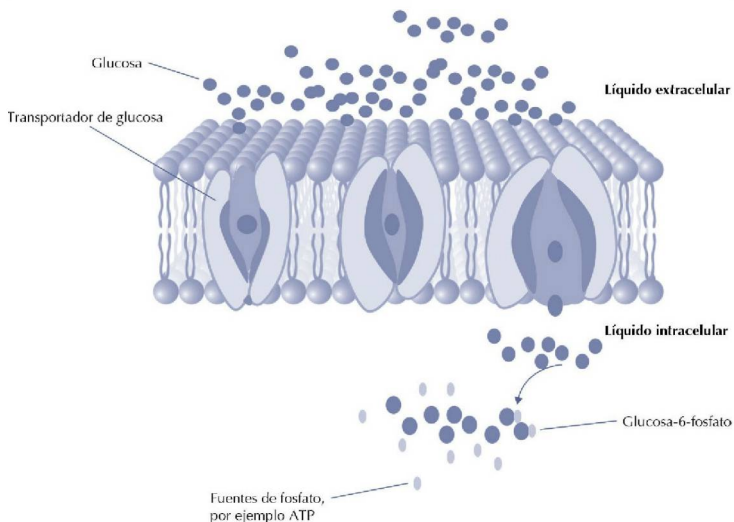


FIGURA 4.4 Transporte de sustancias por difusión facilitada. La molécula transportada, al unirse con su transportador, le induce cambios de conformación que favorecen la difusión a mayor velocidad del ligando.

para el flujo osmótico de agua. La ósmosis no es la difusión simple de agua, ya que ocurre por una diferencia de presión, en tanto que la difusión lo hace por la diferencia de concentración de agua (fig. 4.5).

Osmolaridad

La osmolaridad de una solución es la concentración de partículas osmóticamente activas. Para calcular la osmolaridad es necesario conocer la concentración del soluto y si el soluto se disocia en la solución. Por ejemplo, la glucosa no se disocia en la solución; el cloruro de sodio (NaCl) se disocia en dos partículas, y el cloruro de calcio (CaCl₂) lo hace en tres partículas. La osmolaridad se calcula como sigue:

$$\text{Osmolaridad} = g \times C$$

donde:

Osmolaridad = concentración de partículas (mOsm/l)

g = número de partículas osmóticamente activas por mol en solución (Osm/mol), número de partículas en que se disocia el compuesto

C = concentración (mM/l)

Si dos soluciones tienen la misma osmolaridad calculada, se las denomina isoosmóticas. Si su osmolaridad es diferente, la que tiene mayor osmolaridad se denomina hiperosmótica, y la de menor osmolaridad, hipoosmótica.

Ejemplo. La solución A es 3 mM/l de glucosa y la solución B es 1 mM/l de NaCl. ¿Son isoosmóticas las dos soluciones?

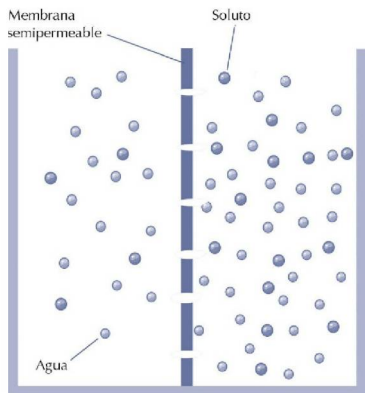


FIGURA 4.5 En la ósmosis, el agua viaja de un lugar de menor concentración de soluto a otro en el que existe mayor concentración de soluto. La presión osmótica que este ejerce es la fuerza impulsora de la ósmosis.

Respuesta. La solución A contiene glucosa, que no se disocia en solución. La solución B contiene NaCl, que en solución se disocia en dos partículas osmóticamente activas ($g = 2$). Así:

$$\begin{aligned} \text{Osmolaridad}_A &= 1 \text{ Osm/mol} \times 3 \text{ mM/l} \\ &= 3 \text{ mOsm/l} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Osmolaridad}_B &= 2 \text{ Osm/mol} \times 1 \text{ mM/l} \\ &= 2 \text{ mOsm/l} \end{aligned}$$

Las dos soluciones no tienen la misma osmolaridad calculada; por lo tanto, no son isoosmóticas. La solución A es hiperosmótica en relación con la solución B.

Presión osmótica

La presión requerida para detener el flujo de agua es la presión osmótica de la solución. La presión osmótica depende de la concentración de partículas osmóticamente activas y de la permanencia del soluto en la solución, es decir, de si el soluto puede atravesar la membrana o no.

La presión osmótica se calcula mediante la ecuación de van't Hoff, que convierte la concentración de partículas en presión, teniendo en cuenta si el soluto queda retenido en la solución original. Por lo tanto:

$$\pi = g \times C \times \sigma \times RT$$

donde:

- π = presión osmótica (mmHg)
- g = número de partículas osmóticamente activas por mol en solución (Osm/mol)
- C = concentración mM/l
- σ = coeficiente de reflexión (varía de 0 a 1)
- R = constante de los gases (0,082 l-atm/mol-K)
- T = temperatura absoluta (K)

El coeficiente de reflexión (σ) es un número sin dimensiones que varía entre 0 y 1 y describe la facilidad de un soluto para atravesar una membrana. Se pueden definir coeficientes de reflexión para las tres condiciones siguientes:

- $\sigma = 1$. Si la membrana es impermeable al soluto, σ es 1; el soluto es retenido en la solución original y ejerce su efecto osmótico completo. En este caso, la presión osmótica eficaz es máxima y produce flujo máximo de agua. Por ejemplo, la albúmina sérica y las proteínas intracelulares son solutos en los que $\sigma = 1$.
- $\sigma = 0$. Si la membrana es totalmente permeable al soluto, σ es 0 y el soluto se difunde a través de la membrana siguiendo su gradiente de concentración hasta que las concentraciones del soluto se igualan en las dos soluciones. En otras palabras, el soluto se comporta como si fuera agua. En este caso, no hay diferencia de presión osmótica eficaz a través de la membrana y, por lo tanto, no existe fuerza impulsora para el flujo osmótico de agua. Cuando $\sigma = 0$, la presión osmótica eficaz calculada se convierte en 0. La urea es un ejemplo de soluto en el que $\sigma = 0$ o casi cero.
- $\sigma = \text{un valor entre 0 y 1}$. La mayor parte de los solutos no son impermeables ($\sigma = 1$) ni completamente permeables ($\sigma = 0$) a través de las membranas, sino que sus coeficientes de reflexión se sitúan en algún punto entre 0 y 1.

Cuando dos soluciones separadas por una membrana semipermeable tienen la misma presión osmótica eficaz, son isotónicas, esto es, no existe flujo de agua entre ellas. Si dos soluciones tienen presiones osmóticas eficaces diferentes, la solución con menor presión osmótica eficaz es hipotónica, y aquella con presión osmótica eficaz más alta es hipertónica. El agua fluye desde la solución hipotónica hacia la hipertónica.

Ejemplo. Una solución de 1 M/l de NaCl está separada de una solución

de 2 M/l de urea por una membrana semipermeable. Suponiendo que NaCl se encuentra completamente disociado, que $\sigma_{\text{NaCl}} = 0,3$ y $\sigma_{\text{urea}} = 0,05$, ¿son las dos soluciones isoosmóticas, isotónicas o ambas? ¿Hay flujo neto de agua, y cuál sería su dirección?

Respuesta

Paso 1. Para determinar si las soluciones son isoosmóticas, simplemente se calcula la osmolaridad para cada solución ($g \times C$) y se comparan. Se estableció que el NaCl está completamente disociado (en dos partículas osmóticamente activas); así, para NaCl, $g = 2$. La urea no se disocia en solución; por lo tanto, para urea $g = 1$.

$$\begin{aligned} \text{Osmolaridad}_{\text{NaCl}} &= g \times C \\ &= 2 \times 1 \text{ M/l} \\ &= 2 \text{ Osm/l} \\ \text{Osmolaridad}_{\text{urea}} &= g \times C \\ &= 1 \times 2 \text{ M/l} \\ &= 2 \text{ Osm/l} \end{aligned}$$

Por lo tanto, las soluciones son isoosmóticas.

Paso 2. Para determinar si las soluciones son isotónicas se debe establecer la presión osmótica eficaz de cada solución. Se supone que a 37 °C, $RT = 25,45 \text{ l atm/mol}$. Por lo tanto:

$$\begin{aligned} \text{NaCl: } \pi &= gC\sigma RT \\ &= 2 \times 1 \text{ M} / 1 \times 0,3 \times RT \\ &= 0,6 \text{ RT} \\ &= 15,3 \text{ atm} \\ \text{Urea: } \pi &= gC\sigma RT \\ &= 1 \times 2 \text{ M} / 1 \times 0,05 \times RT \\ &= 0,1 \text{ RT} \\ &= 2,5 \text{ atm} \end{aligned}$$

Aunque las dos soluciones tienen las mismas osmolaridades calculadas y son

isoosmóticas, poseen diferentes presiones osmóticas eficaces y no son isotónicas. La diferencia se debe a que el coeficiente de reflexión para NaCl es mucho más alto que para la urea y, por tanto, NaCl genera la mayor presión osmótica eficaz. El agua fluye desde la solución de urea hacia la de NaCl, de la solución hipotónica a la hipertónica.

Mecanismos de transporte activo

Transporte activo primario

La característica del transporte activo es que uno o más solutos se mueven en contra del gradiente de concentración o electroquímico. El hecho de que el soluto se mueva en contra del gradiente implica trabajo; por lo tanto, se requiere energía metabólica en la forma de trifosfato de adenosina (ATP) u otro equivalente químico. En el proceso, el ATP se hidroliza a difosfato de adenosina (ADP) más fosfato inorgánico (Pi), y la energía liberada de la ruptura del enlace terminal del ATP se transfiere a la proteína de transporte, lo que inicia un ciclo de fosforilación o desfosforilación que culmina con la movilización del soluto. Si la fuente de energía ATP está acoplada directamente al proceso de transporte, se habla de transporte activo *primario*. Tres ejemplos de transporte activo primario en sistemas fisiológicos son la Na⁺-K⁺-ATPasa presente en todas las membranas celulares (ubicua), el sistema Ca²⁺-ATPasa del músculo en el retículo sarcoplásmico y el sistema H⁺-K⁺-ATPasa localizado en las células parietales gástricas.

Na⁺-K⁺-ATPasa (bomba sodio-potasio)

La bomba de Na⁺-K⁺ es ubicua. Bombea contra su gradiente electroquímico iones de sodio de intracelular hacia extracelular, intercambiándolos por iones de potasio del medio extracelular hacia el medio

intracelular, en proporción de 3:2. Es decir, la bomba genera un gradiente electroquímico entre el medio extracelular y el intracelular, por lo cual se dice que la bomba es electrogénica, ya que genera una separación de cargas y una diferencia de potencial. Con esto, la bomba conserva la concentración intracelular de Na⁺ baja y la de K⁺ alta.

La Na⁺-K⁺-ATPasa consta de una subunidad alfa y otra beta. La subunidad alfa contiene los sitios de unión de los iones transportados y la actividad enzimática (ATPasa). Cuando el Na⁺ y el Mg²⁺ están presentes en el líquido intracelular, la ATPasa se une al ATP, lo hidroliza y el fosfato terminal se transfiere a la enzima, produciendo una forma de alta energía. De esta manera, la enzima unida a fosfato se une a 3 Na⁺ sobre el lado intracelular de la membrana. Cuando la enzima está unida al Na⁺, sufre un cambio conformacional y gira hacia el lado extracelular de la membrana, donde libera Na⁺ y se une a 2 K⁺. Cuando está unida al K⁺ se libera el fosfato, y la enzima queda libre y gira hacia el lado intracelular de la membrana, libera el K⁺ intracelular y queda lista para iniciar un nuevo ciclo de transporte (fig. 4.6).

Los glucósidos cardíacos o digitálicos, como la ouabaina y la digoxina, son fármacos que inhiben la bomba de Na⁺-K⁺-ATPasa. Se unen al complejo enzima-fosfato, en un sitio cercano al sitio de unión del K⁺, con lo cual interrumpen los ciclos de fosforilación-desfosforilación de la enzima. Esto genera aumento en las concentraciones intracelulares de sodio, que, a su vez, se intercambia con el calcio extracelular para provocar aumento en la fuerza de contracción del corazón. Por tal razón, estos fármacos se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

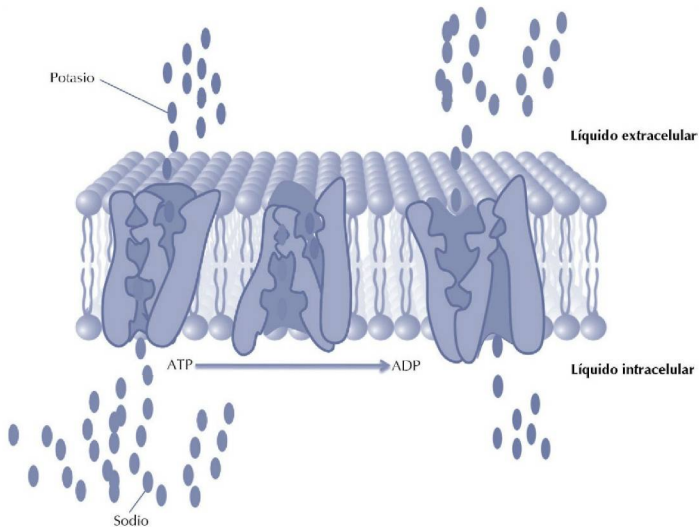


FIGURA 4.6 La bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ es el prototipo de transporte activo primario. Esta proteína transportadora sufre cambios de conformación inducidos por la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) para intercambiar contra gradiente, y de manera electrogénica, tres iones de sodio del medio intracelular por dos iones de potasio del medio extracelular.

$\text{Ca}^{2+}\text{-ATPasa}$ (bomba de calcio)

La bomba de calcio se encuentra en las membranas del retículo sarcoplásmico, en las membranas mitocondriales y en muchas membranas celulares. Bombea calcio en contra de su gradiente electroquímico y se encarga de mantener la concentración intracelular de calcio muy baja. El mecanismo de acción de la bomba de calcio es muy similar al ya descrito para la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$. Por cada ATP hidrolizado se transportan de uno a dos iones de calcio.

$\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ (bomba de hidrógeno-potasio)

La bomba de hidrógeno-potasio se localiza en las células parietales de la mucosa gástrica. Bombea H^+ desde el líquido intracelular de las células parietales hacia la luz

del estómago, donde acidifica el contenido gástrico. El omeprazol, un inhibidor de la bomba $\text{H}^+\text{-K}^+$ gástrica, se emplea en el tratamiento de la enfermedad acidopéptica (gastritis y úlceras gástricas).

Transporte activo secundario

Los procesos de transporte activo secundario son aquellos en los cuales está acoplado el transporte de dos o más solutos. Uno de los solutos, por lo general Na^+ , se mueve a favor de su gradiente electroquímico, y el otro soluto se desplaza en contra de su gradiente electroquímico. El movimiento a favor de gradiente del Na^+ suministra energía para el movimiento contra gradiente del otro soluto. Por lo tanto, no se emplea directamente energía metabólica como ATP, sino que la energía se proporciona

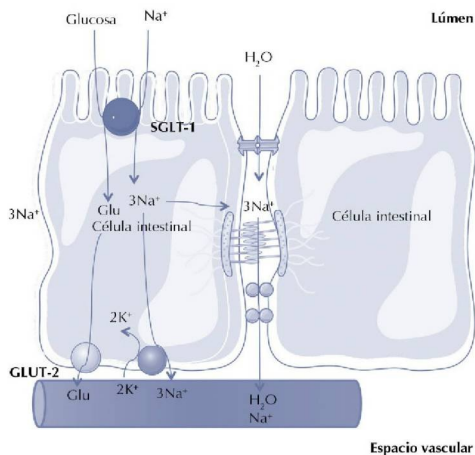


FIGURA 4.7 El cotransporte de Na⁺-glucosa es uno de los principales ejemplos de transporte activo secundario. Es importante en la absorción intestinal de nutrientes.

de manera indirecta para mantener el gradiente de concentración de Na⁺ a través de la membrana celular. La Na⁺-K⁺-ATPasa genera y mantiene este gradiente de Na⁺. Por lo tanto, el nombre de transporte activo secundario se refiere al uso indirecto de ATP.

El transporte activo secundario se ve afectado de manera indirecta por la inhibición de la bomba de Na⁺-K⁺, ya que se disminuye el gradiente para el Na⁺.

Existen dos tipos de transporte activo secundario: el cotransporte o simporte (el soluto y el sodio se mueven en la misma dirección), y el contratransporte o antiporte (el soluto se mueve en dirección opuesta al sodio); es decir, se realiza un intercambio.

Cotransporte

El cotransporte participa en varios procesos fisiológicos importantes, sobre todo en la absorción a través del epitelio intestinal y la reabsorción en el epitelio tubular renal. Por ejemplo, en la cara luminal de

las células epiteliales del intestino delgado y del túbulo proximal renal, se lleva a cabo el cotransporte de Na⁺-glucosa (fig. 4.7) y de Na⁺-aminoácidos. Otro cotransporte localizado en la rama ascendente gruesa del asa de Henle es el de Na⁺-K⁺-2Cl⁻, el cual es inhibido por los diuréticos de techo alto como la furosemida.

Contratransporte

El contratransporte es un tipo de transporte activo secundario en el cual los solutos se mueven en direcciones opuestas a través de la membrana celular. Ejemplos de este tipo de transporte son el intercambio Ca²⁺-Na⁺ y el intercambio Na⁺-H⁺. El intercambio Ca²⁺-Na⁺ es uno de los mecanismos de transporte, junto con la Ca²⁺-ATPasa, que ayudan a mantener la concentración intracelular de calcio en niveles muy bajos ($\approx 10^{-7}$ M). Por lo general, entran tres Na⁺ en la célula por cada Ca²⁺ que sale de ella, lo que confiere al intercambiador Ca²⁺-Na⁺ carácter electrogénico.

Mecanismos de transporte especializado

Exocitosis

La exocitosis es la extrusión de moléculas del interior celular hacia el exterior por medio de vesículas o gránulos de secreción. Existe la exocitosis constitutiva, en la cual se transportan moléculas con poco o nulo procesamiento o almacenamiento, y la exocitosis no constitutiva, en la cual las moléculas sufren mecanismos de procesamiento hasta su maduración y secreción.

Las moléculas grandes e hidrosolubles, como las proteínas sintetizadas por la célula, se expulsan en gránulos secretores o vesículas. Los gránulos y vesículas se mueven hacia la membrana celular por medio de un complejo mecanismo intracelular que implica a muchas proteínas, en el que ambas membranas se fusionan (la de la vesícula y la membrana celular) y se rompe el área de fusión. Esto deja el contenido de las vesículas fuera de la célula y la membrana celular intacta. Este proceso de extrusión se llama exocitosis; requiere calcio y energía, junto con proteínas de acoplamiento.

Endocitosis

La endocitosis es el proceso inverso de la exocitosis y se produce en distintas variantes. La fagocitosis es el proceso por el cual las células ingieren partículas de material visible en el microscopio óptico. El material, al contactar con la membrana celular, produce invaginación de la misma y genera una vacuola intracelular que se degradará en los lisosomas. La pinocitosis es un proceso similar, en el cual la célula ingiere material que está en solución y las partículas no son visibles al microscopio óptico.

La endocitosis puede ser constitutiva o no constitutiva. La endocitosis no constitutiva está mediada por clatrina, una proteína de membrana que produce un

almazón sobre la vesícula que se transportará y requiere la dinamina, ATPasa que proporciona la energía para la separación de la vesícula de la membrana celular.

Una proteína similar a la clatrina se llama caveolina, la cual se localiza en caveolas, otro mecanismo de transporte vesicular. Parece que todas las vesículas participantes en el transporte tienen cubiertas proteicas. Además de la caveolina, existen por lo menos cuatro tipos de proteínas de cubierta: clatrina AP-1, clatrina AP-2, COPI y COPII. Las vesículas que transportan proteínas desde el extremo trans del aparato de Golgi hacia los lisosomas tienen cubiertas de clatrina AP-1, y las vesículas que transportan los endosomas poseen cubiertas de clatrina AP-2. En las vesículas que transportan entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, las cubiertas son COPI y COPII.

CANALES Y TRANSPORTADORES BÁSICOS

Generalidades

Los canales iónicos son proteínas integrales que controlan el paso selectivo de iones a través de las membranas celulares y, en consecuencia, el gradiente electroquímico. Los canales iónicos tienen sistemas de compuertas que, en función de los estímulos externos, se abren o se cierran. Estos canales tienen un papel importante en los procesos de excitación neuromuscular, la secreción de hormonas y neurotransmisores, la transducción de señales, el equilibrio hidroelectrolítico, la regulación de la presión sanguínea, la proliferación celular, el aprendizaje y la memoria.

Descripción básica

Desde el punto de vista termodinámico, la célula es un sistema abierto. Esto significa

que las células adquieren de su entorno las materias primas necesarias para la síntesis de biomoléculas y para la producción de energía, y liberan los productos terminales del metabolismo hacia el exterior celular. Este intercambio de materia y energía de la célula con el entorno está limitado por la membrana celular. Las moléculas apolares y pequeñas, como el oxígeno, el dióxido de carbono y los ácidos grasos, entre otros, se difunden libremente a través de la membrana. Por el contrario, las moléculas polares, como los carbohidratos, los aminoácidos, los iones y las proteínas, no pueden cruzar la bicapa lipídica, por lo cual tienen que utilizar mecanismos especializados de transporte, como los canales iónicos y las proteínas transportadoras.

Los canales iónicos están formados por glucoproteínas y son componentes esenciales en la actividad de todas las células. Estos canales tienen tres propiedades importantes: conducir iones, reconocer y seleccionar los iones, y abrirse o cerrarse en respuesta a estímulos eléctricos, químicos o mecánicos. Cuando el canal iónico se abre, forma un poro acuoso que se extiende a través del espesor de la membrana. Los iones fluyen pasivamente a favor de su gradiente electroquímico.

Mecanismos de apertura y cierre de los canales iónicos

Algunos canales tienen un sistema de apertura y cierre de manera independiente a los cambios de voltaje de la membrana. En contraste, otros canales están normalmente cerrados, pero, ante un cambio de voltaje en la membrana, se activa el sistema de apertura (canales iónicos sensibles a voltaje). Otros canales se pueden abrir al interactuar con un ligando intracelular o extracelular (canales activados por ligando) o por estímulos físicos (mecanorreceptores y canales sensibles al calor).

Canales regulados por voltaje

Estos canales contienen varios aminoácidos con carga positiva (básicos) que funcionan como un sensor que identifica los cambios de voltaje de la membrana durante la apertura o el cierre del canal. El cambio en la diferencia de potencial eléctrico en ambos lados de la membrana provoca el movimiento del sensor. Este movimiento del sensor de voltaje crea una corriente de compuerta que cambia la energía libre, lo que modifica la estructura terciaria del canal, abriéndolo o cerrándolo. Algunos de estos canales tienen un estado refractario conocido como inactivación, cuyo mecanismo está dado por una subunidad independiente de las responsables de la apertura y el cierre. Algunos ejemplos de canales regulados por voltaje son los siguientes:

- **Canales de sodio (Na^+).** La fase de despolarización del potencial de acción de las células excitables depende de la entrada de Na^+ a través de canales activados por cambios de voltaje. La entrada de Na^+ produce despolarización del potencial de membrana, que facilita, a su vez, la apertura de más canales de Na^+ y permite que se alcance el potencial de equilibrio para este ion en 1-2 ms. Cuando las células se encuentran en reposo, la probabilidad de apertura de los canales de Na^+ es muy baja.
- **Canales de potasio (K^+).** Los canales de K^+ se activan cuando la célula está despolarizada. Esto facilita la salida de K^+ de la célula para iniciar la repolarización de la membrana. Además, los canales de K^+ juegan un importante papel en el mantenimiento del potencial de membrana en reposo, la frecuencia de disparo de las células automáticas, la liberación de neurotransmisores, la

secreción de insulina, la excitabilidad celular, el transporte de electrolitos por las células epiteliales, la contracción del músculo liso y la regulación del volumen celular.

- **Canales de calcio (Ca^{2+}).** En las células en reposo existe un gradiente electroquímico que favorece la entrada de calcio hacia la célula (la concentración intracelular de Ca^{2+} es 20.000 veces menor que la extracelular, y el interior celular tiene un voltaje de -50 a -60 mV). Sin embargo, en una célula en reposo, la membrana celular es muy poco permeable al Ca^{2+} , por lo que la entrada del mismo a favor de este gradiente es reducida. Durante la activación celular, la concentración intracelular de Ca^{2+} aumenta como consecuencia de la entrada de Ca^{2+} extracelular a través de la membrana, por medio de canales dependientes de voltaje. La entrada de Ca^{2+} por este mecanismo participa en la regulación de la génesis y la duración del potencial de acción, el acoplamiento excitación-contracción, la liberación de neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento, la sinaptogénesis, la osteogénesis, los procesos de diferenciación celular, la hipertrofia y el remodelado, entre otros.
- **Canales de cloro (Cl^-).** Los canales de Cl^- regulan la excitabilidad celular, el transporte transepitelial y la regulación del volumen y del pH celulares. Pueden ser activados por cambios de voltaje, ligandos endógenos (Ca, AMPc, proteínas G) y fuerzas físicas (dilatación celular). El primer canal dependiente de voltaje de esta familia fue el CLC-0, clonado a partir del órgano eléctrico de la raya *Torpedo marmorata*. Los genes *CLCN1-7*, *CLCNKa* y *CLCNKb* codifican para otros nueve canales de Cl^- . Los canales que se localizan en la

membrana son CLC-0, CLC-1, CLC-2 y CLC-Ka/b; tienen función estabilizadora en las membranas de tejidos excitables como el músculo esquelético y son responsables del transporte transepitelial de agua y electrolitos. Los restantes canales se encuentran en las membranas de las mitocondrias y de otros organelos u orgánulos celulares, y su función es equilibrar la corriente producida por las bombas de protones.

Canales regulados por ligando

La apertura de estos canales responde a la unión de determinados neurotransmisores u hormonas con una parte del canal (receptor) que modifica la energía libre y la conformación de la proteína abriendo el canal. Estos canales tienen una función importante en la transmisión sináptica.

Canales mecanosensibles

El mecanismo de apertura de los canales mecanosensibles responde a una acción mecánica. Por ejemplo, los canales que se localizan en los corpúsculos de Pacini se abren por el estiramiento de la membrana celular ante la aplicación de fuerzas de tensión o de presión. Aún no está esclarecido el mecanismo sensor de estos canales. Sin embargo, se ha propuesto que algunos ácidos grasos de los fosfolípidos de membrana podrían actuar como agentes sensores a través de la activación de fosfolipasas unidas a la membrana o a través del citoesqueleto que se encuentra subyacente al canal.

Propiedades de los canales iónicos relevantes para su función

La *velocidad de transporte* de los canales iónicos es de más de un millón de iones por segundo (10^7 - 10^8 iones/s). Significa que los canales iónicos son 1.000 veces más rápidos que las proteínas transportadoras.

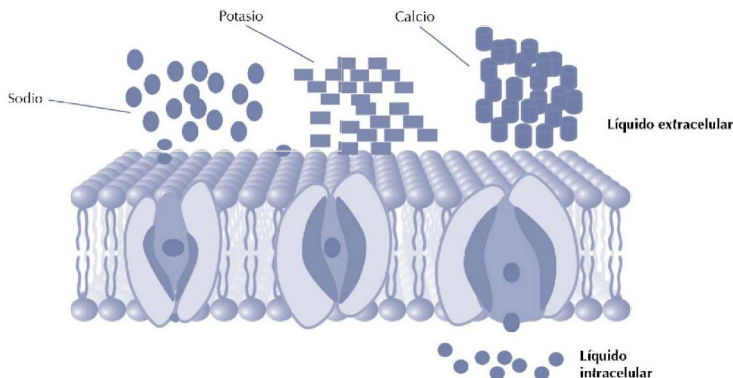


FIGURA 4.8 Los canales iónicos pueden tener selectividad por un ion en particular.

Además, los canales iónicos son *altamente selectivos*. En general, solo pasa el ion compatible con la configuración electroquímica de las subunidades de la proteína, especialmente en el lado inferior del poro. Sin embargo, es común que un tipo de canal iónico permita el paso de varios tipos de iones, especialmente si comparten la misma carga (positiva o negativa) (fig. 4.8).

Rol biológico de los canales iónicos

Los canales iónicos son especialmente importantes en la transmisión del impulso eléctrico en el sistema nervioso. De hecho, la mayor parte de las toxinas que algunos organismos han desarrollado para paralizar el sistema nervioso de depredadores o presas (como, por ejemplo, el veneno producido por escorpiones, arañas, serpientes y otros) funcionan bloqueando los canales iónicos. La alta afinidad y especificidad de estas toxinas ha permitido su uso como ligando para la purificación de las proteínas que constituyen los canales iónicos. Muchos agentes terapéuticos realizan sus efectos por la interacción con estas proteínas; por ejemplo, algunos agentes

ansiolíticos, antihipertensivos, antiarrítmicos, antiepilépticos, etc.

Los canales iónicos participan en varios procesos biológicos que requieren cambios rápidos en las células, como el corazón, el esqueleto, la contracción del músculo, el transporte de iones y nutrientes a través de epitelios, la activación de linfocitos T o la liberación de insulina por las células beta del páncreas. Los canales iónicos son un objetivo clave en la búsqueda de nuevos fármacos.

Enfermedades relacionadas con canales iónicos (canalopatías)

Las mutaciones en los genes de canales iónicos han permitido descubrir la importancia fisiológica de estos canales. Por ejemplo, defectos genéticos en el canal de Na^+ dependiente de voltaje del miocito producen parálisis periódica hipercaliémica o paramiotonía congénita. La fibrosis quística es el resultado de una mutación que modifica un aminoácido en la proteína CFTR, un canal de Cl^- . El proceso defectuoso es la secreción por varias células glandulares exocrinas cuyas actividades están ligadas a los flujos del ion Cl^- .

Muchas toxinas presentes en la naturaleza actúan a menudo sobre canales iónicos, y la potencia de estas toxinas ilustra aún más la importancia del funcionamiento normal de los canales iónicos. La tetrodotoxina (producida por el pez globo, *Sphaeroides rubripes*) y la saxitoxina (producida por el dinoflagelado marino *Gonyaulax*, causante de las «mareas rojas») actúan uniéndose a los canales de Na^+ de compuerta regulada por voltaje de las neuronas, impidiendo, de este modo, los potenciales de acción normales. Comer mariscos que se hayan alimentado de *Gonyaulax* puede ser fatal; el marisco no es sensible a la saxitoxina, pero la concentra en sus músculos, que pasan a ser altamente venenosos para organismos más superiores en la cadena alimenticia. El veneno de la serpiente mamba negra contiene dendrotoxina, que interfiere con canales de K^+ de entrada regulada por voltaje. La tubocurarina, componente activo del curare (usado como veneno para flechas en el Amazonas), y otras dos toxinas de venenos de serpiente, cobrotoxina y bungarotoxina, bloquean el receptor de acetilcolina o impiden la abertura de su canal iónico. Al bloquear señales desde los nervios a los músculos, todas estas toxinas provocan parálisis y, muy posiblemente, la muerte. En el lado positivo, la extremadamente elevada afinidad de la bungarotoxina para el receptor de la acetilcolina ha sido útil experimentalmente: la toxina marcada radioactivamente fue utilizada para cuantificar el receptor durante su purificación.

Se han descrito diversas enfermedades congénitas asociadas a la presencia de mutaciones en los genes que codifican las subunidades de los canales iónicos. Las mutaciones de los canales Na^+ , Ca^{2+} , K^+ y Cl^- son responsables de cuadros de epilepsia, ataxia y degeneración neuronal, entre otros.

Proteínas transportadoras

Los transportadores son proteínas que movilizan a una sustancia específica o un grupo de sustancias al interior del compartimiento intracelular o extracelular o a través de la membrana celular por difusión facilitada y transporte activo. Aunque la estructura física de los poros, los canales iónicos y los transportadores es muy similar, en la [tabla 4.3](#) se muestran algunas de sus diferencias. En la [tabla 4.4](#) se recogen algunos ejemplos de moléculas transportadoras en el compartimiento extracelular e intracelular.

Los transportadores localizados en la membrana se subdividen, de acuerdo con el tipo de transporte transmembrana que realizan, en pasivos, activos primarios y activos secundarios (cotransportadores e intercambiadores), según se muestra en la [tabla 4.5](#).

CONCLUSIÓN

Conocer las propiedades físicas y químicas de la membrana es fundamental para la comprensión de los mecanismos de transporte de agua (ósmosis) y de solutos como la difusión simple, la difusión facilitada, y el transporte activo primario y secundario. De la misma manera, este conocimiento es importante para comprender procesos fisiológicos como la neurotransmisión, la absorción intestinal de nutrientes y la filtración, reabsorción y secreción de solutos en el nivel renal, con el fin de formar y excretar la orina, entre otros. Finalmente, el conocimiento de estos mecanismos de transporte y de los canales iónicos permite comprender procesos patológicos, como epileptogénesis, excitotoxicidad, arritmias cardíacas y algunas patologías neuromusculares, entre una gran lista de patologías de canales iónicos y de proteínas transportadoras.

TABLA 4.3 Diferencias en algunas características de los poros, los canales y los transportadores

| | Poros (acuaporinas) | Canales (canal de K ⁺) | Transportadores (transportadores de glucosa: GLUT1) |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---|
| Conducto a través de la membrana | Siempre abierto | Abierto de manera intermitente | Nunca abierto |
| Evento unitario | Ninguno (abierto continuamente) | Apertura | Ciclo de cambios conformacionales |
| Partículas translocadas por evento | — | $6 \times 10^{**}$ | 1-5 |
| Partículas translocadas por segundo | $>2 \times 10^9$ | 10^6 - 10^8 cuando se abre | 200-50.000 |

*Suponiendo un canal de 100 pS, una fuerza de conducción de 100 mV y un tiempo de apertura de 1 ms.

Tomado de Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

www.medilibros.com

TABLA 4.4 Ejemplos de transportadores del medio extracelular o intracelular

| Molécula transportada | Transportadores |
|-----------------------|--|
| Ácido graso | FABP1-9 |
| Hormonas | Folistatina, GHBP, IGFBP1-7, neurofisinas I y II, SHBG, ABG, transcortina, TBG, transtirretina |
| Metal/elementos | Calcio (CBP y CaBP); cobre (ceruloplasmina), hierro (IBP, receptor de transferrina) |
| Vitaminas | RBP, transcobalamina |
| Otros | ACP, proteínas adaptadoras, CETP, proteínas de unión a GTP, proteínas de unión a odorantes. |

ABG: proteína de unión a andrógenos; ACP: proteína transportadora de grupos acilo; CaBP: proteínas de unión a la calmodulina; CBP: proteína de unión al calcio; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol; FABP: proteína de unión a ácidos grasos; GHBP: proteína de unión a la hormona del crecimiento; GTP: trifosfato de guanosina; IBP: proteína de unión al hierro; IGFBP: proteína de unión al factor de crecimiento tipo insulina; RBP: proteína de unión al retinol; SHBG: globulina de unión a hormonas sexuales; TBG: globulina de unión a la tiroxina.

TABLA 4.5 Ejemplos de transportadores localizados en la membrana celular

| Transportador | Molécula(s) transportada(s) | Tipo de transporte | Localización | Función |
|---|----------------------------------|--------------------|---|---|
| GLUT1 ^{1,2} | Glucosa | DF | Feto, eritrocitos, barrera hematoencefálica | Captación basal de glucosa |
| GLUT2 ¹ | Glucosa, galactosa y fructosa | DF | Epitelio tubular renal, epitelio intestinal, hígado, hipotálamo y células beta pancreáticas | Isoforma de alta capacidad y baja afinidad. Sensor de glucosa |
| GLUT3 ¹ | Glucosa | DF | Neuronas y placenta | Isoforma de alta afinidad |
| GLUT4 ¹ | Glucosa | DF | Tejido adiposo, músculo esquelético y cardíaco | Regulado por insulina |
| GLUT5 ³ | Fructosa | DF | Intestino delgado, riñón y testículo | Proporciona fructosa a los espermatozoides |
| GLUT7 ³ | Glucosa | DF | Retículo endoplásmico | Transporta glucosa fuera del retículo endoplásmico |
| GLUT9 y GLUT 11 ³ | Glucosa | DF | — | — |
| GLUT6, 8, 10, 12 y HMIT ⁴ | Glucosa | DF | — | No está bien definida |
| Na ⁺ -K ⁺ -ATPasa | Na ⁺ y K ⁺ | TAP | En la mayoría de las células | Mantiene potencial de membrana y volumen celular |
| Bomba de protones | H ⁺ y K ⁺ | TAP | Estómago | Secreción de HCl |
| Bomba de calcio | Ca ²⁺ | TAP | Músculo | Intercambia Ca ²⁺ e H ⁺ |
| Fo-F1 ATPasas | H ⁺ | TAP | La mayoría de las células | Síntesis de ATP |

(Continúa)

TABLA 4.5 Ejemplos de transportadores localizados en la membrana celular (cont.)

| Transportador | Molécula(s) transportada(s) | Tipo de transporte | Localización | Función |
|--|--|--------------------|---------------------------|--|
| ATPasa tipo V | H ⁺ | TAP | La mayoría de las células | Mantiene pH ácido de vesículas |
| ABC | Diversos solutos | TAP | La mayoría de las células | Más de 50 miembros |
| SGLT-1, 2 y 3 | Na ⁺ y glucosa | TAS _{CO} | Intestino y riñón | Localizado en la membrana apical |
| Na ⁺ /solutos orgánicos | Na ⁺ , aminoácidos, mono-, di- y tricarboxilatos | TAS _{CO} | Intestino y riñón | Absorción y reabsorción de estos solutos |
| Na ⁺ /aniones inorgánicos | Na ⁺ , fosfato, sulfato, bicarbonato | TAS _{CO} | Intestino y riñón | Absorción y reabsorción de estos solutos |
| Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁻ | Na ⁺ , K ⁺ y Cl ⁻ | TAS _{CO} | Riñón, epitelios | Inhibido por furosemida |
| Na ⁺ /Cl ⁻ | Na ⁺ y Cl ⁻ | TAS _{CO} | Riñón | Inhibido por tiazidas |
| K ⁺ /Cl ⁻ | K ⁺ y Cl ⁻ | TAS _{CO} | Riñón | Extrae K ⁺ y Cl ⁻ de las células |
| PepT | H ⁺ y oligopéptidos | TAS _{CO} | Intestino y riñón | Reabsorbe péptidos |
| MCT | H ⁺ , lactato, piruvato | TAS _{CO} | La mayoría de las células | Transporta monocarboxilatos |
| DCT | H ⁺ , Cd ²⁺ , Fe ²⁺ y Pb ⁻ | TAS _{CO} | Intestino y riñón | Transporta cationes divalentes |
| NCX | Na ⁺ , Ca ²⁺ | TAS _{AP} | Riñón, corazón | Introduce sodio y extrae calcio |
| NHE | Na ⁺ , H ⁺ | TAS _{AP} | La mayoría de las células | Regula pH y volumen celular |
| NDCBE | Na ⁺ , Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ | TAS _{AP} | La mayoría de las células | Regula pH intracelular |

TABLA 4.5 Ejemplos de transportadores localizados en la membrana celular (cont.)

| Transportador | Molécula(s) transportada(s) | Tipo de transporte | Localización | Función |
|---------------|---|--------------------|-------------------|---|
| AE | Cl ⁻ y HCO ₃ ⁻ | TAS _{AP} | Eritrocitos | Extrae HCO ₃ ⁻ en los tejidos periféricos y lo introduce en el pulmón |
| SAT | Sulfato y oxalato | TAS _{AP} | Intestino y riñón | Intercambia sulfato con otros aniones |
| OATP | Ácidos biliares y bilirrubina | TAS _{AP} | Hígado | Secreta aniones orgánicos |
| PGT | Prostanoides | TAS _{AP} | Riñón, estómago | Capta prostaglandinas |
| ROAT | Aniones orgánicos | TAS _{AP} | Riñón | Reabsorbe aniones |

¹Transportadores de glucosa clase I (bien caracterizados).

²Sus niveles en la membrana aumentan cuando hay poca glucosa y disminuyen cuando hay mucha.

³Transportadores de glucosa clase II.

⁴Transportadores de glucosa clase III.

AE: intercambiador de aniones; DCT: transportador de cationes divalentes; DF: difusión facilitada; HMIT: transportador de H⁺ mioinositol; MCT: transportador de monocarboxilatos; NCX: intercambiador sodio-calcio; NDCBE: intercambiador cloro-bicarbonato mediado por sodio; NHE: intercambiador sodio-hidrógeno; OATP: proteína transportadora de aniones orgánicos; PGT: transportador de prostaglandinas; ROAT: transportador renal de aniones orgánicos; SAT: transportador de sulfatos y aniones; TAP: transporte activo primario; TAS_{AP}: transporte activo secundario antiporte; TAS_{CO}: transporte activo secundario cotransporte.

LECTURAS RECOMENDADAS

Aperia A. Membrane transport proteins in health and disease. *J Intern Med* 2007;261:2-4.

Armstrong CM, Hille B. Voltage-Gated Ion Channels and Electrical excitability. *Neuron* 1998;20:371-80.

Berg JM, Stryer L. Bioquímica. 5.ª ed. Barcelona: Reverté; 2003.

Cooper EC, Jan LY. Ion channel genes and human neurological disease: Recent progress, prospects, and challenges. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:4759-66.

Dubyak GR. Ion homeostasis, channels, and transporters: an update on cellular mechanisms. *Adv Physiol Educ* 2004;28:143-54.

Fernández-Ballester G, Fernández-Carvajal A, González-Ros JM, Ferrer-Montiel A. Ionic Channels as Targets for Drug Design: A Review on Computational Methods. *Pharmaceutics* 2011;3(4):932-53.

Grant AO. Cardiac Ion Channels. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:185-94.

Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *Am J Med Genet* 2001;106:146-59.

- Lozano JA, Galindo Cascales JD. Bioquímica y biología molecular para ciencias de la salud. 2.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000.
- Minako SY, Takeshi S, Toshiyuki M, Takuji N, Kuniaki T. Presence of fructose transporter GLUT 5 in the S3 proximal tubules in the rat kidney. *Kidney Int* 1999;56:1022-8.
- Müller-Sterl W. Bioquímica, fundamentos para medicina y ciencias de la vida. Barcelona: Reverté; 2008.
- Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principios de Bioquímica*. 4.ª ed. Barcelona: Omega; 2005.
- Roux B, Bernèche S, Egwolf B, Lev B, Noskov SY, Rowley CN, et al. Ion selectivity in channels and transporters. *J Gen Physiol* 2011;137: 415-26.
- Tombola F, Pathak MM, Isacoff EY. How Does Voltage Open an Ion Channel? *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006;22:23-52.

www.medilibros.com

Señalización neural II

Rodrigo Ramos-Zúñiga, Sergio Sánchez Enríquez y José Rafael Villafán Bernal

PROPIEDADES ELÉCTRICAS Y POTENCIALES DE MEMBRANA

La capacitancia (C) es una medida de la carga (Q) que se requiere para establecer una diferencia de potencial (E) dada entre dos placas.

$$C = \frac{Q}{E}$$

La membrana celular tiene una capacitancia de $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, un valor muy alto para un condensador. En otras palabras, las membranas pueden generar un gran voltaje con el movimiento de relativamente pocos iones (cargas) a través de la membrana. Se estima que el movimiento de 6.000 iones en un área de membrana de $1 \mu\text{m}^2$ genera una diferencia de potencial a través de la membrana de 100 mV.

La unidad para cuantificar la carga eléctrica es el culombio, que es igual a $6,2 \times 10^{18}$ electrones. Una carga positiva resulta de la extracción de electrones de un átomo neutro para formar el catión respectivo.

Alrededor de una carga existe un campo eléctrico en el espacio que se extiende hasta el infinito. La intensidad del campo se mide por la fuerza que este ejerce sobre una unidad de carga ubicada en cualquier

punto del campo. La intensidad del campo disminuye en relación inversa al cuadrado de la distancia desde la carga (ley de Coulomb). Para poder mover una carga en contra del campo debe efectuarse trabajo, que se mide en julios. La unidad práctica de la diferencia de potencial es el voltio, es decir, la diferencia de potencial contra la cual se hace 1 J de trabajo en la transferencia de un culombio.

Potencial de membrana

El potencial de membrana es la diferencia de potencial eléctrico existente entre el compartimiento intracelular y el extracelular. En la mayoría de las células, el potencial de membrana en reposo es de -70 a -100 mV.

La *génesis* del potencial de membrana es explicada por la difusión simple de K^+ , es decir, del flujo de K^+ del interior al exterior celular. Ahora bien, si el K^+ no fuera un soluto cargado, se equilibraría por difusión hasta que las concentraciones fueran iguales a ambos lados de la membrana. Sin embargo, dado que el K^+ está cargado positivamente, la difusión del K^+ en dirección de su gradiente de concentración produce la separación de cargas y ocasiona que el medio intracelular se vuelva

paulatinamente más negativo en relación con el medio extracelular. Al llegar a este punto, el potencial eléctrico a través de la membrana puede impedir el movimiento neto posterior de iones de potasio hacia el exterior.

El voltaje necesario para detener el movimiento neto de un ion cargado se denomina *potencial de equilibrio*, y matemáticamente se expresa mediante la ecuación de Nernst:

$$E = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[Ki]}{[Ke]}$$

donde:

E = potencial de equilibrio para el K⁺ en milivoltios

R = constante de los gases (8,31 voltios × culombios × kelvin × mol)

T = temperatura absoluta

z = valencia

F = constante de Faraday (9,65 × 10⁴ culombios por mol)

[Ki] = concentración intracelular de K⁺

[Ke] = concentración extracelular de K⁺

Es práctico saber que el logaritmo natural (ln) es 0,3 veces el logaritmo decimal (log) y que cuando z = 1, el valor de RT/zF a temperatura corporal de 37 °C es de 26,7 mV. Así, el término completo RT/zF es igual a 61,5 mV a 37 °C. En estas condiciones, la ecuación anterior se puede reducir a la siguiente:

$$E_k = -61,5 \log [Ki]/[Ke]$$

El voltaje de membrana representa esencialmente la suma de las contribuciones de equilibrio de todos los iones permeables, sopesado de acuerdo con sus permeabilidades conductivas relativas. En el caso de las células nerviosas que tienen conductancia al K⁺, el Na⁺ y el Cl⁻, este concepto se expresa mediante la ecuación de Goldman:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_k C_k^e + P_{Na} C_{Na}^e + P_{Cl} C_{Cl}^i}{P_k C_k^i + P_{Na} C_{Na}^i + P_{Cl} C_{Cl}^e}$$

donde:

V_m = voltaje de membrana en milivoltios

P = permeabilidad de la membrana a cada ion

C_x^e = concentración extracelular del ion x

C_xⁱ = concentración intracelular del ion x

F = constante de Faraday

Es importante recordar que, aunque el potencial de membrana es generado por la difusión simple de K⁺ intracelular hacia extracelular, este potencial se mantiene a través del tiempo por la acción de la bomba electrogénica o Na⁺-K⁺-ATPasa, la cual mantiene el desequilibrio de cargas (exceso de cargas positivas extracelulares y de cargas negativas intracelulares). La contribución de la bomba de Na⁺-K⁺-ATPasa al potencial de membrana es de aproximadamente 4 mV.

Potencial de acción

El potencial de acción (PA) es una característica típica de las células excitables que consiste en un cambio brusco del potencial de membrana, que conduce a una despolarización seguida de una repolarización de la membrana. Los PA constituyen el mecanismo básico para la transmisión de la información en el sistema nervioso y en todo tipo de músculo.

El PA tiene una fase de *despolarización*, en la cual el potencial de membrana se va haciendo cada vez menos negativo, es decir, se acerca a lo positivo. Esta fase incluye al *potencial umbral*, que consiste en el cambio mínimo en el potencial de membrana que genera una respuesta autopropagada (habitualmente entre -55 a -45 mV dependiendo de la célula) y al *potencial*

de inversión o descarga, que es a partir de cuando el potencial de membrana tiene cualquier valor positivo (interior positivo de la célula). Después de la despolarización llega la fase de repolarización, que consiste en que el potencial de membrana recupera paulatinamente su valor negativo en reposo, e incluye la hiperpolarización o posdescarga, en la cual el potencial de membrana se vuelve más negativo que el que tenía en reposo (fig. 5.1).

Características de los potenciales de acción

Los PA poseen las siguientes características básicas:

- **Amplitud y forma estereotípicas.** Cada PA normal para una determinada célula tiene un aspecto idéntico, se despolariza hasta el mismo potencial y se repolariza nuevamente hasta el mismo potencial de reposo.
- **Autopropagación.** Un potencial de acción en un sitio despolariza los sitios adyacentes hasta el umbral. La propagación del PA de un sitio a otro ocurre sin decrementos en su amplitud.

- **Respuesta del «todo o nada».** Un PA puede ocurrir o no. Si una célula excitable se despolariza hasta el umbral de una manera normal, entonces la aparición de un PA es inevitable. Por otro lado, si la membrana no se despolariza hasta el umbral, no puede ocurrir potencial de acción alguno.
- **Periodo refractario absoluto.** Es el periodo de tiempo en el cual una célula excitada no responde a un segundo estímulo aún muy intenso.
- **Periodo refractario relativo.** Es el periodo de tiempo en el cual una célula excitada puede responder a un segundo estímulo, habitualmente supraumbral.

Bases iónicas del potencial de acción Despolarización

Si un estímulo es lo suficientemente intenso para lograr el potencial umbral, la despolarización inicial que este genera provoca apertura rápida de las compuertas de activación del canal de Na^+ , aumentando la conductancia para este ion, que incluso llega a ser mayor que la conductancia para el K^+ . El incremento en la conductancia

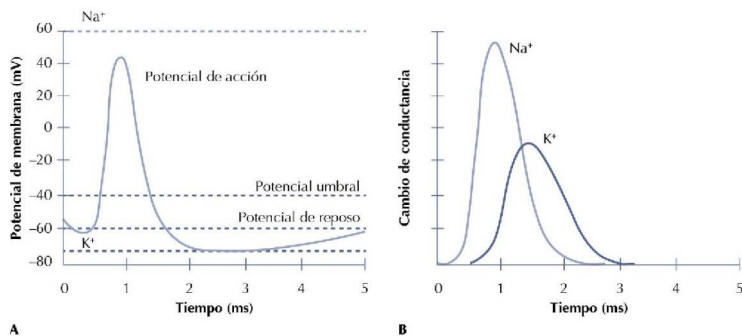


FIGURA 5.1 En A se muestran las fases del potencial de acción. En B se representan los iones que participan en las fases de despolarización y de repolarización del potencial de acción.

para el Na^+ genera una corriente interna de Na^+ , y el potencial de membrana se despolariza hacia el potencial de equilibrio para el sodio, que es de +65, sin alcanzarlo, ya que antes viene la repolarización.

Repolarización

El fenómeno de la repolarización se explica, en primer lugar, por la inactivación de los canales para sodio y, en segundo lugar, la despolarización abre los canales de potasio y aumenta la conductancia de potasio a valores aún más altos que los que tiene en reposo. Por lo tanto, el efecto combinado de disminuir la entrada de iones de sodio y aumentar la salida de iones de potasio de la célula conduce a la recuperación del potencial de membrana o repolarización.

Hiperpolarización

La conductancia aumentada al potasio durante la repolarización y a la participación de la bomba de Na-K-ATPasa puede conducir a que incluso el potencial de membrana se vuelva más negativo que el potencial normal en reposo.

Periodo refractario absoluto

El periodo refractario absoluto ocupa casi toda la duración del PA. Durante este lapso, sin que importe la magnitud del estímulo, no se puede inducir otro PA. La base del periodo refractario absoluto es el cierre de las compuertas de inactivación del canal de Na^+ en reacción a la despolarización. Estas compuertas de inactivación se encuentran en la posición cerrada mientras la célula se repolariza nuevamente al potencial de membrana en reposo.

Periodo refractario relativo

El periodo refractario relativo se inicia al final del periodo refractario absoluto y se superpone, principalmente, al periodo de hiperpolarización. Durante este periodo se puede producir un PA, pero solo si se aplica una corriente despolarizante mayor a la

habitual (supraumbral o supramáxima). La base es que algunos de los canales para sodio ya se han recuperado de su estado cerrado y pueden volver a dejar pasar iones de sodio.

Potenciales locales o electrotonicos

Para que se logre un PA, un estímulo debe reunir las características de intensidad y duración adecuadas. Si alguna de estas características falla, se logra otro fenómeno de membrana, como es el de los *potenciales locales*. Estos potenciales son resultado de estímulos de intensidad subumbral, que no son suficientes para generar un PA autopropagado, pero que generan cambios locales en el potencial de membrana que pudieran llegar a sumarse (fenómeno de sumación) y, en un momento dado, desencadenar un verdadero PA.

Otra variante sucede cuando un estímulo es de corta duración; puede en un momento dado sobrepasarse el potencial umbral sin lograr desarrollar un PA.

LAS FIBRAS NERVIOSAS Y SU CAPACIDAD DE CONDUCCIÓN

La estructura del nervio como tal está constituida por grupos de fibras nerviosas recubiertas por el endoneuro. Este, a su vez, establece la cohesión en agrupaciones longitudinales con otras fibras nerviosas a través del perineuro. La capa más superficial que envuelve a toda la estructura fascicular se denomina epineuro. Existen distintos tipos de nervios según su calibre y su capacidad para poseer mielina. Una regla general es que aquellas fibras nerviosas que son más gruesas y tienen mielina presentan una velocidad de conducción más rápida que las que son delgadas y no contienen mielina (ni conducción saltatoria) (tabla 5.1).

Mielina

La mielina es una sustancia que envuelve la estructura del axón y que ejerce una

TABLA 5.1 Clasificaciones de fibras nerviosas

| Tipo de fibra | Velocidad de conducción (m/s) | Diámetro (μm) | Función | Mielina |
|---------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------|
| A alfa | 70-120 | 12-20 | Motriz, músculo | Sí |
| A beta | 40-70 | 15-20 | Sensorial (vibración, presión) | Sí |
| A delta | 6-30 | 2-5 | Dolor, tacto, temperatura | Sí |
| C | 0,5-2 | 0,4-1,2 | Dolor lento y difuso | No |

función como aislante conductor. Su sola presencia equivale a un aumento en el grosor del axón de cerca de 100 veces. Sin embargo, su disposición morfológica deja espacios vacíos, denominados nódulos de Ranvier, a partir de los cuales se puede generar un mecanismo saltatorio del potencial, lo que permite que este se conduzca con mayor velocidad que si tuviera que propagarse el potencial de acción en toda la extensión longitudinal del mismo (fig. 5.2).

En consecuencia, la presencia de mielina representa un enorme beneficio en la capacidad de conducción nerviosa y la velocidad, lo que confiere al sistema nervioso maduro la capacidad de mejorar notablemente sus funciones y habilidades con el proceso de mielinización durante el desarrollo, con una capacidad manifiesta de síntesis persistente aún en el adulto joven. La mielina está constituida básicamente por un 80% de lípidos y cerca de un 20% de proteínas. Entre los lípidos cabe señalar como ejemplo glucolípidos y galactocerebrósidos, con cadenas de hidrocarbonos de los esfingolípidos. A su vez, las proteínas más importantes son la proteína básica de mielina, la glucoproteína mielínica del oligodendrocito y la proteína proteolípídica. Los axones con mielina tienen una apariencia blanca, lo

que explica el término de sustancia blanca en aquellos sitios anatómicos en los que predominan fibras nerviosas mielinizadas.

Como se ha señalado previamente, la producción de mielina es por el oligodendrocito en el sistema nervioso central y por la célula de Schwann en el sistema nervioso periférico. Pese a que funcionalmente el efecto es el mismo, ya que comparten muchas similitudes estructurales, se han detectado algunas diferencias en los mecanismos de mielinización derivados del oligodendrocito y de la célula de Schwann. Un ejemplo de ello es que la célula de Schwann se aplica a una sola fibra nerviosa, a diferencia del oligodendrocito, que tiene una capacidad para producir una envoltura de mielina para cerca de 60 fibras. Ambos sistemas de mielinización comparten en su estructura los nódulos de Ranvier, así como las incisuras llamadas de Schmidt-Lanterman (relacionadas con los mecanismos de transporte de la célula con el axón). Sin embargo, también hay otras diferencias: la célula de Schwann expresa membrana basal y el oligodendrocito no; además, el axón del sistema nervioso periférico presenta adhesiones de la membrana basal en forma interna llamadas mesaxones, mientras que el oligodendrocito no expresa mesaxones (fig. 5.3).

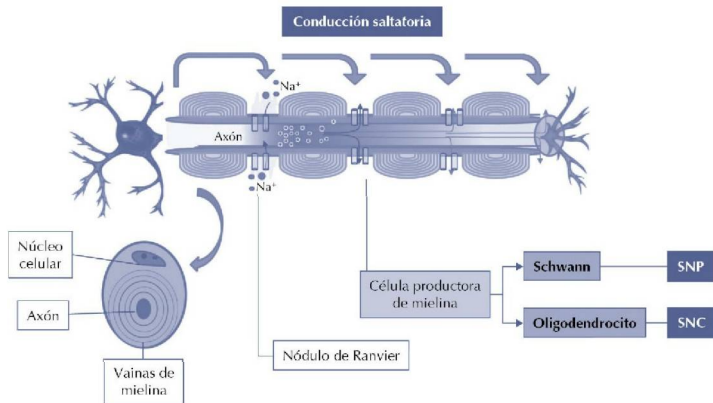


FIGURA 5.2 La presencia de mielina a lo largo del axón, en segmentos que dejan espacios libres llamados nódulos de Ranvier, da lugar a la conducción saltatoria, con lo que se mejora la velocidad de conducción.

www.medilibros.com

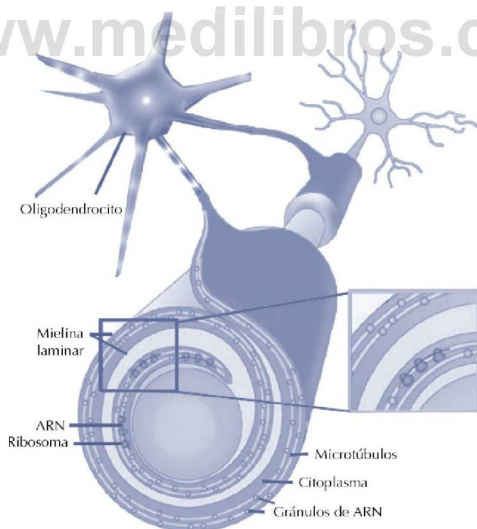


FIGURA 5.3 El oligodendrocito tiene la capacidad de mielinizar varios axones (a diferencia de la célula de Schwann), por lo que su papel en el proceso de formación y preservación de la mielina en el sistema nervioso central es fundamental para la maduración funcional.

Dos grandes grupos caracterizan a las enfermedades de la mielina: *dismielinizantes* (mielina anormal desde su origen y formación) y *desmielinizantes* (mielina normal en su origen, pero que se altera en el curso de la vida). Probablemente, la *esclerosis múltiple* es la enfermedad que identifica a la más característica expresión clínica de las desmielinizantes. En esta enfermedad concurren alteraciones inmunológicas, inflamatorias y degenerativas que destruyen la mielina formada. En consecuencia, el paciente evidencia manifestaciones diversas, dependiendo de los sitios en que se presentan las lesiones desmielinizantes, siendo su curso variable según la forma de presentación (la remitente/recurrente es una de las formas más frecuentes). Esta disfunción deriva en una alteración y en lentitud en la conducción nerviosa, lo que explica un sinnúmero de manifestaciones neurológicas. Un ejemplo adicional agudo es la enfermedad de *Guillain-Barré*, que se caracteriza por manifestaciones neurológicas de desmielinización aguda, precedida por un proceso inflamatorio después de haber presentado alguna infección viral de tipo respiratorio o digestivo, o bien posterior a la aplicación de algunas vacunas.

Sinapsis

La sinapsis y su naturaleza fueron estudiadas durante mucho tiempo hasta la configuración del concepto de la transmisión química propuesto por Otto Loewi, quien, en 1921, estableció la validez de la *sinapsis química*. Por otra parte, la posibilidad de demostrar la eficacia de la transmisión sináptica tan rápida de una neurona a otra originó la teoría de la *sinapsis eléctrica* (1959).

El mecanismo identificado para la función de la sinapsis química reside en la propuesta electrofisiológica que responde con

un mediador químico. Una vez que se ha originado un potencial de acción y que este se conduce a través del axón, llega a un punto final en la estructura somática del mismo, denominado pie terminal axónico. En este espacio, y dependiente del tipo de neurona de que se trate, se almacena en las vesículas terminales presinápticas una gran cantidad de neurotransmisores, que han sido sintetizados por una serie de activaciones bioquímicas a partir de precursores específicos. Una vez en las vesículas, los neurotransmisores se encuentran a la espera de un estímulo para poder ser liberados a través de un proceso denominado exocitosis, en un mecanismo mediado por la presencia de calcio. Tras ser liberados, salen al espacio sináptico a través de las zonas activas, en donde se dirigen a través de mecanismos de atracción y selectividad específica con receptores únicos, con los cuales tienen afinidad. Unos receptores se encuentran en la misma terminal presináptica (receptor alfa 2) y otros (la mayoría), en la terminal postsináptica, es decir, en la superficie de las dendritas de la neurona vecina, con la que se producirá el enlace sináptico. Estos receptores pueden ser de dos clases: ionotrópicos, en los cuales el contacto del neurotransmisor genera una inmediata reacción de apertura de su canal iónico, y metabotrópicos, que se valen de otros mediadores subcelulares (proteínas G o segundos mensajeros) para responder al efecto del neurotransmisor, que puede ser lento, pero más sostenido.

Una vez activada la señal a partir de la unión neurotransmisor/receptor, se pueden dar dos posibilidades de potencial. Si la transmisión es excitadora, aumenta la permeabilidad al sodio (Na), con lo que se favorece la despolarización (potencial postsináptico excitador [PPE]). Cuando la sinapsis es inhibitoria, aumenta la permeabilidad al cloro (Cl), con lo que se

favorece la hiperpolarización (potencial postsináptico inhibitor [PPI]). Este fenómeno se repite en cada uno de los enlaces posteriores, lo que permite una transmisión de relevos altamente eficaz a lo largo de un circuito específico. Durante mucho tiempo se pensó que el mecanismo sináptico terminaba al pasar la información a la terminal postsináptica; sin embargo, ahora se sabe que puede existir retroalimentación bidireccional por mecanismos asociados complejos que pueden regular la transmisión (fig. 5.4).

En cuanto a las sinapsis eléctricas, se ha demostrado que tienen lugar en unos espacios únicos llamados *uniones gap*. En estos sitios, las membranas celulares se encuentran muy cercanas y forman una adhesión, como si se tratara de una sola pared. Esta se conforma por proteínas llamadas *conexinas*, que constituyen, a su vez, canales especiales llamados *conexones* (dos conexones forman un canal de unión gap). Las uniones gap permiten el paso de corriente iónica entre dos neuronas, en ambas direcciones con facilidad, lo que confiere a las sinapsis eléctricas rapidez y mecanismos bidireccionales en sus potenciales con efectos casi simultáneos (fig. 5.5).

Existen diferentes tipos de sinapsis, según la conformación estructural del enlace:

axodendrítica, axoaxónica y axosomática. Por otra parte, de acuerdo con el grosor de la membrana presináptica y postsináptica, de forma comparativa, si se encuentran algunas asimetrías o no, se puede identificar su naturaleza funcional (tabla 5.2, fig. 5.6).

Eventualmente, la activación de un solo potencial puede no ser suficiente para lograr la activación global y la excitación de la neurona postsináptica. Por ello, existe la posibilidad de que se repitan o combinen varios potenciales para lograr su respuesta postsináptica. Esto puede ocurrir a través de un mecanismo de *sumación temporal*, en el cual la frecuencia viable de generación de potenciales aumenta (tiempo) para lograr la estimulación de acuerdo con el valor umbral. El otro mecanismo es el llamado *sumación espacial*, en el cual los espacios viables para recibir un impulso se suman, para recibir impulsos en varios sitios de forma simultánea. El resultante de esta sumación es que, en determinadas circunstancias, pueda lograrse un potencial postsináptico excitador o inhibitor, según cuál sea el umbral y las condiciones del microambiente.

Neurotransmisores

Los neurotransmisores son elementos clave en la transmisión sináptica. Este término

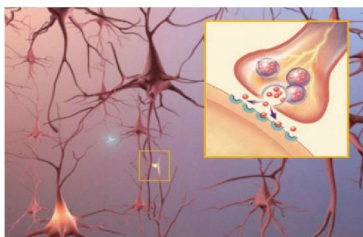


FIGURA 5.4 La comunicación neuronal ocurre a través de la sinapsis química y la sinapsis eléctrica, lo que permite que se formen redes o circuitos funcionales específicos, con múltiples posibilidades de enlaces con otras neuronas vecinas.

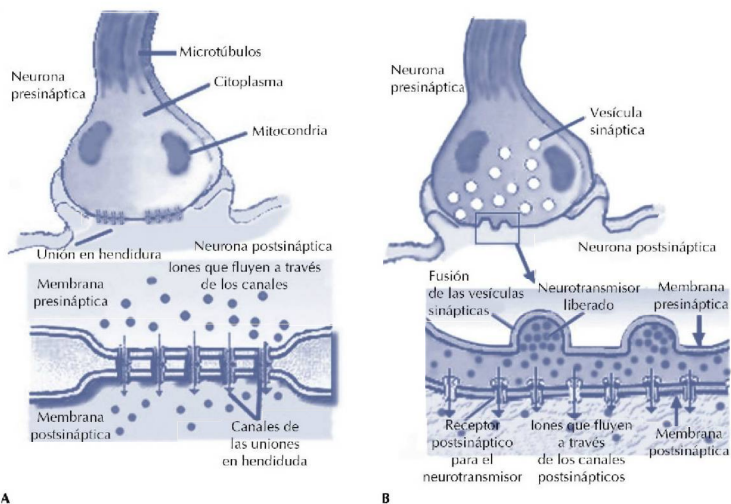


FIGURA 5.5 La conformación de zonas estrechas a través de la membrana neuronal permite una rápida transmisión de los potenciales de unas a otras en la sinapsis eléctrica (A). A su vez, la sinapsis química se vale de un mediador químico para llegar al receptor y dar continuidad al proceso de potencial de acción (B).

TABLA 5.2 Clasificaciones de sinapsis

| Sinapsis (membranas) | Clasificación | Función |
|----------------------|-----------------|------------|
| Asimétricas | Tipo I de Gray | Excitadora |
| Simétricas | Tipo II de Gray | Inhibidora |

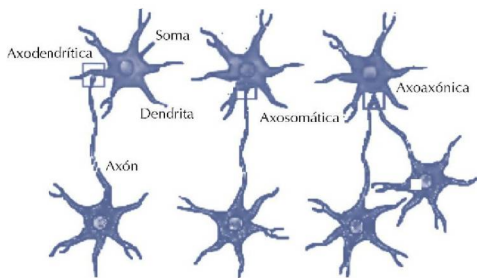


FIGURA 5.6 Existen distintas opciones de comunicación sináptica. Si bien la axodendrítica es la más típica, las otras variantes tienen un rol funcional activo.

se aplica a sustancias que son producidas y metabolizadas y que actúan en vías neuronales y receptores específicos.

Según su constitución química, los neurotransmisores pueden ser de tres categorías: aminoácidos, aminas y péptidos. Los aminoácidos y las aminas son moléculas orgánicas pequeñas que contienen al menos un átomo de hidrógeno. Son sintetizados por sistemas enzimáticos específicos que actúan sobre precursores para dar lugar a la formación del neurotransmisor; posteriormente son transportados por proteínas transportadoras al interior de las vesículas presinápticas, donde se almacenan. Estos neurotransmisores se liberan por un mecanismo de exocitosis, una vez que se activa el potencial de acción, en un proceso mediado por la activación de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, que favorecen la entrada de calcio y la consiguiente liberación del neurotransmisor de las vesículas presinápticas (fig. 5.7).

En cambio, los péptidos son sustancias más grandes almacenadas y liberadas en gránulos secretores, y eventualmente actúan, además, como neuromoduladores. Es decir, tienen una implicación en varios circuitos neurales y regulan también el efecto de otros neurotransmisores, como, por ejemplo, en los péptidos opioides (tabla 5.3). Estos péptidos se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso y se procesan en el aparato de Golgi, para posteriormente transportarse a la parte fi-

nal del axón a través de un mecanismo de transporte axoplásmico. La liberación del péptido neurotransmisor de los gránulos secretores es también mediada por el calcio, pero requiere trenes de alta frecuencia de potenciales de acción, y la exocitosis no se produce en las zonas activas, sino fuera de ellas. En consecuencia, la exocitosis de los péptidos es más tardía que la de los neurotransmisores pequeños.

El caso de los péptidos opioides representa un subsistema señalado como un mecanismo analgésico endógeno que funciona de forma automática y se modifica en diversas condiciones. Identificados inicialmente algunos de sus receptores que mostraban afinidad a la morfina, posteriormente se constató la presencia del ligando «endógeno», una endorfina (morfina endógena), lo que sustenta la teoría probable de que todo receptor a una sustancia dentro del sistema nervioso puede tener su potencial ligando endógeno propio. A su vez, estos péptidos opioides interactúan con neurotransmisores como catecolaminas o serotonina, para regular los mecanismos de percepción al dolor, y dan lugar a una vía inhibidora endógena descendente que regula de forma individual el umbral del dolor. El estrés induce efectos analgésicos, al igual que los estados de alarma, lo que explica que la percepción y el procesamiento de estímulos dolorosos sean muy diferentes de una persona a otra. A ello se suma el componente psicoemotivo en la reacción

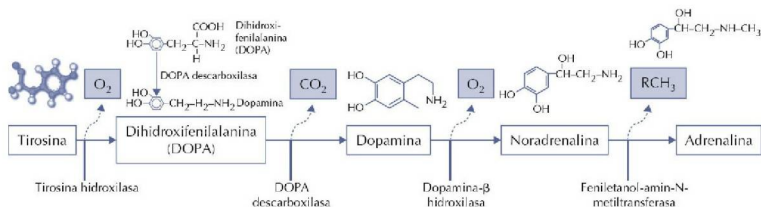


FIGURA 5.7 Vía metabólica de la síntesis de catecolaminas.

TABLA 5.3 Péptidos opioides endógenos

| Nombre | Secuencia de aminoácidos |
|--------------------|---|
| Endorfinas | |
| α-endorfina | Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr |
| α-neoendorfina | Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys |
| β-endorfina | Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu |
| γ-endorfina | Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu |
| Enkefalinas | |
| Leu-enkefalina | Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu |
| Met-enkefalina | Tyr-Gly-Gly-Phe-Met |
| Dinorfinas | |
| Dinorfina A | Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln |
| Dinorfina B | Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr |

al dolor, que también es una experiencia individual (dolor asociado al llanto).

La actividad del neurotransmisor no finaliza al ser este liberado y activar su respectivo receptor. Como resultado de su metabolismo, los productos pueden reciclarse y reintegrarse en la terminal presináptica para una nueva síntesis del neurotransmisor. Un ejemplo de ello se produce cuando la acetilcolina es desactivada por la acetilcolinesterasa, que entonces se separa en colina y acetato. Esta colina entra en el axón para reintegrarse en la síntesis de un nuevo transmisor.

Por otra parte, es importante señalar que la dinámica y la cinética del neurotransmisor en el espacio sináptico son diferentes. Un ejemplo de ello es la presencia de receptores presinápticos que también compiten por el neurotransmisor y favorecen la recaptación del mismo. Tal es el caso del receptor alfa 2 presináptico (autoreceptor), que funciona en algunos casos de aminas (catecolaminas, serotonina). Este mecanismo interviene en la regulación

de la actividad sináptica; en condiciones en las que se detecta una alta concentración de neurotransmisor, se recapta por la vía presináptica. Otra forma tiene lugar a través de la región del receptor postsináptico, en la que se modifica la presencia de nuevos receptores, o su sensibilidad, según la mayor o menor presencia del neurotransmisor (tabla 5.4).

En algunas sinapsis específicas puede intervenir una célula glial, como el astrocito, que regula la cinética del glutamato, al favorecer su captación y reintegración en la terminal presináptica del axón. Este caso aporta otro ejemplo adicional que demuestra la relevancia de células gliales en la función del sistema nervioso central y en su evolución filogenética. No solo el oligodendrocito que produce mielina, sino también el astrocito citado en la barrera hematoencefálica o en la regulación de glutamato y las células endimarias en el recubrimiento de los ventrículos, o bien la presencia de microglia en funciones de fagocitosis en el cerebro, complementan

TABLA 5.4 Algunos de los neurotransmisores del sistema nervioso

| Productor del precursor | Precursor | Neurotransmisor | Secretado por | Función | Requerido para su síntesis | Degradación | Receptor | Efectos |
|---------------------------|---------------------|----------------------------------|--|---|--------------------------------|---------------------|---|--|
| Citoplasma neuronal | Colina + acetil CoA | Acetilcolina (ACh) | Terminales nerviosas | Neurotransmisor de las uniones esqueléticas neuromusculares. Transmisor ganglionar del sistema motor visceral (SNA) | Acetilcolina transferasa | Acetilcolinesterasa | Nicotínico (nAChR) | Función motora, neuroendocrina, parasimpática, sensorial |
| Células gliales | Glutamina | Glutamato | Neuronas excitadoras del SNC | Permitir las sinapsis excitadoras del SNC | Glutaminasa | Transportadores | Receptores ionotrópicos: NMDA, AMPA, kainato, receptores metabotrópicos (mGluRs1-8) | |
| Metabolismo de la glucosa | Glutamato | Ácido gamma-aminobutírico (GABA) | Neuronas gabaérgicas (localizadas en todo el cerebro con predominio en circuitos interneuronales y cerebelo) | Neurotransmisiones inhibitorias | Glutamato descarboxilasa (GAD) | Transportadores GAT | Receptor GABA | Efectos inhibidores |

| | | | | | | | |
|----------|---------------|--|--|---------------------------|-----------------------|----------------------------------|---|
| Serina | Glicina (Gly) | Predominio en la médula espinal | Neurotransmisión inhibitoria. Coagonista en la activación de receptores de glutamato excitadores | Fosfoserina | Transportadores | Receptores de glicina | Inhibición, citoprotección, antiinflamación, inmunomodulación |
| Tirosina | Catecolaminas | Producción en glándulas suprarrenales | Regulan funciones cerebrales. Neurotransmisión de las vías | Tirosina hidroxilasa (TH) | MAO (monoaminoxidasa) | Receptores | Efectos excitadores |
| | Adrenalina | Secreción en neuronas localizadas en la médula y en el sistema tegmental lateral que proyectan al hipotálamo y el tálamo | | | | α y β -adrenérgicos | Broncodilatación Vasoconstricción sistémica (dosis altas) Vasodilatación vascular |

una gama de interacciones novedosas que favorecen el equilibrio de la red neural. Un informe reciente ha analizado la relevancia de los astrocitos en funciones más complejas de la neurona y hace referencia a un estudio de filogenia en el que se describe que la rana, el ratón y la rata poseen una menor densidad de astrocitos por neurona que el cerebro humano. En el cerebro humano, la descripción de astrocitos reveló una densidad proporcional por neurona superior a la media en la corteza de asociación en el cerebro de Albert Einstein. Se establece así una relación no solo de soporte estructural, sino una participación funcional de toda la glía en funciones cada vez más elaboradas en el cerebro humano.

La capacidad funcional de un sistema de transmisión sináptica depende, en gran medida, de su capacidad de producir neurotransmisores específicos, que también se unen a receptores específicos con la afinidad de una llave y su cerradura. Ahora sabemos, incluso, que una neurona puede participar alternativamente con dos o más neurotransmisores, al contrario de la creencia anterior, según la cual una neurona produce solo un tipo específico de neurotransmisor. El efecto final dependerá de la especificidad funcional del receptor y del órgano que inerva. Un ejemplo es el caso de la acetilcolina, que se puede fijar a dos tipos de receptores distintos: uno muscarínico (activado por *Amanita muscaria* [hongos]) y otro nicotínico (activado por nicotina). El receptor muscarínico se encuentra en el cerebro y tiene un comportamiento excitador en algunas regiones (corteza) e inhibidor en otras. El nicotínico predomina, sobre todo, en el músculo y menos en el cerebro. Es excitador, y como tal, responsable de la contracción muscular por vía de la unión neuromuscular (tabla 5.5).

La neurofarmacología o psicofarmacología interviene directamente en la

modificación de las sinapsis a partir de una sustancia (droga o fármaco). De esta forma, muchas sustancias ejercen sus efectos a través de la «manipulación» de las sinapsis. Un ejemplo terapéutico muy frecuente es el de los antidepresivos, en los cuales se modifica la concentración del neurotransmisor en la sinapsis (serotonina o noradrenalina) a partir del bloqueo de la recaptación presináptica, lo que aumenta la disponibilidad del mismo. Otra alternativa consiste en bloquear la acción enzimática de la monoaminoxidasa (MAO), responsable de la degradación de monoaminas, como dopamina y noradrenalina, con lo cual también aumenta su disponibilidad en el espacio sináptico. Ejemplos no terapéuticos, asociados a sustancias de abuso, son las anfetaminas, que mimetizan los efectos eufóricos de la dopamina, o bien directamente el consumo de cocaína, que también bloquea la recaptación de la dopamina, con los consiguientes efectos en el sistema límbico, donde producen todos los signos de estimulación psicoemotiva y de tipo adrenérgico.

Cannabis sativa es el nombre botánico de la planta de cáñamo, utilizada tradicionalmente para obtener cuerdas y fabricar ropa. Sin embargo, su relevancia actual se debe a otros efectos, entre ellos sus propiedades psicoactivas. En forma de marihuana o de hachís, sus efectos ya eran conocidos por los chinos mucho tiempo antes de su uso en Occidente. Algunos de sus efectos en dosis bajas son euforia, sensación de relajación, alteración de las percepciones sensoriales, control del dolor, risa excesiva, verborrea, hambre y mareo, además de deterioro en la capacidad cognitiva y bajo rendimiento psicomotor. En dosis altas produce importantes cambios en la personalidad y alucinaciones. Su principio activo es de origen graso y se llama tetrahidrocannabinol, que se une a receptores

TABLA 5.5 Resumen de los neurotransmisores más importantes y su función

| Neurotransmisor | Función |
|---------------------------------|--|
| Derivado de la colina | |
| Acetilcolina | Contracción muscular, activación cortical, aprendizaje |
| Monoaminas | |
| Serotonina | Emociones, sueño y despertar. Su alteración se relaciona con agresividad, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y alcoholismo |
| Dopamina | Control del movimiento, recompensa a estímulos placenteros (alimento, sexo, drogas). El trastorno deriva en esquizofrenia y enfermedad de Parkinson |
| Noradrenalina | Respuesta al estrés. Incrementa la atención y reactividad al medio ambiente. Involucrada en la depresión |
| Adrenalina | Respuesta al estrés, relacionada con la noradrenalina. Neurotransmisor del SNA |
| Aminoácidos | |
| Glutamato | Principal excitador en el cerebro y la médula espinal. Importante rol en el aprendizaje, implicado en la esquizofrenia. Relacionado con la excitotoxicidad |
| Ácido gammaaminobutírico (GABA) | Principal inhibidor. Su receptor responde al alcohol y las benzodiacepinas. Deficiencia asociada a la epilepsia |
| Glicina | Inhibidor en el cerebro y la médula espinal. Mediador tóxico de la estricnina (convulsiones y muerte) |
| Péptidos | |
| Endorfinas | Neuromoduladores que reducen el dolor. Parte del sistema inhibitor analgésico endógeno |
| Sustancia P | Transmisor en neuronas sensibles al dolor (nociceptores) |
| Neuropéptido Y | Relacionado con el apetito alimentario y el metabolismo |
| Gas | |
| Óxido nítrico | Junto con el CO ₂ , es un gas neurotransmisor. Regulador presináptico. Importante vasodilatador en la circulación cerebral y en la erección |

cerebrales de tipo metabotrópico (receptor asociado a proteína G) en áreas específicas (corteza cerebral, vías motoras y vías del dolor). La identidad del receptor a cannabinoideos (CB) fue precisada posteriormente, señalándose dos tipos: CB1 en el cerebro y CB2 fuera del cerebro (tejido inmune). Es probable que el receptor tenga su propio ligando endógeno a partir de la identificación de algunos endocannabinoideos, como la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Su uso racional, en función de su mecanismo de acción, podría posicionarlos como una alternativa terapéutica, privilegiando sus beneficios sin las repercusiones psicoactivas. Hoy en día, su uso se ha aprobado en algunos sitios controlados para pacientes terminales, en torno a una discusión social redundante por la posibilidad de consumo como sustancia de abuso.

Unión neuromuscular

Las uniones sinápticas también existen fuera del sistema nervioso central. Tal es el caso de las que se encuentran en el sistema nervioso periférico autónomo y las que se ubican en el músculo a partir de la unión neuromuscular.

La placa motora terminal está representada por una serie de fibras proteicas que conforman el músculo, y en ella se une el pie terminal axónico, específicamente un axón motor. Una interacción específica entre los filamentos de actina y miosina, en un proceso mediado por la liberación de calcio, logra finalmente la contracción muscular. Esta disposición neuromuscular confiere una enorme capacidad y velocidad para lograr las funciones efectoras en la contracción muscular de músculos agonistas y antagonistas, para lograr el movimiento tras una orden del sistema motor encefálico y espinal. La liberación del neurotransmisor (acetilcolina) ocurre en los pliegues de la fibra muscular, logrando así su afinidad y su unión con el sitio receptor (fig. 5.8).

Las alteraciones de esta transmisión dan lugar a debilidad muscular o enfermedad de la placa motora. Un ejemplo de ello es la infección por *Clostridium botulinum*, bacteria presente en algunos productos enlatados en mal estado y en productos cárnicos, que produce toxinas que alteran la función de la unión neuromuscular al inhibir la sinapsis colinérgica en el receptor nicotínico.

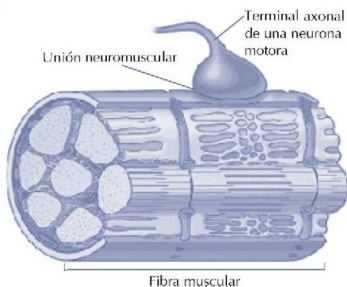


FIGURA 5.8 La unión neuromuscular está representada por el pie terminal del axón y las fibras musculares, que, a través de su función contráctil en un proceso mediado por la presencia de calcio, favorecen el deslizamiento, el acortamiento de la fibra y la contracción muscular. Posteriormente ocurre el proceso de relajación muscular en condiciones de reposo.

Curiosamente, este mecanismo ahora es utilizado con fines terapéuticos en algunos trastornos de espasticidad muscular. De igual forma, el veneno de la araña «viuda negra» comparte en su mecanismo de toxicidad un incremento inicial y, posteriormente, una inhibición de la liberación de la acetilcolina en la unión neuromuscular. Otro ejemplo es el del veneno de la cobra, o alfa-bungarotoxina, cuya molécula peptídica se une estrechamente al receptor nicotínico postsináptico, tarda varios días en eliminarse y paraliza los músculos respiratorios de la víctima. Finalmente, cabe mencionar el ejemplo de una alteración directa de la acetilcolinesterasa, que inhibe la degradación de acetilcolina y provoca la desensibilización de los receptores. En consecuencia, el individuo expuesto a dosis altas de organofosforados, un insecticida (paratión), tiene efectos de debilidad y parálisis de los músculos ventilatorios.

Agonismo y antagonismo cotidiano

Hoy en día existen muchas sustancias en los procedimientos médicos que sustentan su base terapéutica en estos principios de agonismo y antagonismo de neurotransmisores. Puede darse el caso de antagonizar las funciones del parasimpático para controlar una diarrea o bien de antagonizar la función simpática del corazón para controlar la hipertensión arterial, de la misma forma en que se utilizan agonistas simpáticos para los receptores de los bronquios y para lograr una broncodilatación en una persona con asma. La morfina actúa como agonista en receptores a opiáceos para controlar el dolor crónico, pero también tiene un antagonista llamado naloxona que es útil para revertir los efectos de derivados opioides en la anestesia general o del abuso de heroína. El uso de un extracto natural llamado curare por los indígenas de Sudamérica identificó un antagonista de la

acetilcolina en la placa motora, que inducía parálisis. Este compuesto dio lugar a los precursores de los relajantes musculares, que, en la actualidad, son ampliamente utilizados en la práctica de la anestesiología en el mundo.

CONCLUSIÓN

La señalización neural representa una serie de mecanismos celulares y moleculares finos y precisos que sustentan la forma en que las neuronas y las células conexas se comunican entre sí. Establece las bases de la formación de circuitos especiales, llamados actualmente circuitos neurales funcionales, que identifican, a su vez, sistemas específicos de las múltiples funciones del sistema nervioso humano. No es posible entender el comportamiento, la emoción, el movimiento, el sueño o el aprendizaje sin tener el conocimiento de la señalización neural. De la misma forma, este conocimiento nos permitirá adentrarnos un poco más en la frontera de la psicopatología y la patología neurológica, que guarda una estrecha relación con las alteraciones funcionales y estructurales que permean los circuitos de la señalización neural.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Afifi A, Bergman R. *Neuroanatomía funcional texto y atlas*. 2.ª ed. Iowa: McGraw-Hill; 2006.
- Barr KJ. *El sistema nervioso humano*. Madrid: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- Bear M, Connors B, Paradiso M. *Neurociencia, la exploración del cerebro*. 3.ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Berg MJ, Stryer L. *Bioquímica*. 5.ª ed. Barcelona: Reverté; 2003.
- Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 2006;47:39-48.

- Conn PM. Neuroscience in medicine. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1995.
- Garrett B. Brain & Behavior. An introduction to biological psychology. 2nd ed. Los Angeles: Sage; 2009.
- Gilman S, Winans S. Neuroanatomía y neurofisiología clínicas de Manter y Gatz. 4.ª ed. México: El Manual Moderno; 2002.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell T. Principles of Neural Science. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
- Lozano JA, Galindo Cascales JD. Bioquímica y biología molecular para ciencias de la Salud. 2.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000.
- Martin J. Neuroanatomía. Texto y atlas. 4.ª ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
- Minako SY, Takeshi S, Toshiyuki M, Takuji N, Kuniaki T. Presence of fructose transporter GLUT 5 in the S3 proximal tubules in the rat kidney. *Kidney Int* 1999;56:1022-8.
- Müller-Sterl W. Bioquímica, Fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida. Barcelona: Reverté; 2008.
- Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principios de Bioquímica. 4.ª ed. Barcelona: Omega; 2005.
- Pinel J. Biopsicología. 6.ª ed. Madrid: Addison Wesley; 2007.
- Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Katz L, LaMantia AS, McNamara JO, et al. Neurociencia. 3rd ed. Sunderland: Sinauer Associates; 2004.
- Rhoades R, Tanner G. Fisiología médica. Barcelona: Masson-Little Brown; 1997.
- Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
- Smith CUM. Elements of molecular neurobiology. New York: John Wiley and Sons; 1996.
- Snell R. Clinical neuroanatomy. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Stuart IF. Fisiología humana. 7.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2004.
- Terasawa K, Nakajima T, Iida H, Iwasawa H, Oonuma H, Jo T, et al. Nonselective Cation Currents Regulate Membrane Potential of Rabbit Coronary Arterial Cell Modulation by Lysophosphatidylcholine. *Circulation* 2002;106:3111-9.
- Waxman S. Neuroanatomía clínica. 26.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2011.

Barrera hematoencefálica y sistema paravascular de la circulación cerebral

Alfredo I. Feria Velasco

El sistema nervioso central (SNC) es la estructura del organismo de los vertebrados mamíferos más especializada, ya que constituye la parte central de integración de todas las aferencias que provienen de estímulos externos y de estímulos del interior del organismo, así como de la integración de la información correspondiente a las eferencias, para ser ejecutadas por los elementos efectores, como son principalmente los músculos y las glándulas. Esto adquiere mayor relevancia cuando se tiene que el sistema nervioso, junto con el sistema endocrino y el sistema inmunológico, es el orquestador de la regulación de todas las funciones del individuo, tanto de su vida de relación como de su vida vegetativa.

Para llevar a cabo sus funciones, el sistema nervioso está organizado por una serie de estructuras centrales, que conforman el SNC, y un conjunto de estructuras fuera del eje encéfalo-medular, que constituyen el sistema nervioso periférico. Estos dos sistemas se encuentran anatómicamente separados, pero interconectados en términos funcionales¹.

En el SNC se distinguen tres grandes regiones: el cerebro, el cerebelo y la médula espinal. Cada una de estas regiones está compuesta por millones de células nerviosas,

células neurogliales, células de microglia, vasos sanguíneos y escasos elementos del tejido conjuntivo en zonas muy especiales¹. El grado de especialización y diferenciación de los elementos tisulares del SNC requiere que exista un control muy preciso de la llegada de los gases y nutrientes esenciales para la supervivencia y el buen funcionamiento de sus estructuras, así como de la disposición adecuada de sus elementos de desecho, resultado de su acelerado metabolismo². Así se explica la existencia de una profusa y muy intrincada red de capilares sanguíneos en las estructuras que conforman el SNC y el hecho de que estos vasos sanguíneos posean un sistema de restricción muy eficiente para la regulación del paso de sustancias liposolubles, no liposolubles y difusibles, del torrente circulatorio al parénquima perivascular, y viceversa. En el encéfalo, esto representa el concepto de barrera hematoencefálica, que es una de las llamadas interfaces tisulares que se identifican en el SNC^{3,4}.

CONCEPTO DE BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La barrera hematoencefálica (BHE) es una de las interfaces o barreras tisulares en el SNC, entre las que se encuentran

las interfaces sangre-parénquima, sangre-líquido cefalorraquídeo y líquido cefalorraquídeo-parénquima, además de las que se establecen entre los elementos tisulares del parénquima cerebral y el líquido del espacio intersticial^{5,6}. Entre estos elementos tisulares se deben considerar las neuronas, los diferentes tipos de células neurogliales, las células de la microglia, los pericitos y las células definidas de áreas especiales, como células neuroectodérmicas y conectivas de los órganos circunventriculares, tanicitos y componentes de los plexos supraependimarios y supracoroideos⁴.

De estas interfaces, una de las más importantes es la hematotisular o hematoencefálica, denominada también *barrera hematoencefálica*. No es una barrera impermeable o impenetrable; simplemente se trata de que una sustancia determinada, en igualdad de condiciones de ionización, concentración plasmática, características hemodinámicas y pH fisiológico, pasa de la sangre al espacio perivascular del parénquima cerebral a una velocidad considerablemente menor que la que lo hace de la sangre al espacio perivascular en otras regiones del organismo^{4,7}.

Los principales factores de los que depende la restricción de paso de las sustancias entre la sangre y el parénquima cerebral son, fundamentalmente^{2,4,8}:

- Las características físico-químicas de las sustancias.
- Las características morfológicas de los componentes tisulares de los capilares cerebrales.
- Las propiedades mecánicas y funcionales de los elementos tisulares de los capilares cerebrales y de los componentes perivasculares.
- Las características funcionales y los requerimientos metabólicos de los elementos del tejido nervioso perivascular en un momento determinado.

El sustrato morfológico y funcional de la BHE se encuentra en los capilares sanguíneos (células endoteliales, pericitos y lámina basal pericapilar) y el recubrimiento externo de los capilares, formado por las expansiones citoplásmicas pericapilares de los astrocitos, tanto fibrosos como protoplasmáticos, así como los componentes neurales que se encuentran inmediatamente por fuera de esos capilares sanguíneos. Existe un rápido intercambio hematotisular de oxígeno, dióxido de carbono, glucosa, y algunos nucleósidos y aminoácidos. Sin embargo, tiene lugar una muy importante restricción de la entrada y salida al parénquima cerebral de diversas sustancias, tanto difusibles como liposolubles y no liposolubles^{8,9} (figs. 6.1 y 6.2).

Los mecanismos fisiológicos involucrados en el establecimiento de los gradientes de concentración entre el plasma sanguíneo y el espacio intersticial del parénquima cerebral son diferentes para los diferentes tipos de sustancias en cuestión. Los elementos tisulares donde esos procesos se llevan a cabo también son muy variados.

En el presente capítulo se va a centrar la atención en los componentes tisulares y en los mecanismos de transporte a través de la BHE de sustancias no liposolubles. Se hará especial énfasis en el acceso de sustancias no liposolubles circulantes en el torrente sanguíneo a estructuras excitables del SNC, con la consiguiente manifestación fisiológica y conductual.

BASES MORFOLÓGICAS DEL FENÓMENO DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA A SUSTANCIAS NO LIPOSOLUBLES

Los vasos sanguíneos en las diferentes regiones del organismo de los vertebrados, en los que se incluye el ser humano, poseen una estructura y una función particulares

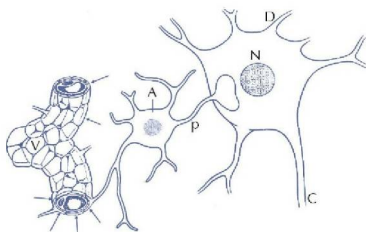


FIGURA 6.1 Relación de los astrocitos (A) y sus prolongaciones (P) con los capilares (V) del parénquima cerebral y con las neuronas (N). Las flechas señalan las expansiones citoplásmicas de los astrocitos como recubrimiento perivascular. C: cilindroje; D: dendritas.

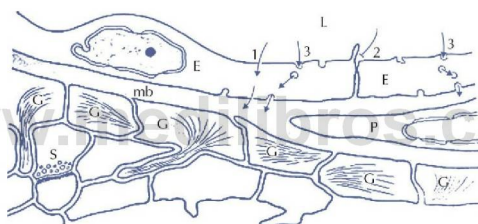


FIGURA 6.2 Esquema de parte de un capilar cerebral de área con barrera hematoencefálica. 1: paso de sustancias liposolubles; 2: ausencia de paso de las sustancias no liposolubles por la unión intercelular del endotelio capilar; 3: escaso transporte vesicular de sustancias no liposolubles; E: célula endotelial; G: prolongaciones perivasculariales de astrocitos; L: luz capilar; P: pericito.

que les permiten satisfacer los requerimientos de irrigación de los tejidos que vascularizan. El sistema capilar del SNC es muy profuso y constituye un ejemplo muy claro de esta especificidad entre tejido y red capilar.

Los capilares sanguíneos en el SNC en corte transversal miden de 2 a 10 μm de diámetro luminal. En las áreas en que se observa el fenómeno de la BHE, estos vasos se encuentran tapizados por una capa de células endoteliales no fenestradas.

Estas células descansan sobre una lámina basal que se desdobra para rodear a los pericitos, que, de manera incompleta, rodean externamente la pared de los vasos sanguíneos^{10,11} (fig. 6.3). Tanto los pericitos como las terminaciones perivasculariales de las células gliales juegan un papel muy importante en la regulación de la permeabilidad de los capilares cerebrales^{12,13}.

Las células endoteliales son aplanadas y alargadas. Su eje mayor es paralelo al del

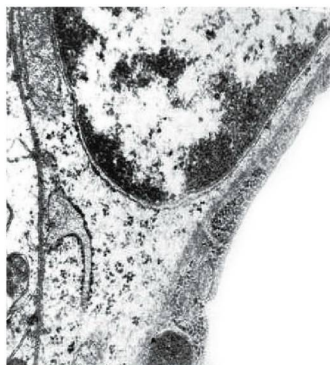


FIGURA 6.3 Micrografía electrónica de parte de un capilar cerebral de área con barrera hematoencefálica que muestra parte de la célula endotelial, parte del pericito y la lámina basal.

vaso sanguíneo, poseen un núcleo alargado de cromatina finamente granular, con un nucleolo claramente distinguible y una envoltura nuclear que muestra una membrana interna continua y una membrana externa que limita la cisterna perinuclear, la cual se continúa con el interior de las cisternas del escaso retículo endoplásmico. Los poros nucleares comunican el interior del núcleo con el citoplasma perinuclear. Se identifican en el citoplasma de esas células endoteliales los diferentes tipos de organelos u orgánulos, y algunas inclusiones, como gránulos de glucógeno y gotas de grasa. Las dos características distintivas en los capilares de zonas cerebrales que poseen BHE son: a) las uniones intercelulares entre sus células endoteliales presentan una unión hermética no permeable, y b) el número de vesículas claras de 50 a 60 nm de diámetro en el citoplasma es muy escaso^{14,15} (v. fig. 6.2).

Con base en estudios fisiológicos sobre el transporte de sustancias a través de los capilares sanguíneos en diferentes territorios vasculares del organismo, se han identificado dos principales sistemas: a) un «sistema de poros grandes», representado por las fenestras

existentes en los capilares fenestrados y por el transporte vesicular, y b) un «sistema de poros pequeños», representado por el espacio existente en la unión intercelular permeable entre las células endoteliales¹⁶.

ÁREAS CEREBRALES QUE CARECEN DE BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Existen zonas del SNC, principalmente localizadas en la línea media y en estrecha relación anatómica y funcional con los ventrículos cerebrales, principalmente el tercero y el cuarto ventrículo, que participan en la regulación de importantes funciones de los diferentes órganos y sistemas. Estas áreas son el área postrema, los plexos coroides, la neurohipófisis, la eminencia media, el órgano subfornical, el órgano vascular de la lámina terminal, el tubérculo interpeduncular, la glándula pineal, la cresta supraóptica, el órgano subfornical y discretas regiones tisulares de localización periventricular, principalmente en el tercer ventrículo. La mayoría de estas estructuras forman parte del complejo sistema de órganos circunventriculares, los

cuales participan en importantes funciones de regulación sistémica, principalmente de naturaleza endocrina^{1,4} (fig. 6.4).

Los capilares sanguíneos de estas regiones son del tipo fenestrado, con unión intercelular permeable entre las células endoteliales. En algunas regiones, como el área postrema, los capilares son no fenestrados, pero con unión permeable entre sus células endoteliales y numerosas vesículas claras en el citoplasma. Esto indica que, en estas regiones, se tienen ambos sistemas de transporte: el de poros grandes y el de poros pequeños¹⁷.

En el espacio perivascular de las áreas cerebrales desprovistas de BHE se identifican algunos elementos conjuntivos, como fibras de colágeno, prolongaciones de fibroblastos y terminaciones nerviosas.

PERMEABILIDAD DE LOS CAPILARES CEREBRALES A SUSTANCIAS NO LIPOSOLUBLES

En los diferentes territorios vasculares del organismo, los capilares no fenestrados se comportan frente al agua y a sustancias no liposolubles pequeñas como membranas semipermeables penetradas por poros y hendiduras de cerca de 5 a 6 nm de amplitud,

que los fisiólogos han denominado «sistema de poros pequeños». Así se determina un intercambio rápido de moléculas pequeñas entre el plasma sanguíneo y el líquido intersticial perivascular. Con base en trabajos que relacionan aspectos ultraestructurales con estudios fisiológicos, el «sistema de poros pequeños» está representado por los espacios intercelulares del endotelio capilar. En esos territorios vasculares, existe otro sistema de transporte para sustancias no liposolubles grandes (de cerca de 100.000 Da de peso molecular), al que se ha denominado «sistema de poros grandes», y que, con base en estudios correlativos morfológicos y fisiológicos, está representado por las ventanas en los capilares fenestrados y por el transporte vesicular¹⁸.

Con el empleo de trazadores de espacio intercelular de bajo peso molecular en que se incluyen proteínas pequeñas, iones y radicales pequeños ha sido posible demostrar que el sustrato anatómico de la BHE a ese tipo de sustancias no liposolubles lo constituye el espacio intercelular del endotelio capilar cerebral¹⁵. Se ha encontrado una correlación ultraestructural al demostrarse que, en estudios de criograbado, esas uniones intercelulares están formadas por varias hileras entrelazadas de partículas

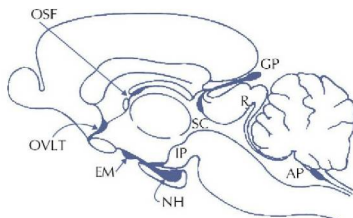


FIGURA 6.4 Esquema de ubicación de los principales órganos circunventriculares. AP: área postrema; EM: eminencia media; GP: glándula pineal; IP: órgano interpeduncular; NH: neurohipofisis; OSF: órgano subforminal; OVLT: órgano vascular de la lámina terminal; R: receso mesencefálico; SC: órgano subcomisural.

intramembranales, cuya hilera más profunda es continua, lo que le da la característica de uniones herméticas no permeables.

Con estas bases, es muy claro que en los capilares cerebrales de áreas con BHE no existe un «sistema de poros pequeños», y que el «sistema de poros grandes» para el paso de sustancias no liposolubles se encuentra extraordinariamente reducido¹⁸ (v. fig. 6.2).

Se conoce que el agua, los iones y las moléculas no liposolubles pequeñas pasan libremente del líquido cefalorraquídeo (LCR) al parénquima cerebral, y viceversa, tanto en los ventrículos cerebrales como en el espacio subaracnoideo. Esto se ha demostrado con el empleo de trazadores de espacio intercelular, como oro, hierro y torio coloidales, así como ferritina y enzimas cuyo producto de reacción puede ser visualizado en el microscopio electrónico de transmisión¹⁹.

SISTEMA PARAVASCULAR DE LA CIRCULACIÓN CEREBRAL

Es importante conocer la morfofisiología de la permeabilidad vascular en el SNC al administrar fármacos por vía sistémica para el control de diversas patologías^{20,21}.

El empleo de moléculas hidrosolubles de muy bajo peso molecular y con efecto demostrable sobre la fisiología de la comunicación sináptica ha permitido conocer que los efectos de esas moléculas son diferentes cuando se administran por vía sistémica (intravascular, intraperitoneal, subcutánea, sublingual o conjuntival) y cuando se inyectan en el LCR, ya sea en los ventrículos cerebrales o en el espacio subaracnoideo. Tal es el caso de los experimentos realizados con la administración del colorante policatiónico rojo de rutenio (RR), cuyo diámetro molecular es de 1,17 nm. En tiempos cortos de observación

(menores a 60 min), la administración de RR inyectado por vía intraperitoneal a roedores produce parálisis flácida, mientras que cuando se inyecta por vía intracisternal causa convulsiones²².

La explicación que se ha dado a este fenómeno es que el RR, al difundirse por el espacio intercelular en los tejidos en las terminales sinápticas, se une de manera inespecífica a los componentes de membrana en la estructura presináptica, interfiere con la entrada de calcio a la terminal y produce así una disminución en la captura y, principalmente, en la liberación dependiente de calcio de neurotransmisores. Así, la parálisis flácida se explica por la disminución de liberación de acetilcolina en las uniones neuromusculares en los músculos estriados esqueléticos, en tanto que al administrarse en el LCR de la cisterna magna se difunde fácilmente hacia el parénquima cerebral, lo que, al interferir con la liberación de neurotransmisores en las diferentes regiones cerebrales, produce convulsiones. Esto se basa en que en los sistemas centrales de regulación de la excitabilidad tienen un papel preponderante los mecanismos inhibitorios, por lo que, al estar estos inhibidos, quedan libres las facilitaciones y, en un primer momento, y dependiendo de la dosis de RR administrada, se observan convulsiones²².

En experimentos con RR administrado en dosis de 15 a 30 mg/kg por vía intraperitoneal a ratas adultas y tiempos de observación hasta de 240 min después de la inyección del colorante se demostró que, tras un periodo de parálisis flácida, los animales presentaron convulsiones clónico-tónicas, con datos claros de hiperexcitabilidad cerebral con base en registros electrocorticográficos, y datos neuroquímicos de interferencia con la liberación dependiente de calcio de neurotransmisores en la fracción

sinaptosomal obtenida de homogenados de tejido cerebral^{23,24}. Esto demostraba que el RR, después de haber sido inyectado por vía sistémica, había alcanzado el espacio intercelular del parénquima cerebral y ejercía su efecto fisiológico en las terminaciones sinápticas, lo que se demostró en un estudio de espectrometría de rayos X de energía dispersiva para identificar átomos de rutenio al ser examinadas las muestras en un microscopio electrónico de barrido. Así, se constató la presencia de rutenio en esa fracción sinaptosomal y, al examinar rebanadas coronales del cerebro de esas ratas, se identificó la presencia de rutenio, de manera diferencial con el tiempo, en áreas que carecen de BHE, como la glándula pineal y zonas cerebrales con BHE, como ganglios basales, hipotálamo y corteza cerebral²⁵ (fig. 6.5).

Se concluye que sustancias no liposolubles circulantes en el torrente sanguí-

neo, desde las áreas que carecen de BHE, principalmente las estructuras del sistema de órganos circunventriculares, alcanzan por difusión el espacio intersticial del parénquima cerebral de áreas que poseen BHE. Asimismo, en los plexos coroides, esas sustancias no liposolubles llegan al espacio perivascular a través de las fenestras de sus capilares y de las uniones intercelulares entre las células endoteliales; de ahí pueden pasar al LCR por las uniones herméticas permeables, como las observadas en otros epitelios²⁶, entre las células epiteliales de esos plexos coroides hacia el interior de los ventrículos, desde donde pasan al parénquima cerebral sin restricción alguna. Esto último se debe a que las uniones intercelulares entre las células ependimarias son permeables aún a moléculas de cerca de 1.000.000 Da de peso molecular. Una vez en el espacio intercelular del parénquima cerebral, pueden

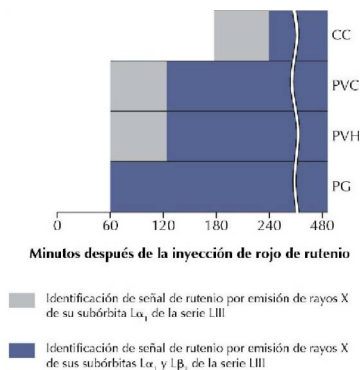


FIGURA 6.5 Identificación de la señal de rutenio en algunas regiones cerebrales de ratas inyectadas con 20 mg/kg de rojo de rutenio, de acuerdo con los espectros obtenidos con espectrometría de rayos X de energía dispersiva en un microscopio electrónico de barrido, en tiempos desde 0 hasta 480 min después de la inyección intraperitoneal del colorante. CC: corteza cerebral; PG: glándula pineal; PVC: región periventricular del núcleo caudado-putamen; PVH: región periventricular del área preóptica medial hipotalámica.



FIGURA 6.6 Esquema conceptual del sistema paravascular de la circulación cerebral que muestra las vías de acceso de una sustancia no liposoluble circulante en el torrente sanguíneo, desde los capilares fenestrados (cf) de los plexos coroides (B) y de áreas cerebrales carentes de barrera hematoencefálica (A) hasta ponerse en contacto con elementos del parénquima cerebral relacionados con la regulación de la excitabilidad de los elementos neurales. As: prolongación astrocítica perivascular; C: células conjuntivas; E: célula endotelial; lb: lámina basal pericapilar; N: soma neuronal; n: complejos sinápticos; P: pericito; v: vesícula en célula endotelial.

participar en los procesos fisiológicos que intervienen en la regulación de diferentes funciones cerebrales o ejercer efectos farmacológicos, si se trata de compuestos exógenos. De esta forma, la ausencia de un «sistema de poros pequeños» en los capilares del SNC se ve de alguna manera compensada con la posibilidad de que sustancias no liposolubles de bajo peso molecular, aunque lentamente y en forma posiblemente regulada, puedan alcanzar desde el torrente sanguíneo el espacio intersticial del parénquima cerebral por este complejo sistema que hemos denominado *sistema paravascular* de la circulación cerebral (fig. 6.6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Feria-Velasco A, Tapia-Arizmendi G. Estructura de los elementos tisulares centrales que intervienen en el fenómeno convulsivo. En: Feria-Velasco A, Martínez de Muñoz D, Rubio-Donnadieu F, editors. *Epilepsia. Un enfoque multidisciplinario*. México: Trillas; 1986. p. 28-73.
2. Feria-Velasco A. The Blood-Brain Barrier and its Importance in the Study of the Mechanisms of Sleep and Memory. En: Drucker-Colín RR, McLaugh JL, editors. *Neurobiology of Sleep and Memory*. New York: Academic Press; 1977. p. 1-16.
3. Dobbing J. The blood-brain barrier. *Physiol Rev* 1961;41:130-88.
4. Feria-Velasco A. La barrera hematoencefálica. En: López-Antúnez L, editor. *Anatomía*

- funcional del sistema nervioso. México: Limusa; 1979. p. 689-99.
5. Cserr HF, Bundgaard M. Blood-brain interfaces in vertebrates: A comparative approach. *Am J Physiol* 1984;246:R277-88.
 6. Kleine T, Benes L. Immune surveillance of the human central nervous system (CNS): Different migration pathways of immune cells through the blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier in healthy persons. *Cytom Part A* 2006;69A:147-51.
 7. Bradbury MWB. The blood-brain barrier. Transport across the cerebral endothelium. *Circ Res* 1985;57:213-22.
 8. Betz AL, Goldstein GW. The basis for active transport at the blood-brain barrier. *Adv Exp Med Biol* 1980;131:5-16.
 9. Mayhan WG, Heistad DD. Permeability of blood-brain barrier to various seized molecules. *Am J Physiol* 1985;248:H712-8.
 10. Coomber BL, Stewart PA. Morphometric analysis of CNS microvascular endothelium. *Microvasc Res* 1985;30:99-115.
 11. Castejón OJ. Submicroscopic changes of cortical capillary pericytes in human perifocal brain edema. *J Submicrosc Cytol* 1984;16:601-18.
 12. Prat A, Biernacki K, Wosik K, Antel JP. Glia cell influence on the human blood-brain barrier. *Glia* 2001;36:145-55.
 13. Allt G, Lawrenson JG. Pericytes: cell biology and pathology. *Cells Tissues Organs* 2001;169:1-11.
 14. Goldstein GW, Betz AL, Bowman PD. Use of isolated brain capillaries and cultured endothelial cells to study the blood-brain barrier. *Fed Proc* 1984;43:191-5.
 15. Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 1967;34:207-17.
 16. Roberts LM, Black DS, Raman C, Woodford K, Zhou M, Haggerty JE, et al. Subcellular localization of transporters along the rat blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier by in vivo biotinylation. *Neuroscience* 2008;155:423-38.
 17. Bauldin TW, Krigman RM. Differential permeability of cerebral capillary and choroid plexus to lanthanum ion. *Brain Res* 1975;99:444-8.
 18. Feria-Velasco A, Camacho-García R, Tapia-Arizmendi G. Further studies on the blood-brain barrier to low molecular weight substances. An ultrastructural cytochemical study. *Arch Invest Med (Méx)* 1980;11:95-105.
 19. Soontormalai A, Vlaming ML, Fritschy JM. Differential, strain-specific cellular and subcellular distribution of multidrug transporters in murine choroid plexus and blood-brain barrier. *Neuroscience* 2006;138:159-69.
 20. Oby E, Janigro D. The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1761-74.
 21. De Lange EC. Potential role of ABC transporters as a detoxification system at the blood-CSF barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56:1793-809.
 22. Tapia R, Meza-Ruiz G, Durán L, Drucker-Colín RR. Convulsions or flaccid paralysis induced by ruthenium red depending on the route of administration. *Brain Res* 1976;116:101-9.
 23. Arauz-Contreras J, Gómez-Plascencia J, Feria-Velasco A. Induction of flaccid paralysis followed by seizure activity by means of general administration of ruthenium red to adult rats. *Arch Invest Med (Méx)* 1982;13:271-7.
 24. Feria-Velasco A, Morales-Villagrán A, Tapia-Arizmendi G, Arauz-Contreras J, Espinosa de los Monteros A. Effects of ruthenium red intraperitoneally injected to adult rats, on the uptake and release of neurotransmitters from brain synaptosomes. *Arch Invest Med (Méx)* 1990;21:45-50.
 25. Feria-Velasco A, Espinosa de los Monteros A, Tapia-Arizmendi G, Arauz-Contreras J, Palomera A. Qualitative X-Ray spectrometric study to demonstrate ruthenium in central nervous system structures, after intraperitoneal injection of ruthenium red to adult rats. *Arch Invest Med (Méx)* 1990;21:35-44.
 26. Martínez-Palomo A, Erij D. Structure of tight junctions in epithelia with different permeability. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:4487-91.

Cerebro y emoción

Miguel Ángel Macías Islas y Adriana Aguayo Arellis

INTRODUCCIÓN

La necesidad de afrontar un mundo cambiante y casi impredecible hace necesario que cualquier sistema inteligente, con motivos múltiples y capacidades limitadas, requiera el desarrollo de emociones para sobrevivir. Esta premisa establece que el surgimiento de las emociones es resultado de la necesidad biológica de adaptación a un medio siempre cambiante y muchas veces hostil. Adaptarse es cambiar; los cambios útiles en una especie dejarán huella en los organismos que los expresan a través del surgimiento o activación de genes, que, a su vez, se transmitirán de generación en generación. Si es útil, la nueva mutación prevalecerá.

Como especie, sobrevivir es una obligación implícita. La supervivencia exige comer, beber, reproducirse, establecer límites territoriales, luchar y huir, cuidar de las crías, etc. La convivencia con otros grupos de seres vivos obliga a mantener una infinidad de sistemas de comunicación y señalización no verbales que permitan prever una llamada amigable tanto como una amenazante o potencialmente peligrosa. Nuestro cerebro, obrando la selección natural y la evolución, ha desarrollado sistemas que

permiten anticiparnos a una situación de peligro, a un predador, a una lucha por un territorio que garantiza nuestro alimento o nuestra seguridad y la de nuestras crías. Estos sistemas representan los elementos más básicos para la supervivencia.

MECANISMOS DE LA EMOCIÓN

Los organismos complejos desarrollan cerebros que presentan modelos internos flexibles. Estos modelos se fundamentan en la capacidad de tener una clara imagen de uno mismo y una nítida representación del exterior, tanto de individuos como del entorno social. Esta representación debe ser simultánea por la exigencia interactiva de ambas realidades. Así, el organismo asignará valores a eventos que suceden en esta interacción, como la evaluación del evento o la situación externa a la que se enfrenta, los cambios orgánicos en respuesta a esa situación, la modificación de la conducta del organismo y, finalmente, la representación de los cambios internos capaz de generar el sentimiento emocional o la experiencia emocional¹.

Las emociones son estados internos de los organismos superiores que regulan de manera flexible sus interacciones con el entorno y sus relaciones sociales.

Las emociones —reducidas a nivel neuronal— son un factor determinante de la supervivencia, ya que ayudan a establecer el equilibrio homeostático a través de sistemas de «recompensa y castigo» o reforzadores. Un ejemplo burdo puede ser el hecho de que un acercamiento celular a una sustancia nociva provoque daño (dolor): este se convertirá en una señal de «castigo» y se evitará el contacto futuro. En cambio, si representa una ventaja alimentaria, será interpretado como «recompensa» y se reforzará².

En el plano de los comportamientos sociales, la respuesta es más compleja y las emociones estarán asociadas a estados de culpa, celos y vergüenza, que cumplen la misma misión que los sistemas básicos, pero con respecto al entorno social. Un comportamiento antisocial o en contra de la estabilidad de la unidad social puede ocasionar culpa o vergüenza, «castigo», así como un comportamiento altruista ocasiona generalmente un reconocimiento o «recompensa»³. Se ha estudiado incluso la presencia de los llamados «genes altruistas» en los animales superiores con sociedades más desarrolladas. Esto se relaciona con la ventaja evolutiva del altruismo para una especie determinada y compite con el llamado «gen egoísta», que opera en niveles inferiores, anteponiendo siempre la autoconservación sobre la conservación colectiva. El espectro de emociones se amplía a felicidad, tristeza, miedo e ira; el rango de emociones, sin tener una línea divisoria, va desde las emociones conocidas como positivas a las negativas. Sin embargo, los reforzamientos en el aprendizaje del significado de una experiencia emocional pueden explicar las diferentes interpretaciones individuales de valor de las emociones⁴.

RELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN

Para tratar de explicar la relación entre el cerebro y los diferentes niveles de complejidad del comportamiento en las especies más desarrolladas, McLean establece que nuestro gran cerebro mamífero es, en realidad, la superposición de tres cerebros. El más antiguo e interno (cerebro reptiliano) solo desarrollará funciones automatizadas o vegetativas dependientes de las estructuras del tallo cerebral y parte del diencéfalo, que permiten montar respuestas de supervivencia básica como la agresión y la puesta en marcha de mecanismos que inducen incremento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, etc., fundamentales para emprender la lucha o la huida. El siguiente nivel (intermedio o paleocortical) representaría una frontera entre los instintos básicos y las funciones cerebrales superiores, correspondientes al nivel más alto (neocortical), de ahí el nombre de nivel o sistema límbico (fig. 7.1). El sistema límbico o circuito de Papez no representa una estructura anatómica bien definida, sino una unidad funcional en la que intervienen diversas estructuras anatómicas a las que se ha asignado históricamente la función emocional de los organismos.

Se ha demostrado que estructuras como la amígdala, la corteza frontal, el tálamo, el hipotálamo y el polo anterior del lóbulo temporal son responsables de las conductas emocionales en animales y en humanos.

AMÍGDALA

La capacidad de montar una respuesta congruente a un depredador depende de la maduración de la amígdala. Shalin ha demostrado que existen tres etapas de montaje de una respuesta de agresión en primates contra predadores⁵.

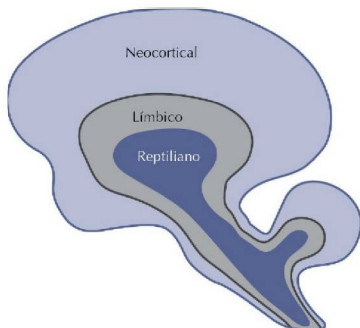


FIGURA 7.1 Modelo de Paul McLean. Se expresa la superposición de tres cerebros, de acuerdo con la evolución de las especies.

La primera etapa caracteriza a la cría cuando se encuentra separada de la madre. En esta etapa, la cría se delata al emitir llamadas filiales (*cooing response*) y es fácil presa de depredadores. La población neuronal de la amígdala en esta etapa es prácticamente nula. En compensación biológica, la madre no se aparta prácticamente nunca de la cría. En una segunda etapa, la amígdala ha madurado y se ha poblado con un número relativamente grande de neuronas. Aquí, la respuesta ante un depredador se caracterizará por una conducta de congelamiento (*freezing*) y evitación de la mirada que permitirán a la cría disminuir la posibilidad de ser vista. Sin embargo, ya puede permanecer separada de la madre o del clan durante periodos de tiempo considerables. La tercera etapa se caracteriza por una maduración y población total de la amígdala y por la total capacidad de ofrecer no solo una respuesta de huida, sino una actitud de amenaza y lucha ante un depredador (*barking response*).

La enfermedad de Urbach-Wiethe (calcificación bilateral de las amígdalas) se caracteriza por la pérdida de la respuesta a señales biológica y socialmente peligrosas. Quienes la padecen se muestran siempre

afables y confiados, y son incapaces de reconocer caras y posturas amenazantes cuando se les presentan fotografías de individuos y situaciones potencialmente peligrosas (fig. 7.2).

TÁLAMO E HIPOTÁLAMO

Se ha observado que, en la dinámica de la neurobiología del miedo y la agresión, la amígdala desempeña una función de primer orden. Sin embargo, estructuras como el tálamo y el hipotálamo juegan un papel de amplificación y transducción de las señales de peligro que facilitan respuestas preconcientes rápidas ante un peligro potencial. La ventaja de establecer una respuesta de miedo, aun antes de un análisis consciente de la realidad, es la de «responder ya» ante la posibilidad. El costo de esperar un análisis más detallado puede poner en riesgo la vida del organismo.

Si caminas por un sendero y de pronto ves la figura de una serpiente, responderás corporalmente con *freezing* sin tener certeza de que la serpiente esté viva o muerta. Esta «anticipación» garantiza una respuesta inmediata y que sigas vivo. Los estados

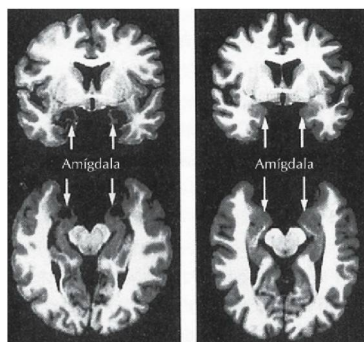


FIGURA 7.2 Calcificación de las amígdalas en la enfermedad de Urbach-Wiethe. Las imágenes de la izquierda presentan las amígdalas calcificadas (señal hipointensa). Las de la derecha corresponden a amígdalas normales. (Kalin NH. *Neurobiology of fear. Sci Am* 1993; 268(5): 94-101).

de anticipación continua en las sociedades urbanas actuales requieren una competencia por espacios, desplazamiento y recursos de todo tipo; se relacionan con una activación casi permanente de estos sistemas y una exagerada prevalencia de estados de ansiedad.

El conocimiento de la interacción de diversos neurotransmisores en este sistema permite manejar los trastornos de ansiedad por manipulación farmacológica potenciando la actividad de neuronas «gabaérgicas» productoras de ácido gammaaminobutírico (GABA), que es un neurotransmisor inhibitorio que disminuye la tasa de disparo neuronal en la amígdala y, por lo tanto, reduce la expresión de miedo y ansiedad.

Los síntomas de la ansiedad y/o el miedo se explican por la relación funcional estrecha del hipotálamo con los sistemas efectores autonómicos o vegetativos. La resequedad de boca y mucosas, el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, el incremento del tono muscular, la palidez de la piel resultante de la redirección del flujo de sangre hacia los músculos

y órganos internos, e incluso la pérdida de control de esfínteres se relacionan con una descarga adrenérgica masiva dependiente del sistema nervioso autónomo (división simpática).

En resumen, ante la percepción de un potencial depredador o estímulo emocional, nuestros sistemas perceptivos se agilizan y montan respuestas que van desde el congelamiento hasta la lucha o la huida. Deben ser organizadas rápidamente —sacrificando el análisis detallado— y activar mecanismos que preparan energéticamente al organismo (descargas adrenérgicas). La cotidianidad de estímulos potencialmente peligrosos o de competencia puede generar estados de «anticipación» constante que se reconocen como manifestaciones de ansiedad (ira, agresión, depresión, hipertensión, taquicardia, tensión muscular, dolor de cabeza y cuello, trastornos del sueño, fatiga, lumbago, etc.), que pueden persistir al crearse un círculo vicioso en el cual no sea ya necesaria la presencia del estímulo (fig. 7.3)⁶⁻⁸.

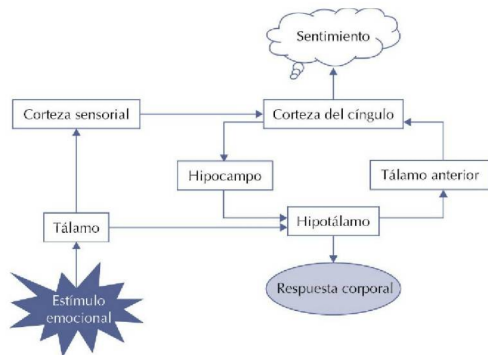


FIGURA 7.3 Circuito que muestra las diversas estructuras del sistema límbico y su relación funcional entre estímulo-respuesta corporal y formación del sentimiento.

HIPOCAMPO

Si bien el hipocampo se relaciona primordialmente con funciones de memoria, es fundamental para conservar el recuerdo de experiencias de riesgo que sirven como precedente para montar una respuesta de defensa de lucha o de huida. Las relaciones de las experiencias se dan dentro de un contexto espacio-tiempo que permite establecer respuestas sumamente flexibles, dependiendo del contexto en que se presenten. En los casos en que ambos hipocampos son gravemente dañados, el individuo es incapaz de retener material nuevo, por lo que su memoria no le permite guardar experiencias a partir de las cuales hacer una selección de respuesta. Así, se pierde la posibilidad de reconocer un evento de peligro con base en una experiencia previa, lo que crea una severa desventaja evolutiva y de preservación⁹⁻¹⁰.

CORTEZA CEREBRAL

Diversas zonas corticales participan en las emociones. La corteza entorrinal está relacionada con la olfacción; la corteza anterior

y la región septal del cíngulo lo están con la producción del orgasmo; extensas zonas de los polos anteriores de los lóbulos temporales y de la región prefrontal ventromedial se relacionan con la generación del impulso vital o estados de ánimo y expresión de conductas sexuales, además del control del reconocimiento visual y la expresión facial. Estas estructuras tienen una participación fundamental en la expresión de toda la gama de estados emocionales y son responsables de la expresión motora postural verbal o mímica de las mismas.

La participación de estas áreas en la conducta y la expresión emocional derivan del estudio de casos de lesiones cerebrales, desde el clásico caso de Phineas Gage y el paciente H. M. hasta los raros casos de enfermedad de Urbach-Wiethe y Klüver-Bucy. En esta última, los individuos afectados presentan hipersexualidad, agnosia visual con compulsión oral, docilidad excesiva e incluso modificaciones en la preferencia sexual. Las lesiones de la región prefrontal ventromedial provocan síndromes caracterizados por abulia,

adinamia, desinhibición sexual, puerilidad, lenguaje prosaico, superficialidad en el juicio y, en algunos casos, conductas autoagresivas con suicidio¹¹⁻¹³.

CONCLUSIÓN

Las emociones —como representaciones físicas— dependen de la activación de diversos sistemas relacionados. Destacan el sistema nervioso central y el autónomo, así como el sistema endocrino. La explosión de neurotransmisores inducida por miríadas de neuronas organizadas en redes armónicamente sincronizadas en respuesta a los estímulos internos y externos es finalmente la unidad funcional de las emociones, un arco reflejo multisináptico e intersistema, desarrollado para la comunicación y la señalización previa al nacimiento del lenguaje. La expresión corporal y facial es nada más que el «teatro» en que se exhiben las distintas emociones. Toda acción inteligente está matizada por la emoción. El reconocimiento del significado de la emoción y la conciencia de la experiencia emocional se transforman en lo que llamamos «sentimiento»¹⁴⁻¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Damasio A. *Descartes' error*. New York: Quill; 2000.
- Krech D. *Cerebro y conducta*. Barcelona: Salvat; 1973.
- Maier R. *Comportamiento animal. Un enfoque evolutivo y ecológico*. Madrid: McGraw Hill; 2001.
- Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, McGuffin P. *Genética de la conducta*. Barcelona: Ariel Ciencia; 2002.
- Shalin J. *The scientific American book of the brain*. New York: The Lyon Press; 1999.
- Calhoun Ch, Solomon RC. *¿Qué es una emoción?* México: Fondo de Cultura Económica; 1996.
- Cullinan J, Fink A. *The amygdale in brain function*. New York: The New York Academy of Sciences; 2003.
- Schulkin J. *The neuroendocrine regulation of Behavior*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
- De la Fuente R, Álvarez FJ. *Biología de la mente*. México: Fondo de Cultura Económica; 1998.
- Klopfer PH. *Introducción al comportamiento animal*. México: Breviarios Fondo de Cultura Económica; 1976.
- Sanjuán J. *Evolución cerebral y psicopatología*. Madrid: Triacastela; 2000.
- Ostrosky-Solis F. *Mentes asesinas. La violencia en tu cerebro*. México: Quo Libros; 2008.
- Le Doux. *Synaptic self (How our brain become who we are)*. New York: Penguin Books; 2003.
- Searle JR. *El misterio de la conciencia*. Barcelona: Paidós Studio; 2000.
- Solms M, Turnbull O. *El cerebro y el mundo interior*. México: Fondo de Cultura Económica; 2003.
- Crick F. *The astonishing hypothesis*. New York: Touchstone; 1994.

Cerebro y cognición

Miguel Ángel Macías Islas y Brenda Viridiana Rábago Barajas

RELACIÓN ENTRE EL CEREBRO Y LA COGNICIÓN

El cerebro es uno de los centros nerviosos constitutivos del encéfalo, existe en todos los vertebrados, y se sitúa en la parte anterior y superior de la cavidad craneal¹. Su peso promedio es de 1,5 kg, se compone más o menos de 100.000 millones de neuronas que se comunican entre sí por axones y aloja en su interior cerca de un billón de conexiones con la única finalidad de controlar todas las actividades del cuerpo humano, desde impulsar los latidos del corazón hasta ser el responsable de la cognición.

Por su parte, la psicología cognitiva define la cognición como el estudio de procesos mentales entre los que se encuentran la percepción, la memoria-aprendizaje, la atención, la inteligencia, el pensamiento y el lenguaje, entre otros. La psicología cognitiva tiene como objetivo primario comprender cómo se desarrollan dichos procesos en el ser humano, para lo cual divide su estudio en una línea dura, o metáfora computacional, y una línea blanda, que parte del supuesto de que el conocimiento humano es un proceso de constante construcción². En este sentido, son tres los enfoques con los cuales se puede estudiar la cognición: piagetiano,

psicométrico y modelo de procesamiento de la información.

En el primer enfoque se hace un análisis de la cognición mediante el análisis cualitativo de la evolución del pensamiento. Este enfoque se basa en la teoría del desarrollo cognitivo según Piaget, que surgió de la observación que realizó en niños de la misma edad al ver cómo tendían a cometer errores similares en una misma situación. Esto lo llevó a formular la existencia de una secuencia en la evolución del pensamiento y estableció lo que hoy se conoce como periodos del desarrollo cognitivo según Piaget.

- Periodo sensoriomotor.
- Periodo preoperacional.
- Periodo de operaciones concretas.
- Periodo de operaciones formales.

El enfoque psicométrico de la cognición mide de forma cuantitativa la inteligencia de una persona conforme va madurando. En el modelo de procesamiento de la información se parte de la idea de que el hombre es un procesador de información y, por lo tanto, la mente humana se asemeja al funcionamiento de una computadora³.

A finales del siglo XVIII, un médico de nombre Franz Joseph Gall supuso que las

capacidades mentales de un individuo, sus características psicológicas y su personalidad se relacionaban con la forma de su cerebro, que se podía reconocer a partir de protuberancias y huecos del cráneo. De estas ideas surgió la frenología; aunque en su tiempo tuvo un gran auge, hoy en día es considerada una pseudociencia⁴.

En 1836, el médico francés Marc Dax presentó su trabajo en la reunión de la Sociedad Médica de Montpellier acerca de la relación del hemisferio izquierdo y el lenguaje⁵.

Marie-Jean Pierre (1794-1867), médico y biólogo francés considerado uno de los fundadores de la neurobiología experimental, expuso sus ideas acerca de la imposibilidad de localizar con precisión las áreas del cerebro responsables de alguna función en especial, y explicaba cómo diferentes estructuras cerebrales interactuaban entre sí para crear sistemas funcionales⁶.

A mediados del siglo XIX, Pierre-Paul Broca, médico anatomista y antropólogo francés, después de realizar estudios cerebrales *post mortem* de pacientes afásicos, encontró que en todos ellos había una lesión en el hemisferio izquierdo, exactamente en la corteza prefrontal inferior o «área de Broca»⁷.

Carl Wernicke, especialista en neurología y psiquiatría, describió en 1874 un síndrome caracterizado por alteraciones en la comprensión del lenguaje en pacientes con lesiones en el tercio posterior de la circunvolución temporal del hemisferio izquierdo⁸.

El médico inglés John Hughlings Jackson, detractor de las aportaciones de Broca y Wernicke, negó la posibilidad de encontrar la localización cerebral del lenguaje, al considerar que la complejidad de este va más allá de una estructura cerebral⁹.

En 1963, Luria, con sus trabajos realizados a combatientes rusos, ofreció un

completo modelo teórico acerca de la organización cerebral¹⁰.

Hoy en día, los estudios de imagen cerebral permiten diseñar con mayor precisión esquemas acerca de la relación que existe entre el cerebro y la cognición^{11,12}.

MEMORIA Y APRENDIZAJE

Para hablar del cerebro y su relación con la memoria, uno de los casos más famosos es el del paciente H. M., quien a la edad de 20 años fue sometido a una cirugía para tratar sus problemas epilépticos. Durante la intervención le fueron retiradas estructuras bilaterales del lóbulo temporal medio, la amígdala, buena parte del hipocampo y la corteza medial circundante. La consecuencia fue que los recuerdos anteriores a la operación quedaron intactos, pero todo lo vivido desde entonces no se registraba en su cerebro (amnesia anterógrada). Este caso, ocurrido a finales de los años cincuenta, sugiere la existencia de dos tipos de memoria: una de corto plazo y otra de largo plazo, además del papel que desempeñan estas zonas del cerebro en la memoria a largo plazo¹³.

En 1986, Baddeley sostenía que la memoria es lo que nos permite organizar experiencias pasadas y hacerlas accesibles cuando las necesitamos¹⁴. Tradicionalmente dividida para su estudio en fases, tipos y etapas o sistemas (tabla 8.1), la memoria es considerada como una de las funciones cognitivas más importantes en la vida diaria del humano, ya que en ella se reflejan sus experiencias pasadas. La memoria le permite su adaptación momento a momento a las situaciones presentes y sirve como una guía para el futuro¹⁵.

El aprendizaje, por su parte, es definido como una capacidad que, en mayor o menor medida, es poseída por todas las especies animales y constituye un

TABLA 8.1 Fases, tipos y etapas de la memoria

| Funcionamiento básico (fases) | | |
|-------------------------------|---|---|
| Registro o codificación | Almacenamiento | Recuperación |
| Tipos de memoria | Divisiones | Etapas o sistemas |
| Corto plazo | Memoria sensorial | Ícónica Ecoica |
| | Memoria de trabajo | |
| Largo plazo | Memoria explícita o memoria declarativa | Semántico Episódico |
| | | Memoria implícita o memoria procedimental |

Tomado de Morgado I. The psychobiology of learning and memory: fundamentals and recent advances. Rev Neurol 2005; 40(5): 289-97.

mecanismo fundamental en el proceso de adaptación al medio ambiente¹⁶. Memoria y aprendizaje son dos procesos cognitivos que no pueden ir separados, ya que los dos originan cambios adaptativos en la conducta del ser humano.

El registro, el almacenamiento y la recuperación forman parte del funcionamiento básico de la memoria. La primera fase, también llamada de codificación, depende, en gran medida, de la atención y la concentración, así como de lo significativo que resulten las experiencias vividas. En esta etapa, los sentidos juegan un papel primordial, ya que la información se codifica por medio de sonidos, experiencias, acontecimientos, imágenes y sensaciones, entre otros. Su objetivo es preparar la información para que se almacene. El almacenamiento es un proceso que se caracteriza

por retener la información en la memoria; es la fase necesaria para, tiempo después, poder recuperar la información y llegar al aprendizaje. En él los datos se ordenan en el cerebro según las capacidades intelectuales de cada individuo. La última fase es la recuperación. Cuando la información se registra y es bien almacenada, resulta más fácil acceder a ella. En esta fase pueden obtenerse dos resultados: la información almacenada se recupera o, por el contrario, se olvida.

MEMORIA A CORTO PLAZO

En el año 1956, Miller publicó *The magic number seven plus or minus two. Some limits in our capacity for processing information*, en el que sustenta que, independientemente de la cantidad de estímulos

iniciales y de la variedad de los mismos, una persona tiende a recordar más o menos siete elementos¹⁷. La memoria a corto plazo, también denominada operativa, es un sistema con la capacidad de almacenar una cantidad limitada de información durante un periodo corto de tiempo, que se compone de la memoria sensorial (icónica, ecoica) y la memoria de trabajo.

La memoria sensorial se refiere a aquella que recibe un individuo a través de sus sentidos, y se caracteriza por tener una duración de pocos segundos, pero una gran capacidad de procesamiento. Se subdivide en icónica y ecoica. La primera es el registro de la información que se obtiene por medio de la vista y la segunda se refiere al registro de la información por medio de la audición.

La memoria de trabajo se caracteriza por ser un almacén temporal, cambiante y manipulativo de información. Está compuesta por los componentes «ejecutivo central, visual espacial y fonológico». El componente ejecutivo central se encarga de seleccionar y planificar las estrategias que se ejecutarán, tiene una capacidad limitada y sirve como conector entre los diferentes sistemas de memoria y la memoria a largo plazo. Por su parte, el componente visual espacial almacena y manipula todo lo concerniente a material visuoespacial. Por último, el componente fonológico almacena y manipula todo lo relacionado con el lenguaje¹⁸.

MEMORIA A LARGO PLAZO

Es un sistema capaz de almacenar durante años o durante toda la vida grandes cantidades de información, cuyos límites aún no quedan bien definidos. Se divide en memoria explícita y memoria implícita. La primera es un almacén para hechos y eventos, lo que configura respectivamente

las memorias semántica y episódica. Su particularidad es que es fácil de expresar de forma verbal y escrita; de ahí que se identifique también con el nombre de memoria declarativa. Su expresión es consciente, se adquiere en uno o en pocos ensayos, y es cambiante y flexible¹⁹. Por su parte, la memoria implícita, localizada en estructuras subcorticales como el caudado y el putamen, es para Reber el proceso mediante el cual se adquiere la información compleja y abstracta en cualquier lugar y que no depende de la conciencia. Este sistema de memoria permite al individuo realizar hábitos de tipo cognitivo y motor. Se trata de una memoria de adquisición gradual, automática, con la capacidad de perfeccionarse con la práctica y, sobre todo, difícil de verbalizar²⁰.

BASES NEURONALES DE LA MEMORIA

Varias son las zonas del cerebro que están relacionadas con el funcionamiento de la memoria. Entre ellas destacan el lóbulo temporal, la corteza frontal, el hipocampo, la amígdala, el tálamo, el hipotálamo y el cerebelo^{21,22}.

El lóbulo temporal, por su parte, dispone de diferentes almacenes de memoria localizados en varias zonas del neocórtex. Llegado el momento, y como resultado del proceso de consolidación, esos almacenes de memoria son capaces de mantenerse y permitir así el proceso de recuperación de la información; es decir, el papel del lóbulo temporal es el de «almacenar la información». A grandes rasgos, el lóbulo temporal izquierdo almacena la información verbal, como palabras, historias y números, entre otros, mientras que en el lado derecho se almacena toda aquella información no verbal, información visual y espacial, como la capacidad de reconocer un rostro. Lesiones del lóbulo temporal

medial provocan amnesia (comúnmente denominada amnesia del lóbulo temporal medial). Lesiones del lóbulo temporal izquierdo pueden provocar deterioro en el almacenamiento de información verbal; por su parte, lesiones en el lado derecho suelen ocasionar deficiencias en el procesamiento de la información no verbal²³.

El hipocampo, situado en la superficie media del lóbulo temporal, fue llamado así por el anatomista Giulio Cesare Aranzio, debido a la semejanza que tiene en su forma con la de un caballito de mar. Esta zona del cerebro recibe información del córtex y envía señales neuronales al hipotálamo y el área septal a través del *fórnix*. El hipocampo, la amígdala y las áreas corticales adyacentes se encargan de almacenar y recuperar la información hasta que esta se encuentra totalmente consolidada, además de estar implicados en el proceso de aprendizaje, la memoria espacial, la memoria producida por un estado de activación emocional y la orientación^{24,25}.

Daños en esta zona, al igual que en el lóbulo temporal medial, pueden originar amnesia anterógrada; el individuo que la padece es incapaz de llevar a la memoria de largo plazo los sucesos ocurridos posteriores a una lesión cerebral. Las lesiones de este tipo suelen afectar al recuerdo de hechos específicos, pero no interfieren con el aprendizaje de nuevas habilidades (p. ej., aprender a andar en bicicleta). Por último, en el proceso de envejecimiento, el hipocampo está fuertemente relacionado con la enfermedad de Alzheimer²⁶.

Localizada delante del surco central, la corteza frontal constituye alrededor del 30% de la masa cortical. Es la región cerebral de desarrollo filogenético y ontogenético más reciente²⁷. Se divide en tres grandes áreas (corteza motora, premotora y prefrontal), y es una zona clave para el desarrollo de la personalidad, la conducta, la

memoria de trabajo, la memoria de fuente y la memoria para el orden temporal, así como para funciones cognitivas superiores²⁸.

Lesiones en este lóbulo presentan características diferentes con respecto a alteraciones de memoria en el lóbulo temporal o el diencéfalo. Cuando esta zona se lesiona, suelen aparecer alteraciones en la memoria de corto plazo, la memoria de trabajo, el recuerdo libre, la amnesia de la fuente, la amnesia contextual o de atribución, la memoria de orden temporal y los juicios de frecuencia²⁹⁻³¹.

Principalmente formado por sustancia gris, el tálamo se sitúa en el centro del cerebro y actúa como una estación de relevo sensorial. El hipotálamo es una glándula endocrina situada por debajo del tálamo. Estas dos estructuras conforman el diencéfalo y reciben información del hipocampo y la amígdala. Su funcionamiento se relaciona con el proceso de consolidación de la información, la organización temporal de la memoria y la memoria de trabajo. Una lesión en esta zona también puede provocar amnesia anterógrada³².

Por último, más allá de su relación con las funciones de control de movimiento, son varios ya los estudios que marcan la relación del cerebelo con la cognición. En 1997, Fiez discutió acerca del papel que juega el cerebelo en la memoria operativa. Desmond —en ese mismo año— lo relacionó con la memoria de trabajo y Kim (en 1999) hablaba de su importancia para la memoria no verbal³³⁻³⁵.

PERCEPCIÓN

La percepción es un proceso superior cuya función principal es la de interpretar los estímulos externos de forma subjetiva. Dicha interpretación parte de una previa interacción sensorial con el estímulo y la interiorización de la información recién adquirida. Su

objetivo es establecer categorías de los estímulos y posteriormente hacer uso de esa información al enfrentarse nuevamente al estímulo. En el caso particular de la percepción, la impresión de la información recibida se enlaza con un factor de subjetividad emocional basado en las experiencias previas del sujeto; por ello, el significado de un mismo objeto puede variar de un individuo a otro.

En la interacción con el estímulo, la información entra de forma sensorial, pero la percepción tiene origen en el sistema nervioso central. El estímulo penetra en nuestro sistema y es captado a través de receptores específicos que se encuentran situados en los órganos sensitivos. Estos receptores envían el impulso hacia el área cortical, que se encarga de procesar la información. Para cada sentido hay un receptor especializado³⁶ (tabla 8.2).

Una vez estimulado el órgano sensorial, la información es enviada a su respectiva área de proyección cortical, donde se inicia el procesamiento de la información.

Según el modelo de procesamiento cortical jerárquico-secuencial de Luria (1970), la información del estímulo sensitivo llega al *área de asociación sensorial* o de proyección cortical ubicada en los lóbulos temporal, occipital y/o parietal, los cuales, a la vez, se subdividen en tres zonas para su procesamiento: áreas sensoriales primarias, secundaria y terciaria.

Las *áreas sensoriales primarias* de los lóbulos occipital, temporal y parietal tienen como función la recepción de información por medio de imágenes, sonidos o sensaciones cutáneas; una vez captado el estímulo, la información es enviada al *área de asociación sensorial secundaria*, en la que se establece una relación conceptual de la información nueva con los conocimientos previamente adquiridos; por último, la información pasa al *área de asociación sensorial terciaria*, que implica una conexión entre los tres lóbulos anteriormente mencionados y permite establecer una representación multimodal, es decir,

TABLA 8.2 Receptores especializados para los sentidos

| Sentido | Receptor | Área de proyección cortical | Medición |
|---------|--|---|------------------------------------|
| Vista | Conos y bastones de la retina | Lóbulo occipital | Tono, brillantez, saturación |
| Oído | Células pilosas en el caracol del oído interno | Lóbulo temporal | Sonido y fuerza del sonido. Timbre |
| Olfato | Células pilosas en el epitelio olfatorio nasal | No hay. El nervio olfatorio termina en centros inferiores | No tiene dimensiones simples |
| Gusto | Células pilosas en las papilas gustativas de la lengua | Lóbulo parietal | Dulce, salado, amargo y ácido |
| Tacto | Terminaciones nerviosas de la piel | Lóbulo parietal | Presión, temperatura y dolor |

Tomado de Kolb B, Whishaw IQ. An introduction to Brain and Behavior, 4th ed. Worth Publishers; 2013.

la información se establece, se codifica con base en la asociación de estímulos previamente almacenados y se relaciona automáticamente con el estímulo entrante³⁷.

Las redes de conexión neuronal de las áreas de asociación sensorial son establecidas con base en la experiencia y tienen como objetivo dar un significado a las cosas y formar categorías para poder hacer uso de ese conocimiento cuando se necesite.

A partir del último enlace entre el área sensorial secundaria y terciaria, la información asociada es enviada al lóbulo frontal, específicamente a la zona frontal dorsolateral, que también es subdividida en motor primario, secundario y terciario. La primera zona a la que llega la información es la terciaria, que tiene la función de planificación y control ejecutivo. Después, es enviada a la secundaria, que organiza el control y las secuencias motoras. Por último, en la primaria se prepara y ejecuta la respuesta final²⁶.

ATENCIÓN

Para William James, «la atención no es solamente la capacidad mental para captar la mirada en uno o varios aspectos de la realidad y prescindir de los restantes, es el tomar posesión por parte de la mente, de forma clara y vívida, uno de entre los que parecen simultáneamente varios posibles objetos del pensamiento. Su esencia está constituida por focalización, concentración y conciencia. Atención significa dejar ciertas cosas para tratar efectivamente otras». Es un estado cerebral resultante de una red de conexiones corticales y subcorticales que prepara y actúa como proceso central, para comprender el modo en que el organismo selecciona aquella información que es relevante³⁸.

Para Mesulam, el sistema reticular activador, el tálamo, el sistema límbico, los ganglios de la base, la corteza parietal

posterior y la corteza prefrontal son la base de la atención; para este autor, el proceso atencional está formado por percepción, motricidad y motivación. La orientación, la exploración y la concentración serán los aspectos que definen la integridad de la atención, mientras que factores como distractibilidad, imperistencia, negligencia y confusión reflejan las deficiencias de este proceso^{39,40}.

En 1971, Posner y Boies distinguieron tres componentes funcionales de la atención: los mecanismos de alerta, de selección y de procesamiento con capacidad limitada.

La disposición general del organismo para procesar la información entrante corresponde al mecanismo de alerta. El segundo mecanismo funciona como filtro para seleccionar información. Cuando se habla de un mecanismo de procesamiento con capacidad limitada, se debe a las diferentes entradas sensoriales del organismo y a la dificultad que puede existir para procesar de forma simultánea la información⁴¹.

En la actualidad existen varios modelos teóricos que explican los componentes de la atención. Sohlberg y Mateer proponen una taxonomía útil que diferencia cinco componentes de la atención: la atención focal, que es la capacidad para mantenerse centrado en una actividad; la atención selectiva o capacidad para seleccionar, de entre varias posibles, la información relevante que se va a procesar o el esquema de acción apropiado; la atención sostenida, que es la capacidad de mantener el estado de selectividad atencional durante un periodo prolongado en la realización de una tarea; la atención alternante, que es la flexibilidad mental, y la atención dividida, que es la capacidad para responder a dos tareas simultáneamente⁴².

Con independencia del modelo teórico elegido, los componentes de la atención son regulados por tres sistemas entrelazados⁴³:

- Sistema de alerta o *arousal*.
- Sistema atencional posterior o atención posterior.
- Sistema atencional anterior o atención anterior.

El primer sistema es la base de la conciencia, la intensidad o el grado de alerta, y corresponde a la atención más básica o primaria. Su funcionamiento depende del sistema reticular activador, el tálamo, el sistema límbico, los ganglios basales y la corteza frontal. El sistema de atención posterior es la atención de orientación a los estímulos y se localiza en la corteza parietal posterior, la pulvinar lateral y el colículo superior. Por último, el sistema de atención anterior se localiza en el cíngulo anterior, los prefrontales laterales, el caudado, el orbitofrontal y el sistema frontal superior, y es el encargado de analizar los datos y preparar las respuestas.

Los trastornos de atención figuran entre los problemas que se presentan con mayor frecuencia, ya sea de manera evolutiva o como resultado de una lesión cerebral. Destacan el déficit de atención con o sin hiperactividad y la hemicnegligencia.

INTELIGENCIA

La inteligencia se suele definir como la capacidad de elegir, entre varias posibles, la opción más acertada en la resolución de un problema. Además, está relacionada con lo bien o mal que le pueda ir a una persona en su vida.

Históricamente, la base biológica de la inteligencia ha sido situada en el lóbulo frontal, dado que en esa área se localiza la mayor activación neuronal en el momento de realizar los actos y pensamientos más complejos, sistematizados y abstractos, como la planificación, la solución de problemas, la espontaneidad, el juicio, la iniciación y el comportamiento, entre muchos otros.

En un artículo muy reciente titulado «Distributed neural system for general intelligence revealed by lesion mapping», los autores Gläscher, Rudrauf, Colom, Paul, Tranel y Damasio, entre otros, encontraron que las conexiones que existen entre los lóbulos frontal y parietal del cerebro humano son las encargadas de determinar el grado de inteligencia de una persona⁴⁴.

El lóbulo frontal, particularmente la zona prefrontal, es el área evolutivamente más desarrollada en el hombre. La mayor cantidad de volumen cortical y sus variadas conexiones con los demás lóbulos le permiten llevar a cabo procesos que a las demás especies les sería imposible, como, por ejemplo, el lenguaje expresivo, la memoria, la atención, el cálculo, el comportamiento racional, la motivación y, principalmente, las funciones ejecutivas⁴⁵.

El patólogo Thomas S. Harvey diseccionó el cerebro de Einstein en 1950. En 1985 publicó sus resultados y concluyó que su cerebro tiene un mayor número de células gliales y, por ende, una mayor facilidad de comunicación neuronal, lo que daría una explicación a su gran capacidad cognitiva. Investigaciones en años posteriores confirmaron esta facilidad de conducción neural en el cerebro de Einstein con los descubrimientos de que el peso total de masa cerebral es 170 g menor que el de un hombre promedio, pero su densidad neuronal es mucho más vasta que la de los demás, lo que permite la rápida y fácil conducción de información. Además, su región parietal inferior, zona implicada en el razonamiento matemático y la capacidad cognitiva visual-espacial, era un 15% más ancha que el promedio y carecía de una cisura situada en esa misma área. Con lo anterior, podemos concluir que la inteligencia radica tanto en la cantidad de conexiones neuronales en toda la extensión cortical como en el desarrollo de áreas cerebrales implicadas en cierta función.

Las lesiones o afecciones en el lóbulo frontal provocan el síndrome frontal, que tiene como característica principal la desconexión neuronal con las demás áreas cerebrales (cortical y subcortical). Puede llegar a tener graves consecuencias, dependiendo de la calidad de la lesión o de la atrofia. Las principales causas de este síndrome van desde el traumatismo craneoencefálico y enfermedades cerebrovasculares hasta tumores y enfermedades degenerativas y desmielinizantes. La sintomatología o las repercusiones producto del síndrome frontal pueden ser dificultad o imposibilidad de llevar a cabo los procesos de atención, memoria y capacidad de cálculo. También pueden conllevar trastornos del movimiento y/o del comportamiento, o incluso repercutir en la pérdida de sus funciones ejecutivas, lo que delimitaría extensamente la realización de tareas particularmente complejas, tanto en la fase de planificación como en las de búsqueda de solución, ejecución y seguimiento, y, por tanto, repercutir en el proceso de la inteligencia, su autonomía y su raciocinio.

PENSAMIENTO Y LENGUAJE

El pensamiento es una actividad mental, la capacidad de anticiparse a la conducta aún no realizada. Para Vigotsky, el lenguaje se encuentra ligado de forma particular al pensamiento, es decir, el pensamiento es «verbal»; para este autor, el pensamiento es lingüístico por naturaleza y el lenguaje es un instrumento del pensamiento⁴⁶.

El lenguaje es un proceso psíquico, la abstracción de la realidad a palabras, un medio regulador del comportamiento y un sistema de comunicación utilizado para intercambiar pensamientos, influir y ser objeto de influencia. Para ello se vale de la lengua, que utiliza un sistema de códigos verbales o vocabulario que obedece a leyes

gramaticales y fonéticas; la lengua es el producto del consenso social a lo largo de los tiempos para el uso de la comunicación, mientras que el habla es la manifestación individual del lenguaje mediante sonidos emitidos gracias a un proceso armónico, conjunto de sistemas orgánicos, fisiológicos y funcionales. A través del proceso filogenético se crearon condiciones orgánicas y funcionales para la formación y el desarrollo del lenguaje, a la vez que, por el proceso ontogenético, surge la lengua, al ser algo adquirido a partir de un proceso social⁴⁷.

LENGUAJE Y CEREBRO

«Si examinas a un hombre que tiene una herida en la sien y le perfora el hueso (...) si tocas la herida y el hombre se estremece excesivamente; si lo interrogas sobre su enfermedad y no te habla y copiosas lágrimas caen de sus ojos (...) esta es una afección que no debes tratar».

Papiro quirúrgico de Edwin Smith

El lenguaje es considerado un proceso psicológico superior sumamente complejo, donde intervienen múltiples zonas cerebrales corticales y subcorticales (tabla 8.3).

Los primeros intentos por encontrar la localización del lenguaje en el cerebro fueron realizados por Paul Broca en 1865, cuando presentó el caso de Leborgne, mejor conocido como el paciente «Tan». Dicho paciente sufría fuertes ataques epilépticos; tras un tiempo de evolución comenzó a presentar una discapacidad en el lenguaje que se caracterizaba por tener una comprensión al parecer preservada, mientras que su lenguaje se limitaba a la expresión de la sílaba «Tan». Tras la muerte del paciente se descubrió que tenía una lesión en la parte posterior e inferior del lóbulo frontal izquierdo o tercera circunvolución del lóbulo frontal, ahora

TABLA 8.3 Zonas corticales y subcorticales del lenguaje

| Lenguaje cortical | | | |
|---|--|--------------------------------|---|
| | Divisiones | Áreas de Brodmann relacionadas | Función |
| Área sensorial | | | |
| Integración y formulación del lenguaje interno | Auditiva primaria | 41 | Recepción del estímulo señal |
| | Auditiva secundaria | 42 y 22 | Reconocimiento de sonidos |
| | Auditiva terciaria | 21 | Interpretación final del sonido |
| | Circunvolución del pliegue curvo o angular | 39 | Asociación de imágenes visuales y auditivas |
| | Formulación del lenguaje de Nielsen | 37, 21 y 22 | Formulación del lenguaje |
| | Visual primaria | 17 | Recepción |
| | Visual secundaria | 18 | Reconocimiento |
| | Visual terciaria | 19 | Interpretación |
| Área motora del lenguaje | | | |
| Integración y formulación del lenguaje externo | Motora primaria | 4 | Articulación motora |
| | Cinética premotora | 17 | Motora cognitiva |
| | Opérculo frontal | 44, 45 y 47 | Planificación |
| | Broca-corteza asociativa motora | 42 | Iniciación del habla y del lenguaje |
| | Prefrontal o asociativa | 10, 24, 32 y 46 | Elaboración y producción |
| Lenguaje subcortical | | | |
| Áreas subcorticales del lenguaje | | | |
| | Ganglios de la base | | Coordinación |
| | Cerebelo | | Posición y sinestesia |
| Tomado de Etchepareborda MC. Rev Neurol 2005; 40(Suppl. 1): S103-6. | | | |

conocida como área de Broca. En 1873, Wernicke, al estudiar un paciente que había sufrido un accidente cerebrovascular, encontró que este, aunque podía escuchar perfectamente, parecía incapaz

de entender lo que se le decía. Mediante el examen *post mortem*, Wernicke descubrió una lesión ubicada en la parte posterior de la primera circunvolución temporal izquierda a la que le atribuyó la capacidad

de comprensión del lenguaje. Aunque en un principio, y debido a la época, estos trabajos no fueron bien recibidos, hoy en día se consideran aportaciones trascendentales en la historia del estudio de la relación cerebro-lenguaje.

El estudio del lenguaje tiene una doble vertiente, la expresiva y la comprensiva; mientras que la primera es la capacidad de evocar las palabras, luego ordenarlas en oraciones de manera lógica y coherente, dándoles una intención para poder manifestar ideas, la segunda es la capacidad de ordenar y decodificar los estímulos auditivos.

En la constitución del lenguaje y su expresión se reconocen tres componentes esenciales: fonológico, léxico-semántico y gramatical. Recientemente se ha dado importancia a un cuarto componente, el pragmático. Estos permiten conocer la manera en que opera internamente el lenguaje:

- **Componente fonético-fonológico.** Incluye el conjunto de sonidos de cada lengua o fonemas y sus combinaciones para la formación de palabras.

- **Componente léxico-semántico.** Hace referencia al vocabulario, su uso y sus significados.
- **Componente gramatical.** Incluye la morfología y la sintaxis, que son las leyes que rigen la forma y el orden de las palabras para su inteligibilidad.
- **Componente pragmático.** Hace referencia a la intención, lo que decimos (contenido), en qué momento (contexto) y para qué lo decimos (propósito).

En conclusión, los avances en la investigación, así como en la tecnología, han permitido reconocer que los procesos cognitivos que antes se creían localizados en una zona particular del cerebro, en realidad están integrados por diferentes sistemas cerebrales. Hoy en día son ya varios los estudios que, además de analizar el funcionamiento cognitivo del hombre, también tratan de establecer la localización cerebral de cada uno de los procesos. La finalidad de este capítulo fue la de abordar los procesos cognitivos más reconocidos, su localización cerebral y las alteraciones que surgen después de una lesión cerebral⁴⁸ (fig. 8.1).

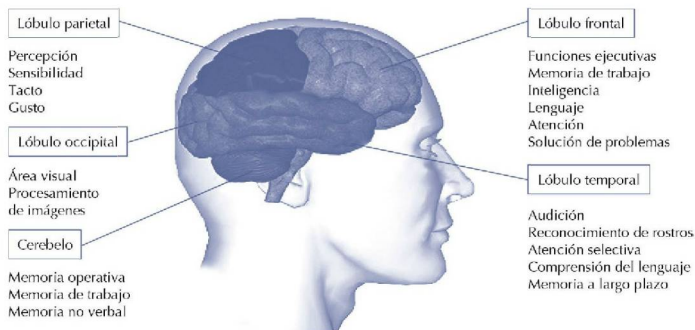


FIGURA 8.1 Topograma funcional de la especialización cognitiva de la corteza cerebral humana. (Tomado de Taylor, 1969).

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Española de la Lengua. Definición de cerebro. Recuperado el 13 de mayo de 2010, de http://buscon.rae.es/draeI/SrvltConsulta?TIPO_BUS=3&LEMA=cerebro.
2. Vila I. Construcción del conocimiento. En: Bacalco F, editor. La construcción de conocimientos. Bilbao: Universidad del País Vasco; 1996.
3. Lachman B. El procesamiento de la información como programa de investigación. En: Pozo JI, editor. Teorías cognitivas y del aprendizaje. Madrid: Ediciones Morata; 1996.
4. Castañeda López G, Hernández C. El craneoscopo: periódico difusor de una teoría prohibida en México. Archivos de Neurociencias 2008;13(2):125-32.
5. Buckingham H. The Marc Dax (1770-1837)/ Paul Broca (1824-1880) controversy over priority in science: left hemisphere specificity for seat of articulate language and for lesions that cause aphemia. Clin Linguist Phon 2006;20(7-8):613-9.
6. Pearce J. Marie-Jean-Pierre Flourens (1794-1867) and cortical localization. Eur Neurol 2009;61(5):311-4.
7. Lazar R, Mohr J. Revisiting the contributions of Paul Broca to the study of aphasia. Neuropsychol Rev 2011;21(3):236-9.
8. Pillmann F. Carl Wernicke (1848-1905). J Neurol 2003;250(11):1390-1.
9. Swash M. John Hughlings Jackson (1835-1911). J Neurol 2005;252(6):745-6.
10. Wells G. Exploring the Relationship between Brain and Culture. Hum Dev 2007;49(6):358-62.
11. Heath S, McMahon K, Nickels L, Angwin A, Macdonald A, Copland D, et al. Neural mechanisms underlying the facilitation of naming in aphasia using a semantic task: an fMRI study. BMC Neuroscience 2012;1398.
12. Geva S, Correia M, Warburton E. Diffusion tensor imaging in the study of language and aphasia. Aphasiology 2011;25(5):543-58.
13. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1957;20:11-21.
14. Baddeley AD. Working memory. Oxford: Oxford University Press; 1986.
15. Sohlberg MM, Mateer CA. Introduction to cognitive rehabilitation, theory and practice. New York: Guilford Press; 1989.
16. Aguado LA. Aprendizaje y Memoria. Revista de Neurología 2001;32(4):373-81.
17. Miller GA. The magic number seven plus or minus two. Some limits in our capacity for processing information. Psychol Rev 1956;63:81-97.
18. Baddeley AD, Della-Sala S. Working memory and executive control. Philos Trans R Soc 1996;351:1397-404.
19. Graf P, Schacter DL. Implicit and explicit memory for new associations in normal subjects and amnesic patients. J Exp Psychol-Learn Mem Cogn 1985;11:501-18.
20. Reber AS, Walkenfeld FF, Hernstadt R. Implicit and explicit learning: Individual differences and IQ. J Exp Psychol-Learn Mem Cogn 1991;17:888-96.
21. Frisch S, Dukart J, Vogt B, Horstmann A, Becker G, Schroeter M, et al. Dissociating Memory Networks in Early Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration - A Combined Study of Hypometabolism and Atrophy. Plos ONE 2013;8(2):1-12.
22. Solís H, López-Hernández E. Neuroanatomía funcional de la memoria. Archivos de Neurociencias 2009;14(3):176-87.
23. Taylor LB. Localization of cerebral lesions by psychological testing. Clin Neurosurg 1969;16:269-87.
24. Squire LR, Schacter DL. The Neuropsychology of Memory. New York: Guilford Press; 2002.
25. Van Elzakker MB, Fevurly RD, Breindel T, Spencer RL. Environmental novelty is associated with a selective increase in Fos expression in the output elements of the hippocampal formation and the perirhinal cortex. Learn Mem 2008;15:899-908.
26. Hampel H, Bürger K, Teipel SJ, Bokde AL, Zetterberg H, Blennow K. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2008;4:38-48.
27. Fuster JM. The Prefrontal Cortex. 3rd. New York: Ravena Press; 1996.

28. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000;10:295-307.
29. Milner B. Interhemispheric differences in the localization of psychological in man. *Br Med Bull* 1971;127:272-7.
30. Moscovitch M, Melo B. Strategic retrieval and the frontal lobes: evidence from confabulation and amnesia. *Neuropsychology* 1997;35:1017-34.
31. Thaiss L, Petrides M. Autobiographical memory of the recent past following frontal cortex or temporal lobe excisions. *Eur J Neurosci* 2008;28(4):829-40.
32. Weinberger NM, McGaugh JL, Lynch G. Memory systems of the human brain: animal and human cognitive processes. New York: Guilford Press; 1985.
33. Fiez JA, Raichle ME. Linguistic processing. En: Schmahmann JD, editor. *The cerebellum and cognition*. San Diego: Academic Press; 1997. p. 233-54.
34. Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH. Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci* 1997;17:9675-85.
35. Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary DS, Wiser AK, Boles-Ponto LL, Watkins GL, et al. Direct comparison of neural substrates of recognition memory for words and faces. *Brain* 1999;122:1069-83.
36. Kolb B, Whishaw IQ. *Neuropsicología Humana*. 5.ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2006.
37. Ardila A, Ostrosky-Solís F. *Diagnóstico del daño cerebral. Enfoque neuropsicológico*. México: Trillas; 1991.
38. James W. *The principles of psychology*. New York: Holt; 1980.
39. Mesulam MM. Attention, confusional states, and neglect. En: Mesulam MM, editor. *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia: FA Davis Company; 1985.
40. Mesulam MM. Large scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Ann Neurol* 1991;28:597-613.
41. Posner MI, Boies SJ. Components of attention. *Psychol Rev* 1971;78:391-408.
42. Sholberg MM, Mateer CA. Effectiveness of an attention training program. *J Clin Exp Neuropsychol* 1987;9:117-30.
43. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Ann Rev Neurosci* 1990;13:25-42.
44. Gläscher J, Rudrauf D, Colom R, Paul LK, Tranel D, Damasio H, et al. Distributed neural systems for general intelligence revealed by lesion mapping. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:4705-9.
45. Estévez-González A, García-Sánchez C, Barraquer-Bordas L. Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Revista de Neurología* 2000;31(6):566-77.
46. Vygotsky LS. *Pensamiento y lenguaje*. Madrid: Paidós; 1978.
47. Luria AR. El desarrollo del lenguaje y la formación de los procesos psicológicos. En: Vigotsky LS, Luria AR, editors. *Ciencia psicológica en la URSS*. Moscú: Academia de Ciencias Pedagógicas de Federación Rusa; 1959.
48. Schacter DL, Tulving E. *What are the memory systems of 1994?* Cambridge: MIT Press; 1994.

La naturaleza de la mente consciente

Ignacio Morgado Bernal

La consciencia es un estado de la mente subjetivo, cualitativo y unificado, que aporta flexibilidad al comportamiento. Los *qualia* son las cualidades sensoriales que componen la experiencia consciente. Integran una gran cantidad de información con carácter ejecutivo. La consciencia parece radicar fundamentalmente en la corteza cerebral, aunque el tálamo y los sistemas subcorticales de *arousal* podrían ser necesarios, pero no suficientes, para generarla. El cerebro podría generar consciencia mediante mecanismos de resonancia, sincronización y/o integración funcional de la actividad de las neuronas de diferentes regiones corticales y subcorticales. El cerebro humano podría no haber evolucionado lo suficiente para entender el modo en que la materia objetiva se vuelve imaginación subjetiva.

La naturaleza de la consciencia es uno de los problemas que la moderna biología tiene aún por resolver. Lo que más intriga a los científicos no es qué actividad del cerebro genera la experiencia consciente, sino cómo lo hace, es decir, cómo tiene lugar la emergencia o cambio cualitativo que convierte la actividad de las neuronas en percepciones conscientes tan específicas y genuinas como el dulzor del dulce, la rojez del rojo, el dolor de lo doloroso o el sentimiento de miedo, eso que los filósofos llaman *qualia*.

La mente consciente es lo más propio y familiar que tenemos, aquello con lo que cada uno de nosotros más se identifica. Funciona de tal modo que, si abrimos los ojos en un día soleado, sentimos que todo el paisaje que contemplamos está lleno de luz. Igualmente, el olor del desayuno matinal nos parece que está ahí fuera, saliendo de la taza de café caliente. Pero lo cierto es que esa luz y ese olor solo existen en nuestra mente, pues son el modo en que el cerebro hace que percibamos las diferentes formas de energía que circundan nuestro entorno. Fuera de nosotros no hay luz, solo energía electromagnética, ni olor, solo partículas volátiles. Es decir, el cerebro crea la mente y nos hace percibir lo que ocurre fuera y dentro de nuestro cuerpo de un modo especial y fascinante, que no tiene por qué coincidir con la realidad misma. Ese modo especial no es otra cosa que la percepción consciente y sus contenidos, un fenómeno que, como veremos más adelante, además de dar sentido a nuestra vida, aporta flexibilidad al comportamiento y nos convierte en seres verdaderamente inteligentes.

QUÉ ES LA CONSCIENCIA

La consciencia, el hecho de darnos cuenta de nuestra propia existencia y de las cosas que pasan, es el estado de la mente que

perdemos cuando dormimos o nos anestesian. Muchos procesos mentales tienen lugar de modo automático e inconsciente, pero la mayoría de ellos, como las percepciones, las emociones o la memoria, tienen también lugar de manera consciente. La propiedad más intrínseca y especial de la consciencia es la subjetividad. Lo es hasta el punto de que solo podemos asegurar nuestro propio estado consciente, pero no existe modo alguno de asegurar el de los demás. Eso significa que, si todas las demás personas con las que convivimos fueran perfectos robots capaces de comportarse como una persona de verdad, no nos daríamos cuenta de ello, pues viviríamos atribuyendo una consciencia como la nuestra a esos zombis.

Además de un estado subjetivo y cualitativo, es decir, muy especial, la consciencia es un estado unificado, pues, aunque la integran múltiples componentes o microconsciencias (de color, forma, sonido, movimiento, olor, etc.¹), se nos presenta siempre como un todo integrado, de tal modo que somos conscientes o no lo somos, pero nunca, salvo en casos excepcionales, tenemos la impresión de tener más de una consciencia a la vez. La consciencia, por otro lado, tiene mucho de ilusoria, pues, aunque el cerebro procesa los diferentes tipos de estímulos sensoriales y sus cambios a diferente velocidad, y ese procesamiento precede en milisegundos a su percepción consciente, esta última, lejos de resultar fragmentada, es normalmente coherente y continuada. En una secuencia visual, por ejemplo, aunque la percepción de los cambios en color precede en unos 75 ms a la percepción de los cambios en movimiento², no notamos esa diferencia y el conjunto lo percibimos de forma única e integrada.

Para estar conscientes no necesitamos ser especialmente estimulados ni forzar el pensamiento. La consciencia se nos

impone, ya que no poseemos ningún dispositivo para activarla o desactivarla voluntariamente, como hacemos con la visión abriendo o cerrando los ojos, y aunque es cierto que la atención, voluntaria o no, está muy relacionada con la consciencia y puede influir en ella, atención y consciencia no son la misma cosa: podemos ser conscientes sin prestar atención a nada particular, como cuando descansamos relajados con los ojos cerrados, o atender y estar pendientes de cosas sin necesidad de ser conscientes de ellas, como cuando conducimos atendiendo automáticamente a la carretera mientras pensamos en lo que haremos al llegar al destino. Aunque comparten estructuras y mecanismos neurales, atención y consciencia son procesos cerebrales distintos³ y en cierto modo opuestos, pues mientras la atención selecciona y dirige la consciencia específicamente hacia las regiones corticales que procesan contenidos particulares, la consciencia hace que un contenido particular active amplias regiones corticales en el modo que trataremos más adelante. Es también importante tener en cuenta que la consciencia no es información directa sobre el procesamiento mental de información que tiene lugar en el cerebro, que ocurre de forma totalmente inconsciente⁴. Lo que la consciencia aporta a su modo es el resultado, el producto final de ese procesamiento, igual que lo que vemos en la pantalla de un televisor es una forma de presentar el resultado final de las complejas computaciones y tratamiento de la información que tiene lugar en sus circuitos electrónicos. Es normal, por tanto, como muestran algunos experimentos electrofisiológicos, que el procesamiento de información en el cerebro pueda preceder a la propia consciencia, aunque sea solo en pocos milisegundos, del mismo modo que lo es que la electricidad pase por el cable antes de que se encienda la bombilla.

AUTOCONSCIENCIA

Una forma muy especial de consciencia es la autoconsciencia o metaconsciencia, es decir, el ser conscientes de que somos conscientes, y poder reflexionar sobre nuestra propia mente y nuestros propios pensamientos. La autoconsciencia permite, por ejemplo, que una persona que siente dolor pueda estar preocupada por ese dolor y sus causas o consecuencias. Aunque algún grado de consciencia pudo estar ya presente hace unos 350 millones de años en los vertebrados primitivos tetrápodos (amniotas)⁵, la autoconsciencia no parece posible en ningún animal infrahumano, pues nadie imagina ni siquiera al astuto cuervo o al inteligente perro reflexionando sobre su propia mente y sus propios pensamientos. Hay quien cree, no obstante, que animales como los chimpancés, los delfines o incluso los elefantes⁶, al existir ciertas pruebas de que podrían reconocerse a sí mismos en un espejo, tienen capacidad de autoconsciencia, cosa que no ha podido todavía demostrarse de un modo plenamente convincente^{7,8}. Por otro lado, el no reconocimiento en un espejo tampoco constituye una prueba definitiva de la ausencia de autoconsciencia, pues algunos animales podrían reconocerse a sí mismos por estímulos no precisamente visuales, como serían los olfatorios.

Un aspecto muy especial de la autoconsciencia es el sentido que tenemos las personas de estar localizadas dentro del propio cuerpo, ubicadas en sus límites físicos. Determinadas drogas, las apoplejías o las convulsiones resultantes de algunas enfermedades pueden alterar ese sentido y crear en los individuos percepciones extracorpóreas, es decir, el sentimiento de estar ubicado fuera del cuerpo y contemplarlo desde la perspectiva en que lo haría otra persona. Es una percepción consciente

tan poderosa que rara vez nos planteamos cómo es posible. Cuando nos desplazamos de un lugar a otro, nuestra mente viaja con nuestro cuerpo, encerrada en él, como su prisionera permanente, eterna. No concebimos como natural el que nuestra mente pudiera sentirse fuera de nuestro cuerpo. Ahora sabemos que ese sentido depende de la sincronización de nuestras percepciones sensoriales conscientes, las visuales y somáticas especialmente. Alterando artificialmente esa sincronización, Henrik Ehrsson y otros investigadores del Instituto Karolinska de Estocolmo han demostrado que cualquier persona puede trocar la ilusión de pertenecer a su propio cuerpo por la de estar ubicado en otro diferente, sea natural o artificial⁹. Su dispositivo consiste en unos visores por los que el sujeto experimental visualiza imágenes distantes de él mismo tomadas con una cámara de vídeo situada detrás. Cuando el experimentador toca el pecho del sujeto con un pequeño bastón de plástico y, simultáneamente, con otro bastón, hace el simulacro de tocar el cuerpo virtual que el sujeto está viendo a través de los visores, el sujeto se percibe a sí mismo en la distancia, tal como lo capta en ese momento la cámara de vídeo. Vive sin vivir en él, podríamos decir, parafraseando a santa Teresa de Jesús.

La experiencia es aún más impresionante, pues cuando el experimentador hace el simulacro de golpear con un martillo el cuerpo virtual, el sujeto siente el mismo miedo que cuando la amenaza se cierne sobre su cuerpo real. Recientemente, Ehrsson ha ido más lejos, al conseguir mediante procedimientos similares que la mente del sujeto experimental se sienta trasladada al cuerpo de otra persona, al de una pequeña muñeca Barbie o al de un maniquí gigante. La ilusión se parece tanto a la realidad que cuando los participantes en el experimento sintieron el pequeño cuerpo de la muñeca

como el suyo propio percibían los objetos circundantes como más grandes y lejanos, es decir, sentían como gigantes los dedos o el lápiz que tocaba las piernas de la muñeca, en esa situación percibidas como las suyas propias. Algunos participantes ni siquiera se dieron cuenta del extremadamente pequeño tamaño del cuerpo de la muñeca, y lo único que al parecer sintieron fue estar localizados en un mundo de gigantes. Eso significa que el tamaño que percibimos de nuestro propio cuerpo nos sirve de referencia métrica para evaluar el tamaño y las distancias de nuestro entorno, y explica también la común experiencia de sentir como más pequeños de lo que recordamos los lugares y objetos de nuestra infancia cuando los volvemos a visitar de mayores con un cuerpo de mayor tamaño.

En cómo sentimos nuestro cuerpo hay, además, algo especialmente misterioso. Aunque las sensaciones y percepciones se generan en el cerebro, no las sentimos en él, sino en la parte del cuerpo que es estimulada. Si nos tocan en una mano sentimos el tacto en esa mano, y si lo hacen en la cara lo sentimos en la cara, pero en realidad son las partes de la corteza cerebral que reciben la información de las manos y la cara las que originan esas sensaciones. Una prueba de ello es el síndrome clínico conocido como «el miembro fantasma», que ocurre en pacientes a los que se le ha amputado un brazo o una pierna y durante algún tiempo siguen manifestando tener sensaciones de tacto o dolor en el miembro que ya no tienen. Aún más sorprendente resulta la observación de que algunos pacientes que tienen dañado su cerebro, pero no han sufrido amputaciones, pueden manifestar la presencia de más de dos manos o dos pies, o incluso dejar de reconocer como propia una de sus piernas. Todo ello es prueba de que son el cerebro y la mente quienes crean la imagen y percepciones

que tenemos de nosotros mismos, llegando incluso a superar a la realidad.

PARA QUÉ SIRVE LA CONSCIENCIA

La consciencia dota a los humanos de una extraordinaria capacidad para interpretar el mundo y responder a él, cosa que entendemos bien cuando consideramos que la alternativa a la mente consciente sería un individuo robotizado, dotado de una gran cantidad de mecanismos automáticos inconscientes (zombis) para responder a cada una de las diferentes situaciones que tuviera que afrontar a lo largo de su vida. Pero, aun así, ese individuo no tendría toda la capacidad de un ser consciente para interpretar el mundo y responder flexiblemente a sus novedades e incertezas. Veamos por qué.

Cada experiencia consciente, sea simple o compleja, tiene una determinada característica, un modo particular de ser percibida, diferente a cualquier otra. No es lo mismo percibir la rojez del rojo que el picante del picor, lo doloroso del dolor que la emoción de un premio, el sabor de una comida que el malestar de la envidia, el sentir que uno es una persona física que el estar enamorado, el vivir la realidad presente que el recordarla más tarde, etc. Hasta un águila o un cocodrilo, como cualquier otro animal con capacidad de consciencia, deben tener una percepción particular de ser lo que son y no otra cosa. ¿Cómo será sentirse león? ¿Será muy diferente a sentirse persona? Pues bien, a esos contenidos o cualidades subjetivas de cada una de las múltiples experiencias conscientes es a lo que los filósofos llaman *qualia* (*quale*, en singular), y su importancia radica en que sirven para integrar una gran cantidad de información en una única percepción instantánea¹⁰. El *quale*, o percepción particular que nos produce, por ejemplo, la imagen

de una determinada persona, es una forma sintética e inmediata de informarnos, sin tener que pensar o razonar sobre ello, de todo lo que sabemos sobre esa persona en particular y sobre las personas en general, además de informarnos también de todo lo que no es esa persona (p. ej., otra persona, un animal o un objeto). Esa integración de información que proporcionan los *qualia* es muy útil para tomar decisiones o actuar en consecuencia sin tener que perder tiempo en analizar en detalle o profundidad la situación percibida. Tal como afirma el profesor Christof Koch, del California Institute of Technology, la consciencia es algo así como un resumen de la realidad con carácter ejecutivo. Es decir, gracias a la gran cantidad de información implícita que nos proporcionan los *qualia* tenemos una extraordinaria flexibilidad para comportarnos del modo más conveniente en cada circunstancia, algo de lo que carecen los robots y otros automatismos reflejos.

CÓMO EL CEREBRO CREA LA CONSCIENCIA (*THE SOFT PROBLEM*)

Al investigar la naturaleza de la consciencia, nos proponemos antes que nada conocer sus correlatos y causas cerebrales, es decir, las estructuras y dinámica cerebrales que la hacen posible. Comenzamos, entonces, por preguntarnos si la consciencia emerge de la actividad global del cerebro, de alguna estructura particular del mismo o de determinados circuitos neurales. Algo que parece descartado por falta de pruebas es que la consciencia pudiera radicar en el nivel subatómico, es decir, en las partículas que integran los átomos y moléculas de las neuronas (v. detalles y críticas a esta teoría en las referencias 11 y 12). Los experimentos consistentes en desactivar un hemisferio cerebral mediante la inyección de una sustancia

anestésica en la arteria carótida del mismo lado (test de Wada), así como las observaciones clínicas en individuos callosotomizados, muestran que cada hemisferio por separado puede mantener su propio grado de consciencia y originar incluso comportamientos incompatibles entre ambas mitades del cuerpo^{13,14}. Ya en cada hemisferio, llama la atención que la corteza prefrontal, la parte más evolucionada del cerebro, relacionada estrechamente con la capacidad de razonar, planificar el futuro y tomar decisiones, no parece necesaria para la consciencia, pues los individuos que han sufrido traumatismos o accidentes que han dañado esa parte de sus cerebros pueden seguir siendo conscientes, aunque tengan alterada su capacidad de razonamiento^{15,16}.

El tálamo (fig. 9.1) y sus abundantes proyecciones nerviosas bidireccionales con la corteza cerebral son la única parte del cerebro que no puede dañarse gravemente sin que se pierda la consciencia. Las lesiones y las manipulaciones electrofisiológicas y farmacológicas de los núcleos talámicos, particularmente de los intralaminares, alteran los estados de consciencia¹⁷⁻¹⁹.

Al tálamo se le ha llamado «el umbral de la consciencia»²⁰, sugiriendo que hasta que la información procedente de los órganos de los sentidos no llega al mismo no empieza a hacerse consciente. Sin embargo, cuando se anestesia a un individuo, se ha observado que la corteza cerebral se desactiva antes que el tálamo, el cual puede seguir activo hasta 10 min después de que el sujeto ya esté totalmente inconsciente²¹. Esa y otras observaciones clínicas y experimentales sugieren que la actividad del tálamo podría ser necesaria, pero no suficiente, para la consciencia, que parece depender más de la corteza cerebral²². El lector puede comparar el estado consciente con la luz de la pantalla que ilumina un proyector cuando está encendido. Si el

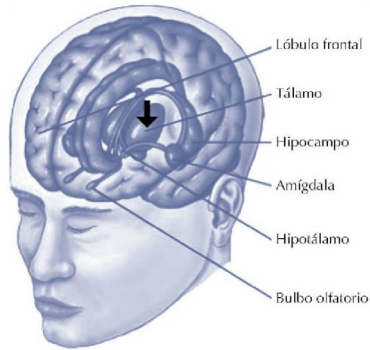


FIGURA 9.1 El tálamo (*flecha*), en cada hemisferio, en el centro del cerebro.

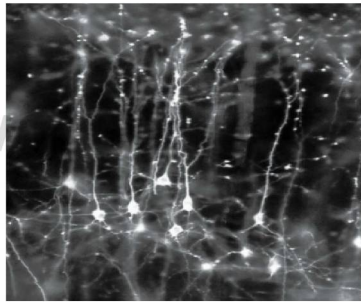


FIGURA 9.2 Las neuronas de la corteza cerebral están muy interconectadas, formando circuitos reverberantes.

proyector, comparable al tálamo y demás estructuras subcorticales, no se enciende, la pantalla no se ilumina, no hay consciencia, podríamos decir.

Las abundantes conexiones *feedback* de las neuronas de la corteza cerebral²³ (fig. 9.2) han permitido sugerir que el estado consciente podría depender de actividad sostenida y recurrente (reverberante, reentrante, recursiva) desde las áreas superiores a las inferiores de procesamiento de información en la corteza cerebral, sin excluir al propio tálamo. De ese modo, una

percepción no se haría consciente hasta que el resultado de su procesamiento en determinadas estructuras superiores no produjese una actividad *feedback* hacia las estructuras inferiores que lo originaron, cerrando así una especie de bucle funcional²⁴. Esta hipótesis, aunque no explica algunas características importantes de la consciencia, como su unicidad, se ha visto apoyada por los resultados de experimentos electrofisiológicos con monos que muestran que, cuando el animal no es consciente de una imagen que se presenta

muy brevemente ante sus ojos, la información neuronal de esa imagen, aunque puede alcanzar en algún grado las áreas superiores de procesamiento visual (corteza inferotemporal), no tiene capacidad para producir otra información recurrente hacia las áreas inferiores de la misma (corteza estriada), cosa que sí ocurre cuando la misma imagen se presenta durante más tiempo y el mono es consciente de ella²⁵. Parte de este planteamiento es también asumida por la llamada *teoría dinámica de la consciencia* de Edelman²⁶.

Por otro lado, para resolver el problema de la unidad de la percepción consciente y/o el llamado *binding* o ligamiento perceptivo se han propuesto dos hipótesis. Una de ellas dice que los resultados del procesamiento neuronal de las diferentes características o atributos de una experiencia consciente (color, forma, sonido, movimiento, etc.) que tiene lugar en diferentes áreas corticales podrían reunirse en un lugar final común capaz de integrar toda la información recibida. Sin embargo, nunca se ha podido hallar tal lugar en el cerebro, por lo que se ha sugerido que la unidad perceptiva podría lograrse no reuniendo, sino sincronizando con precisión la actividad de las neuronas de diferentes áreas de la corteza cerebral. La metáfora para explicarlo podría ser una orquesta sinfónica. Cuando los músicos se preparan para una actuación afinando cada uno de ellos sus instrumentos por separado, lo que oímos son sonidos diferenciados y dispersos, sin armonía, como formando parte de melodías múltiples. Pero cuando los diferentes instrumentos suenan de manera sincronizada siguiendo la partitura y bajo la batuta del director, lo que percibimos es una única y armoniosa melodía. De modo semejante, la actividad de las neuronas de las diferentes regiones corticales que procesan diferentes características de los

estímulos podría originar una percepción consciente unificada (*binding* perceptivo) cuando resulta sincronizada mediante descargas rítmicas en el rango de frecuencias EEG gamma (30-70 Hz)²⁷. Esta hipótesis encuentra apoyos en los resultados de experimentos con humanos que comparan los correlatos neurales de palabras consciente e inconscientemente percibidas. En uno de ellos, la actividad gamma inducida en un alto número de regiones de la corteza cerebral por la presentación de estímulos conscientemente percibidos mostró un ajuste preciso de fase intra y entre hemisferios cerebrales durante unos 100 ms²⁸. Otros trabajos con animales muestran que la sincronización cortical en el rango de frecuencias gamma puede ser activada estimulando la formación reticular del mesencéfalo^{29,30} y facilitada por la atención³¹.

En la misma línea de pensamiento, el neurólogo colombiano Rodolfo Llinás et al. han propuesto que la consciencia podría venir determinada por actividad sincronizada o resonante, no tanto en la propia corteza como en el sistema talamocortical, y en un rango de frecuencias próximo a los 40 Hz^{32,33}. Esta hipótesis es avalada por los resultados de registros de magnetoencefalografía que muestran oscilaciones talamocorticales en dicha frecuencia tanto en situaciones de vigilia consciente³⁴ como durante el sueño REM³⁵ en humanos. Sin embargo, no está del todo claro que la sincronía en el rango gamma se desvanezca durante el sueño no paradójico o en individuos anestesiados o que sufren convulsiones, pues es posible que pueda haber sincronía sin consciencia, aunque quizá no consciencia sin sincronía³⁶. Quedan, por tanto, importantes dudas sobre el papel de la sincronía en la consciencia.

Giulio Tononi, de la universidad de Wisconsin (EE. UU.), tiene una idea diferente, aunque quizá complementaria, a

la de la sincronía. Él y Christof Koch^{37,38} proponen que la clave de la consciencia podría radicar en la integración funcional de la actividad de los diferentes módulos o circuitos neuronales de la corteza especializados en procesar características o tipos de información, los cuales, como sabemos, no son necesariamente fijos ni adyacentes en la corteza cerebral, pudiendo cambiar en composición con la experiencia y el tiempo, pues son plásticos. La consciencia, de ese modo, sería información integrada y podría basarse en un aumento de la conectividad entre las neuronas de los complejos e interactivos circuitos corticales del cerebro de los mamíferos, para lo que podría ser necesaria la influencia sobre las mismas del tálamo, particularmente de las neuronas de sus núcleos intralaminares, y también de las neuronas que proyectan a la corteza cerebral desde diferentes núcleos del tronco del encéfalo y son responsables de los diferentes estados de sueño y vigilia (*sistemas de arousal cortical*). Tales influencias serían necesarias para la reducción de los umbrales de activación de las neuronas de la corteza cerebral, que permitiría aumentar su conectividad e integración, haciendo posible el estado consciente. Serían, por tanto, condición necesaria, aunque no suficiente, para la misma. En ese sentido, la actividad de las neuronas colinérgicas que proyectan desde el tronco del encéfalo al tálamo o de las que proyectan también al tálamo y a amplias regiones corticales desde el núcleo basal de Meynert podrían ser especialmente críticas como permisivas de la consciencia³⁹. Más aún, a su vez, las neuronas de los núcleos intralaminares del tálamo pueden disparar a altas frecuencias y facilitar con ello la coherencia oscilatoria que haría posible la interacción entre muchas y amplias regiones corticales²². Quizá por eso un paciente que llevaba 6 años en

estado vegetativo de mínima consciencia pudo recuperar parte de su capacidad de respuesta conductual cuando se estimuló eléctrica y bilateralmente su tálamo en el quirófano¹⁹. Como consecuencia, todo parece indicar que, sin la influencia de las proyecciones troncoencefálicas y diencefálicas a la corteza, aunque podría haber activación cortical (*arousal*), no sería posible la integración de esa actividad ni, por tanto, el estado consciente.

Se ha sugerido⁴⁰ que en la propia corteza las grandes neuronas en forma de huso de las capas piramidales de regiones como la ínsula anterior (AIC) o la corteza cingulada anterior (ACC) podrían ser la base para la rápida interconexión funcional entre esas dos diferentes regiones, haciendo de ese modo posible la integración entre momentos emocionales (AIC) y conductuales (ACC), del mismo modo que las áreas somáticas se asocian a las motoras para conseguir destreza manual cuando se toca un instrumento. Es interesante constatar que, como señala Craig⁴¹, ese mismo tipo de células solo se observa, además de en los humanos, en las pocas especies de animales anteriormente mencionadas, como bonobos, delfines o elefantes, que podrían tener un cierto grado de autoconsciencia al ser capaz de reconocerse a sí mismos en un espejo. Craig señala igualmente la posibilidad de que la AIC sea una corteza relevante para la consciencia, pues, además de poseer dichas neuronas, es especialmente activada por toda clase de estímulos capaces de producirla.

La metáfora para la teoría de la integración funcional de Tononi sería un poliedro cuyos numerosos lados representan los diferentes módulos funcionales que son integrados, cada uno de ellos relacionado con una determinada información consciente (fig. 9.3). La rotación del poliedro para caer o descansar sobre cualquiera de

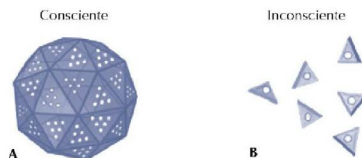


FIGURA 9.3 **A.** Poliedro que representa la integración funcional de los módulos corticales que haría posible la consciencia. **B.** Su desintegración llevaría al estado inconsciente. (Modificado de Alkire et al., 2008.)

sus lados sería el equivalente a la manifestación del contenido de la consciencia representado en ese particular lado o en combinaciones de los mismos. Cambiar de pensamiento consciente equivaldría, entonces, a ir girando el poliedro, y su facilidad y rapidez de giro se correspondería con la facilidad y rapidez con que puede cambiar de un momento a otro el contenido de la consciencia. Pero el estado consciente solo sería posible en la medida en que los módulos permaneciesen funcionalmente integrados merced a la conectividad entre sus diferentes neuronas. La desintegración del poliedro, con cada uno de sus lados separados del resto, es decir, desconectados entre sí, sería equivalente a la desintegración funcional de los módulos, lo que llevaría a la pérdida de la consciencia. Asimismo, cualquier causa (convulsiones, fármacos, drogas, etc.) que bloquee o desestabilizase la actividad normal del cerebro o de alguna de sus regiones, podría reducir la información disponible (el número de módulos) para ser integrada y, con ello, el grado de consciencia posible en tales circunstancias. En ratas, y también en humanos, se ha observado que, durante el sueño, quizá por la desactivación de los sistemas de *arousal* del tronco del encéfalo, y también cuando los sujetos son anestesiados, las neuronas de la corteza cerebral y del tálamo alteran su funcionamiento, dificultando la integración de la

actividad neural que haría posible la consciencia²².

La teoría de la integración es heurística, en la medida en que no solo explica el carácter unificado de la percepción consciente, sino que explica también por qué la consciencia se nos presenta en grados diferentes según el momento. Esos grados podrían relacionarse con la cantidad de información que el cerebro integra en cada uno de esos momentos, sumando lados al poliedro. No es descartable, por tanto, que los diferentes sistemas de *arousal* cortical radicados en el diencéfalo y el tronco del encéfalo (colinérgico, dopaminérgico, histaminérgico, serotoninérgico, etc.) pudieran influir diferencialmente sobre la cantidad de información que la corteza integra en un momento determinado y, con ello, determinar el grado o incluso la cualidad de cada percepción consciente. La teoría de la integración funcional explica también el menor grado de consciencia que pueden tener los animales inferiores, pues su cerebro, al ser menos evolucionado, solo permite integrar una limitada cantidad de información, muy inferior a la del cerebro humano.

Los investigadores han hallado pruebas a favor de tal integración en experimentos con neuroimágenes funcionales, donde se ha observado que la actividad cerebral que origina la percepción consciente de una palabra se extiende a muchas regiones cerebrales, mientras que las

que genera la misma palabra cuando no es conscientemente percibida se restringe a regiones mucho menos amplias⁴². Otras pruebas importantes vienen de experimentos que muestran que la anestesia reduce la capacidad de información de la corteza cerebral de ratas al producir una actividad generalizada por toda ella con ausencia de especificidad regional²², y también de otros donde se estimula magnéticamente una parte del cerebro de individuos mientras se registra electroencefalográficamente la actividad de diferentes regiones corticales. Se observa de ese modo que, cuando la estimulación se aplica mientras el sujeto está despierto y consciente, la activación neuronal magnéticamente inducida se extiende ampliamente en la corteza cerebral, pero se restringe a la zona estimulada si se le administra al sujeto cuando está dormido e inconsciente^{43,44}.

Añadamos, por último, que el papel del tronco del encéfalo en la consciencia ha sido revalorizado por observaciones experimentales, como la posibilidad de conducta guiada hacia objetivos en animales decorticados o la presencia de algún tipo de consciencia en niños nacidos sin corteza cerebral⁴⁵. El investigador californiano Steven Bodovitz ha sugerido también que la corteza prefrontal, particularmente la dorsolateral y su relación con la memoria de trabajo, podría estar implicada en la integración temporal de la información que permite el sentido de continuidad de la experiencia consciente⁴⁶.

CÓMO LA MATERIA SE VUELVE IMAGINACIÓN (THE HARD PROBLEM)

Lo que acabamos de explicar se refiere a los mecanismos cerebrales que han de activarse y funcionar para crear el estado consciente, pero una cosa muy diferente es cómo

esa activación lo consigue, es decir, cómo la actividad integrada de la corteza cerebral hace emerger la imaginación consciente y en qué consiste esta última. Dicho de otra forma, cómo la materia objetiva se vuelve imaginación subjetiva, el llamado *hard problem* o problema difícil de la consciencia, que nadie hasta hoy ha sido capaz de resolver. El nobel Gerald Edelman y sus colegas niegan, en cierto modo, su existencia. Para ellos, la consciencia es un epifenómeno, es decir, un efecto secundario del trabajo fisiológico del cerebro, con escaso o ningún valor práctico, algo, en definitiva, equivalente al ruido del motor de un coche⁴⁷. El fenómeno de la consciencia, afirman, no puede ser explicado en términos científicos, pues únicamente se trata de discriminaciones internas que correlacionan con la actividad de los mecanismos cerebrales que la generan.

Algo asombrado y deseando conocer mejor esa opinión, me dirigí hace algún tiempo directamente a Gerald Edelman por correo electrónico y amablemente le solicité precisiones sobre el tema. En su nombre, me contestó enseguida Joe Gally, uno de los colegas que firmaron con él un reciente artículo donde expresaban las opiniones anteriormente explicadas sobre la naturaleza de la consciencia⁴⁷. Gally, tras calificar mis preguntas como muy interesantes, me confirmó su suposición personal de que los *qualia*, es decir, los contenidos de la consciencia, son epifenómenos, como el color rojo de la sangre en su propio ejemplo, y, por tanto, no son causales, no influyen en modo alguno en nuestro comportamiento. Literalmente me dijo que no veía ningún modo por el que una ilusión como la consciencia puede *per se* ser capaz de hacer que una simple neurona se active y genere comportamiento. Sentir la experiencia consciente como causal, dijo también, es algo así como sucumbir a una

ilusión. Pero, sorprendentemente, añadió después que conocer los mecanismos neurales que hacen posible esa ilusión es el mayor desafío de la ciencia para el siglo XXI. Le contesté con nuevas preguntas. Si la consciencia es un epifenómeno, ¿por qué ha evolucionado? ¿Acaso es un error o capricho de la selección natural? Y, si se trata de una ilusión intrascendente, ¿por qué conocer sus mecanismos neurales es algo tan importante? Gally respondió que la consciencia ha evolucionado como una consecuencia inevitable del mecanismo elegido por la evolución para procesar el pensamiento, igual que el color rojo de la sangre es una consecuencia no pretendida, pero inevitable, de la proteína seleccionada para transportar el hierro a los tejidos orgánicos, y añadió algunas redundancias sobre lo anteriormente dicho. En cierto modo vino a decir que la consciencia ha evolucionado lateralmente, como por casualidad, algo que podría devaluar nuestra concepción y sentimientos sobre la misma.

Pero, si admitimos que la experiencia consciente no tiene valor causal, tendríamos que admitir también que un ser completamente inconsciente podría llegar a tener la misma flexibilidad conductual y capacidad adaptativa que un ser consciente. ¿Sería eso posible? Pensemos en la sumamente vívida experiencia del dolor. ¿Tendría el mismo valor adaptativo si no lo sintiésemos cuando se dañan los tejidos corporales? Y, si así fuera, si todo ocurriese de modo inconsciente como en la vida de un vegetal, ¿la vida de ese ser inconsciente tendría el mismo sentido que la vida humana tal como la concebimos, o sería algo muy diferente? ¿Acaso no es la experiencia consciente lo que da sentido a nuestra vida? ¿No tiene entonces ese especial sentido algún valor causal? Tales dudas inducen a pensar en hipótesis alternativas

que expliquen de otro modo la naturaleza de la consciencia.

Así, la integración funcional de los circuitos corticales podría generar la experiencia consciente como un mecanismo propio de retroalimentación que le permite modificar su funcionamiento para conseguir el mejor ajuste posible del organismo a su medio. Según esta concepción, la percepción consciente no es algo independiente de la actividad cerebral, ni algo que se impone a ella. Es decir, no es un agente o función causal independiente, sino una parte constitutiva del proceso funcional que desarrolla el cerebro para cumplir su función adaptativa. La metáfora para entender esta propuesta podría ser el espejo. Cuando alguien se mira en él y corrige su peinado, no es el espejo el que como un agente independiente se lo ordena, pero sí es el que le proporciona la información para hacerlo correctamente, una información que el propio individuo requiere. Reparemos en que al espejo «se le pregunta» ¿cómo estoy? y no ¿cómo crees que estoy? En ese sentido, podemos decir que el espejo es solo un mandatario del verdadero agente causal, que es el cerebro de la persona que se mira en él. No hay, por tanto, dualismo en el mirarse, verse en un espejo y actuar en consecuencia. Siendo así, del mismo modo que podemos sentir que la imagen del espejo condiciona o influye en nuestro comportamiento, podemos sentir que nuestra consciencia hace lo propio. Pero lo hace, como decimos, respondiendo al funcionamiento de la corteza cerebral, el verdadero agente causal, que la utiliza como un *feedback* intrínseco, como un elemento auxiliar y propio para ejercer su función con eficacia. Ese auxilio incrementa su capacidad de aprendizaje y su flexibilidad adaptativa, algo de lo que carecen incluso los más sofisticados robots. Podríamos añadir que, al mismo tiempo, le da un sentido especial a la vida.

Hay, no obstante, un problema para sostener esa hipótesis, justamente el que planteaba Joe Gally: ¿cómo podría el *feedback* consciente ejercer su efecto sobre las neuronas?, es decir, ¿de qué modo la consciencia, si no es más que una ilusión, podría influir en el cerebro? ¿O es algo más que eso? Ciertamente, no lo sabemos. Pero no es menos cierto que lo contrario efectivamente ocurre, pues el cerebro es capaz de crear consciencia, aunque tampoco sepamos cómo lo hace. ¿Por qué no suponer entonces que, si supiésemos cómo el cerebro hace posible la consciencia, podríamos saber también cómo la experiencia consciente puede afectar al cerebro? Análogamente, si sabemos cómo el agua se convierte en vapor, tenemos claves para entender cómo el vapor se convierte en agua. Desafortunadamente, tales hipótesis sobre la consciencia no son científicamente contrastables. Una primera y lógica razón es que no podemos desactivar selectivamente la consciencia sin desactivar al mismo tiempo el agente causal que la genera, la corteza cerebral, para comprobar con ello cuán efectiva sería una mente totalmente inconsciente. Y si algo tenemos muy claro, es que cuando dormimos y perdemos la consciencia, aunque nuestra mente siga funcionando, tiene muchos menos poderes que cuando despertamos y sobreviene la consciencia.

Por otro lado, cuando nos preguntamos sobre cómo la actividad cerebral genera la experiencia consciente, los *qualia*, ¿qué tipo de respuesta estamos esperando? Trate el lector de pensar sobre ello y responderse a sí mismo. ¿Cómo entender el cambio cualitativo del fenómeno fisiológico al fenómeno mental, la emergencia de la imaginación subjetiva a partir de la materia objetiva? ¿Qué podemos esperar, en definitiva, para explicar el fenómeno psíquico de la consciencia? ¿Acaso algoritmos informáticos o fisiológicos? ¿Nos conformaríamos con una explicación ba-

sada en una fórmula matemática, nuevas partículas físicas o una forma de energía hasta ahora desconocida? Tal vez no, pues cada una de las posibles respuestas podría ser insuficiente y generar nuevas preguntas. En realidad, siendo la consciencia un fenómeno tan genuino y especial, quizá antes que nada debamos preguntarnos si podemos concebir o puede existir algún tipo de explicación inteligible sobre su naturaleza capaz de satisfacer plenamente nuestro interés científico. El propio nobel Francis Crick se planteaba esa misma cuestión de este modo: ¿pueden los *qualia* ser explicados por lo que conocemos de la ciencia moderna? Personalmente, yo dudo de que sepamos lo que estamos buscando cuando estudiamos la naturaleza íntima de la consciencia. Creo, en realidad, que no lo sabemos.

¿Es entonces soluble el llamado *hard problem* de la consciencia dentro de la estructura de la ciencia natural clásica? Es decir, ¿hay una solución posible para el problema de la consciencia? Yo creo que actualmente no la hay, e intentaré explicar por qué mediante otra metáfora. Para preparar una comida sabrosa necesitamos una buena receta, adecuados ingredientes, y conocer la correcta secuencia y temporalidad para cocinarlos. Pero ¿aportaría algo al resultado conocer cómo la combinación de ingredientes y el cocinado originan el sabor del producto final? ¿Podría ese conocimiento mejorar el sabor de lo cocinado? ¿Le aportaría alguna nueva propiedad, ventaja o utilidad práctica? Probablemente no. Es decir, *a priori*, parece más relevante y necesario conocer los ingredientes y la mezcla precisa que hacen posible un sabor que determinar la naturaleza del propio sabor como fenómeno mental consciente. Pues del mismo modo creo que, aunque pudiéramos concebir e incluso conocer alguna explicación convincente sobre cómo

la fisiología inconsciente se convierte en psique consciente y en qué consiste esta última, ese conocimiento no serviría para nada más que para satisfacer nuestra curiosidad científica, sin aportar ninguna ventaja práctica.

Y esa es para mí la clave, dado que, a lo largo del proceso evolutivo, la selección natural tiende a promover cosas útiles, cosas que sirvan para una mejor adaptación de los organismos a su medio. De ese modo, aunque conocer los mecanismos del cerebro que hacen posible la consciencia es algo que podemos lograr científicamente y que tendrá, sin duda, consecuencias prácticas en la clínica o la educación, conocer la naturaleza íntima de la subjetividad, aparte de satisfacer, como decimos, nuestra curiosidad científica, sería de ninguna o poca utilidad práctica. Quizá esa es la razón por la que la selección natural puede no haber promovido el desarrollo suficiente del cerebro humano que haga posible la comprensión de la naturaleza de la consciencia. Del mismo modo que un chimpancé no tiene un cerebro capacitado para entender una raíz cuadrada o el concepto de entropía, el cerebro humano no estaría capacitado para entender la emergencia de la consciencia. Esta fue promovida por la selección natural en respuesta a los cambios y desafíos que se produjeron en determinados momentos de la evolución en el entorno de los animales como un medio para favorecer su adaptación a esos cambios o desafíos. Para sobrevivir, los animales tuvieron que desarrollar flexibilidad mental y conductual, que es lo que proporciona la consciencia. Nuestra capacidad cerebral para entender la naturaleza de la mente consciente evolucionará cuando nuevas condiciones o desafíos ambientales hagan verdaderamente necesario ese entendimiento, aunque también es posible que entonces surjan nuevas y difíciles cuestiones que podrían ser el precio de tal promoción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeki S. The disunity of consciousness. *Prog Brain Res* 2008;168:11-8.
2. Bartels A, Zeki S. The temporal order of binding visual attributes. *Vision Res* 2006;2280-6.
3. Koch C, Tsuchiya N. Attention and consciousness: two distinct brain processes. *Trends Cogn Sci* 2007;11:16-22.
4. Miller GA. *Psychology: the science of mental life*. New York: Harper and Row; 1962.
5. Cabanac M, Cabanac AJ, Parent A. The emergence of consciousness in phylogeny. *Behav Brain Res* 2009;198:267-72.
6. Plotnik JM, de Waal FB, Reiss D. Self recognition in an Asian elephant. *Proc Natl Acad Sci* 2006;103(45):17053-7.
7. Bekoff M, Sherman PW. Reflections on animal selves. *Trends Ecol Evol (Personal Edition)* 2004;19:176-80.
8. Platek SM, Levin SL. Monkeys, mirrors, mark tests and minds. *Trends Ecol Evol (Personal Edition)* 2004;19:406-7. Author reply 407-8.
9. Ehrsson HH. The experimental induction of out-of-body experiences. *Science* 2007;317:1048.
10. Koch C. *The quest for consciousness. A neurobiological approach*. Englewood: Roberts & Company Publishers; 2004. (Edición española: Koch C. *La consciencia. Una aproximación neurobiológica*. Barcelona: Ariel; 2005.)
11. Koch C, Hepp K. Quantum mechanics in the brain. *Nature* 2006;440:611.
12. Pastor-Gómez J. Mecánica cuántica y cerebro: una revisión crítica. *Rev Neurol* 2002;35:87-94.
13. Gazzaniga MS. Principles of human brain organization derived from split-brain studies. *Neuron* 1995;14:217-28.
14. Springer SP, Deutsch G. *Left Brain, Right Brain: Perspective from Cognitive Neuroscience*. 5th ed. New York: W.H. Freeman & Company; 1997. (Edición española: Springer SP, Deutsch G. *Cerebro izquierdo/Cerebro derecho*. Barcelona: Ariel; 2001.)
15. Markowitsch HJ, Kessler J. Massive impairment in executive functions with partial preservation of other cognitive functions: the

- case of a young patient with severe degeneration of the prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 2000;133:94-102.
16. Mataro M, Jurado MA, Garcia-Sanchez C, Barraquer L, Costa-Jussa FR, Junque C. Long-term effects of bilateral frontal brain lesion: 60 years after injury with an iron bar. *Arch Neurol* 2001;58:1139-42.
 17. Miller JW, Ferrendelli JA. Characterization of GABAergic seizure regulation in the midline thalamus. *Neuropharmacology* 1990;29:649-55.
 18. Alkire MT, McReynolds JR, Hahn EL, Trivedi AN. Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat. *Anesthesiology* 2007;107:264-72.
 19. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007;448:600-3.
 20. Webster KE. At the threshold of consciousness. *Nature* 1986;320:118.
 21. Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, Gouvisos FA, Witjas T, Regis JM, et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anaesthesiology* 2007;107:202-12.
 22. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* 2008;322:876-80.
 23. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1991;1:1-47.
 24. Lamme VA, Roelfsema PR. The distinct modes of vision offered by feedforward and recurrent processing. *Trends Neurosci* 2000;23:571-9.
 25. Super H, Spekreijse H, Lamme VA. Two distinct modes of sensory processing observed in monkey primary visual cortex (V1). *Nat Neurosci* 2001;4:304-10.
 26. Ibáñez A. El núcleo neurodinámico de la conciencia y el darwinismo neuronal. *Rev Neurol* 2007;45(9):547-55.
 27. Crick F, Koch C. Some reflections on visual awareness. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 1990;55:953-62.
 28. Melloni L, Molina C, Pena M, Torres D, Singer W, Rodriguez E. Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. *J Neurosci* 2007;27:2858-65.
 29. Munk MH, Roelfsema PR, König P, Engel AK, Singer W. Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronization. *Science* 1996;272:271-4.
 30. Herculano-Houzel S, Munk MH, Neun-schwander S, Singer W. Precisely synchronized oscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. *J Neurosci* 1999;19:3992-4010.
 31. Roelfsema PR, Engel AK, König P, Singer W. Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* 1997;385:157-61.
 32. Joliot M, Ribary U, Llinas R. Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with cognitive temporal binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:11748-51.
 33. Llinas R, Ribary U, Contreras D, Pedraarena C. The neuronal basis for consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. Series B, Biological Sciences* 1998;353:1841-9.
 34. Ribary U, Ioannides AA, Singh KD, Hasson R, Bolton JP, Lado F, et al. Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:11037-41.
 35. Llinas R, Ribary U. Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2078-81.
 36. Tononi G, Koch C. The neural correlates of consciousness: an update. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:239-61.
 37. Tononi G. An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci* 2004;5:42.
 38. Tononi G. Consciousness as integrated information: a provisional manifesto. *Biol Bull* 2008;215:216-42.
 39. Perry E, Ashton H, Young A. *Neurochemistry of consciousness*. Amsterdam: John Benjamins; 2002.
 40. Craig AD. Interoception and Emotion: A Neuroanatomical Perspective. En: Lewis M, Haviland-Jones JM, Barrett LF, editors. *Handbook of Emotions*. 3rd ed. New York: Guilford; 2008. p. 272-88.

41. Craig AD. How do you feel – now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:59-70.
42. Dehaene S, Naccache L, Cohen L, Bihan DL, Mangin JF, Poline JB, et al. Cerebral mechanisms of word masking and unconscious repetition priming. *Nat Neurosci* 2001;4:752-8.
43. Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 2005;309:2228-32.
44. Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, Riedner BA, Huber R, Murphy M, et al. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:8496-501.
45. Merker B. Consciousness without a cerebral cortex: a challenge for neuroscience and medicine. *Behav Brain Sci* 2007;30:63-81. Discussion 81-134.
46. Bodovitz S. The neural correlate of consciousness. *J Theor Biol* 2008;254:594-8.
47. Edelman GM, Gally JA, Baars BJ. Biology of consciousness. *Front Psychol* 2011;2:1-7.

www.medilibros.com

Lenguaje y comunicación humana

Rodrigo Ramos-Zúñiga y Teresita de J. Villaseñor Cabrera

INTRODUCCIÓN

El lenguaje, entendido como el formato de comunicación más desarrollado por el hombre, se considera un complejo sistema, único y particular, que sigue siendo el patrón de distinción clave del ser humano en el contexto del desarrollo filogenético. Una serie de pasos biológicos primarios ultimados por las condiciones ambientales y las necesidades fundamentales de la vida en grupo dio lugar a formas más complejas en el desarrollo del lenguaje. Para la mayor parte de los autores, no solo en el sentido neurobiológico, sino en acepciones tan diversas como la filología, la lingüística, el arte, la foniatría, la logopedia, etc., existe un punto de coincidencia elemental: el desarrollo del lenguaje guarda una estrecha relación con el desarrollo del intelecto y los procesos corticales superiores más elaborados.

De esta forma, se considera que el lenguaje humano es producto de la relación de una serie de estructuras y sistemas cerebrales preexistentes que han madurado y se han expresado en la medida en que ha surgido la necesidad de comunicarse socialmente.

La plasticidad neural derivada de los procesos adaptativos en la evolución, como de procesos compensatorios ante lesiones

específicas, han demostrado la versatilidad con la que el lenguaje ha cambiado, haciendo del mismo un proceso complejo que implica una circuitería multipropósito con alcances extraordinarios en la comunicación humana.

CONFORMACIÓN Y DESARROLLO DEL LENGUAJE

El lenguaje es un proceso cerebral relacionado con el arte de comunicar, el establecimiento de relación con el otro; generalmente, este proceso se logra mediante la palabra, aunque en muchas ocasiones la mímica parece ejercer esta virtud. El hombre, como el ser más evolucionado del planeta, aparenta ser el único que utiliza una serie de signos y símbolos para comunicarse con su interlocutor. En apariencia, este proceso ha llevado miles de años, pero los registros más antiguos que se tienen son tablas de arcilla de tan solo hace unos 6.000 años.

Independientemente del lenguaje o dialecto que se hable, todas las lenguas tienen elementos básicos, cada uno compuesto de un conjunto de símbolos y signos con significados característicos.

Tales elementos se disponen en órdenes distintos según las reglas propias de cada lengua, como los fonemas (so-

nidos, unidad mínima del lenguaje), los símbolos y las reglas (gramática), lo que permite estructurar frases que transmitan información a otros con un conocimiento semejante de ella.

El origen del lenguaje ha tenido una vertiente evolutiva más clara a partir de las anotaciones de Charles Darwin, quien se refería a la tendencia instintiva del hombre para el mismo. De esta forma, se ha considerado que, a partir de una instrucción elemental, un niño puede entender a los 6 años cerca de 13.000 palabras, y en el momento de terminar la enseñanza secundaria cuenta con un acervo de alrededor de 60.000 palabras. Esto significa que aprende una palabra nueva cada 90 min. Otras investigaciones han determinado que existe una fundamentación biológica para explicar por qué el lenguaje puede integrarse con mayor facilidad en los humanos, como si se tratara de un accesorio primario en su función y su madurez cerebral. Este hecho se plantea incluso para los componentes de la expresión no verbal con los movimientos de las manos, que aparecen en una condición similar a los patrones de los padres, aun en niños sordos. Es decir, los componentes de expresión no verbal no tienen una relación de dependencia con la forma del lenguaje.

El lenguaje no es completamente innato ni totalmente adquirido. Proporciona al cerebro una forma de categorizar la información, al permitir agrupar fácilmente objetos, acciones y sucesos que tienen factores en común. Además, ofrece la forma de organizar el tiempo, en especial el futuro. Permite planificar el comportamiento en función del tiempo de una forma fuera del alcance de los animales no verbales. Por sus características, el lenguaje parece un proceso inherente a la estructura biológica del cerebro humano.

VOCALIZACIÓN EN PRIMATES NO HUMANOS

Al parecer, varias vocalizaciones de primates no humanos parecen preprogramadas, como el llanto de las crías y las vocalizaciones emocionales de los adultos (chillidos de dolor y gemidos). Los gritos de los monos incluyen chillidos, graznidos, gorjeos, gruñidos y charloteos; varios de ellos pueden atravesar largas distancias a través de los bosques y comunicar alarma, territorialidad u otras cuestiones emocionales, según el caso. Las regiones cerebrales que originan vocalizaciones también parecen intervenir en la defensa, el ataque, la alimentación y las conductas sexuales. Las regiones incluyen zonas del lóbulo límbico y estructuras relacionadas. De acuerdo con diversos experimentos, se ha comprobado que la extirpación de áreas corticales en el mono tiene poco efecto en la vocalización; en cambio, en el hombre afecta particularmente al lenguaje, lo que denota que el habla humana necesita la corteza, mientras que los gritos de los animales, probablemente, no.

Uno de los motivos para estudiar la analogía en el lenguaje de los chimpancés y los humanos es que, aunque se comparta alrededor del 95% del material genético y pese a algunos estudios, aún falta mucho para que los chimpancés puedan desarrollar un lenguaje totalmente integrado y equiparado con el de los humanos. Por ejemplo, en un estudio de aprendizaje temprano, un chimpancé tan solo logró hablar tres palabras después de una inserción de lenguaje cotidiano de 6 años. Probablemente se debía a la conformación de la laringe, que presenta una estructura anatómica no diseñada para la expresión fonética.

No ocurre así con las gesticulaciones, ya que otros experimentos han demostrado la relevancia que tienen en el sistema del

lenguaje de signos. De esta forma se encontró que, después de 4 años, los chimpancés pueden aprender cerca de 132 signos, y logran un mayor lenguaje y comunicación elaborado a través de este medio. Aunque los primates no humanos no dispongan de un sistema vocal que les permita hablar, parecen tener la capacidad de aprender, al menos, algunos componentes del lenguaje.

Lo cierto es que el lenguaje utilizado por los primates no humanos usualmente se sustenta en señales, no en símbolos, y existe una clara diferencia entre ambos conceptos. Las señales son códigos sistemáticos que apoyan instrucciones o intenciones concretas. En cambio, los símbolos implican una interacción con la intersubjetividad, lo que hace que el lenguaje humano sea esencialmente infinito, a diferencia de las limitaciones obvias que pueden construirse en las formas de comunicación no humana.

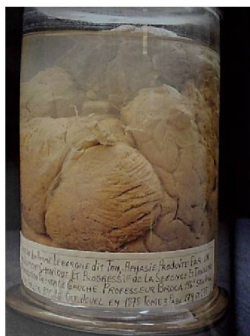
DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DEL LENGUAJE

Desde sus orígenes ha sido necesario transitar por distintas explicaciones para llegar a lo que hoy se conoce como lenguaje humano. Resulta conveniente mencionar este proceso evolutivo en el conocimiento de la neurociencia y sus etapas más primitivas. En principio, la expresión verbal se consideraba un fenómeno mágico y con toques religiosos. El «don» de lenguas se describió como el privilegio de unos cuantos que, a través de su lenguaje verbal y su capacidad oratoria, tenían el poder del convencimiento y la transmisión de ideas concretas. Con posterioridad a una etapa de oscurantismo en el conocimiento del encéfalo humano, surgieron las primeras descripciones sustentadas en estudios anatómicos *post mortem*, con todas las implicaciones que esto representaba en la Edad Media. También aparecieron los primeros bocetos artísticos

con fundamento anatómico, que permitieron por primera vez una incursión en este órgano maravilloso protegido por la bóveda craneal. De esta forma, anatomistas como Leonardo da Vinci, Silvio, Rolando, Vesalio, Galeno y Willis permitieron conocer con mayor detalle las características macroscópicas del encéfalo humano y la corteza cerebral y sus vasos sanguíneos. Posteriormente, ante las numerosas interrogantes suscitadas, nació una mitología del desafío, representado por la complejidad anatómica y funcional del cerebro, y que durante siglos se explicó mediante teorías mágicas y subjetivas, ante la imposibilidad de conocer con objetividad sus mecanismos de trabajo.

Con el fin de conocer su función, la frenología de Gall realizó los primeros intentos para llegar a la localización funcional cortical. Más tarde llegaron los mapas anatómicos, desde Brodmann hasta Penfield. Aunque se cuenta con otros elementos para analizar el lenguaje humano —y cada vez se está más cerca de entenderlo—, el desafío sigue vigente y se requieren mayores explicaciones para aquellos datos que aporta el desarrollo tecnológico, cuya información no se ha desarrollado a la par entre el pensamiento científico y crítico para verificarla.

El contexto de los personajes en el año 1861 es clave para la confirmación de las teorías del lenguaje en Francia. Broca tiene 37 años, todavía no es profesor. Boillaud cuenta con 65 años y es profesor desde hace 30 en la Clínica de la Charité y decano de la facultad. Trousseau tiene 5 años menos, y Charcot y Vulpian (en el Hospital Salpêtrière), la misma edad que Broca. Boillaud (1796-1881), un estudiante de Magendie, fue uno de los primeros en reconocer la posibilidad de la localización funcional única del lenguaje. Describía textualmente un concepto que ha prevalecido hasta nuestros días: «El cerebro tiene varios órganos



A



B

FIGURA 10.1 A. Imagen del cerebro del Sr. Leborgne tras la autopsia. B. Se aprecia el hallazgo de una lesión sobre la base de la circunvolución frontal ascendente descrita por Broca.



A



B

FIGURA 10.2 Dos líderes en el conocimiento de la percepción motora y sensorial del lenguaje: P. Broca (A) y K. Wernicke (B).

responsables de ciertos movimientos; uno en particular es un centro que regula el lenguaje, distinto e independiente».

El primer sitio reconocido en su función cortical y su relación con el lenguaje fue el lóbulo frontal. Posteriormente llegó la magistral exposición del caso clínico de Leborgne («Tan») (fig. 10.1), con manifestaciones de epilepsia, alteraciones del lenguaje verbal y hemiparesia derecha, descrito por Broca (fig. 10.2A) en 1861 y

que permitió sustentar de una forma más convincente la correlación topográfica del cerebro frontal y el lenguaje, confirmando la propuesta de la lateralidad funcional. Cabe aclarar que el mismo Broca tenía una habilidad extraordinaria para analizar la información que en ese momento presentaban las teorías del lenguaje (Bouillaud, Andral), así como para concretarla y proponerla de una forma convincente y contundente, mediante el uso, a su vez, de

sus habilidades propias en el lenguaje y su capacidad de disertación.

El manuscrito de Gustave Dax, en 1836, que daba cuenta de una serie de 40 casos en un periodo de 20 años, había sido presentado oralmente en Montpellier. Sin embargo, la falta de evidencia formal situó a Broca en la originalidad de esta propuesta, condición que le permitió escalar en otras latitudes de la cultura y la política en Francia. Si bien entonces otros autores habían descrito algunos de estos hallazgos antes que Broca, la genialidad de este investigador reside, justamente, en su capacidad visionaria para resolver una propuesta teórica aún dispersa y centrarla en un punto justo entre la inducción y la deducción del fenómeno.

Un ejemplo es el paciente descrito, un caso con estancia de 21 años en el hospital y una evolución progresiva y crónica, que fue evaluado por Broca el 12 de abril de 1861. El paciente falleció 5 días después; es decir, a Broca le bastó un breve tiempo para ver y describir un fenómeno clínico y clínico-patológico que había estado en el mismo hospital durante muchos años. Ello le permitió obtener conclusiones concretas a corto plazo, pese a que no se trataba de un estudio clínico, con una casuística avanzada ni un estudio de seguimiento metodológico estructurado, como fueron los casos descritos por Andral y los doctores Dax (padre e hijo).

Broca realizó la siguiente descripción de los hallazgos de autopsia del caso en cuestión: «El lóbulo frontal del hemisferio izquierdo estaba reblandecido en la mayor parte de su extensión. Las circunvoluciones del lóbulo orbital, aunque atrofiadas, conservaban su forma, la mayor parte de las demás circunvoluciones frontales estaban por completo destruidas. A consecuencia de la destrucción, había una gran cavidad, capaz de alojar un huevo de gallina, llena

de serosidad. El reblandecimiento se había extendido hacia atrás, hasta alcanzar el pliegue ascendente del lóbulo parietal y, hacia abajo, el pliegue marginal del lóbulo temporoesfenoidal. Por último, en profundidad, alcanza el lóbulo de la ínsula y el núcleo extraventricular del cuerpo estriado; a la lesión de este último órgano debe atribuirse la parálisis de ambos órganos del lado derecho. El foco principal y más primitivo es la parte media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo, donde están las lesiones más extendidas; las más avanzadas y antiguas. El reblandecimiento se propagó luego a las zonas vecinas y se puede dar por seguro que hubo un largo periodo durante el cual el mal solo ocupaba las circunvoluciones del lóbulo frontal. Este periodo corresponde, probablemente, a los 11 años que precedieron a la parálisis del brazo derecho, durante los cuales el enfermo, habiendo conservado su inteligencia, solo había perdido el habla. Todo permite pensar, por tanto, que en este caso la lesión del lóbulo frontal fue la causa de la pérdida del habla».

El término «afasia» no apareció hasta 1864, cuando la propuesta por parte de Littré y Trousseau de un término explicativo del fenómeno, sustentado en el griego, tuvo una enorme discusión filológica y etimológica. Broca se empeñó infructuosamente y defendió con vehemencia su término «afemia», según consta en una carta dirigida a Trousseau ese mismo año. Sin embargo, Trousseau era de los que pensaban que, pese a la brillante descripción de Broca, este no era convincente sobre la relevancia de la tercera circunvolución frontal y el lenguaje, y concedía más crédito a Dax.

Carl Wernicke (1874) (fig. 10.2B) merece atención especial en todos los textos sobre lenguaje, particularmente en el concepto sensorial del mismo y la dominancia hemisférica. El concepto de

«afasia sensorial» se establece gracias a sus contribuciones, ya que en exámenes *post mortem* describió que una porción posterior del lóbulo temporal izquierdo estaba parcialmente destruida en pacientes que mostraban un deterioro del lenguaje, y advertía que las facultades del lenguaje afectado eran diferentes a las que había identificado Broca. La descripción de algunos casos en que la mímica y otras formas simbólicas de comunicación se alteraban en pacientes afásicos fue observada adicionalmente por Finkelnburg en 1870 y por Jackson en 1878.

La vocalización depende de las estructuras del tallo cerebral conectadas con zonas primitivas, como la amígdala, el hipocampo y la sustancia gris periacueductal. El cambio postural a la bipedestación coincidió con la posibilidad de que la corteza cerebral adquiriera el control de estos elementos, dando una mayor complejidad al sistema mecánico de la vocalización primitiva.

Sin embargo, si abordamos el concepto evolutivo contemporáneo, indudablemente tenemos que considerar en el escenario todos los datos emitidos por la era molecular y genética de reciente crecimiento. Algunos estudios han demostrado la relevancia de algunos genes y sus mutaciones en la integración y conformación del lenguaje. Una mutación del gen *FOXP2* en el cromosoma 7 provoca una disminución de la sustancia gris en el área de Broca. Esto representa limitaciones funcionales en la expresión verbal, la articulación de palabras, la identificación de sonidos básicos de lenguaje y problemas para entender oraciones. Este gen ha sido relacionado con las vocalizaciones de roedores y el aprendizaje y producción del canto de las aves. El humano comparte este gen con el chimpancé, pero difiere en dos aminoácidos. Si bien este cambio ha sido planteado como clave en el desarrollo moderno y evolutivo del

lenguaje de las civilizaciones compuestas por el *Homo sapiens*, existen evidencias de que estos cambios genéticos tuvieron un origen temprano, ya que fueron encontrados también en el ADN de los huesos del hombre de Neandertal (Garrett, 2009). Las comparaciones de los genomas nos conducirán, en un futuro próximo, a comprender con más claridad la influencia de la biología molecular y génica en un componente funcional tan complejo como el lenguaje y sus probables orígenes comunes.

Recientes evidencias demuestran con mayor precisión los cambios que postulan alteraciones genéticas en trastornos específicos del lenguaje. Los más estudiados son la dislexia del desarrollo, alteraciones de la adquisición del lenguaje, como la alteración del lenguaje específico, alteraciones del lenguaje de los sonidos y dispraxia del desarrollo.

Se fortalece la hipótesis de la intervención de genes como *DCDC2* y *KIAA0319*, considerados cruciales en la migración y organización laminar de la corteza. Pese a ello, no ha sido posible identificar las bases genéticas de las habilidades sintácticas y semánticas. Sin embargo, las orientaciones neurobiológicas proponen nuevos estudios dirigidos a identificar los eslabones de la evolución filogenética que permitan reconocer con mayor precisión la trayectoria del lenguaje humano (Gazzaniga).

ESTUDIO DEL LENGUAJE

Si bien el pensamiento está conformado por ideas concretas para crear formatos elaborados y más complejos, al combinarlos a través de ejercicios definidos como el análisis, la deducción y la inducción, el lenguaje es el esquema responsable de comunicarlas. El lenguaje se ha definido para su estudio como la capacidad del cerebro de codificar la información, traducirla

en ideas, y estas, en señales neurales específicas. En consecuencia, se trata de un fenómeno tanto innato, en cuanto a la capacidad de aprender, como aprendido, por la influencia ambiental para desarrollarlo; pese a haberse descrito algunos elementos de comunicación y lenguaje simbólico en otras especies de primates, no existe hasta la fecha una homología tan compleja como el lenguaje humano. Se trata de un rasgo distintivo de nuestra especie, y sus componentes psicoafectivos lo convierten en un sistema único y propio del *Homo sapiens*. Nuevos avances neuroanatómicos y funcionales han distinguido una red o circuito especial que habla claramente de un subsistema dentro de un sistema encefálico, lo que se interpreta en la filogenia como un proceso que conlleva 300.000 generaciones en su evolución.

Aunque el lenguaje ha tenido una aproximación filológica a su estudio, considerando su expresión, sus elementos simbólicos y su gramática, su estudio integral ha prevalecido como un análisis neuropsicobiológico. Esto ha permitido que Gall, Bouillaud, Broca, Wernicke y otros hicieran sus contribuciones al respecto con una sustentación biológica de sus casos. La relevancia de las aportaciones de los estudiosos de la lengua en Francia en aquella época permite replicar con un justo reconocimiento la expresión de Broca que dio la vuelta al mundo: «¡Hablamos con el hemisferio izquierdo!».

En sus aportaciones, el lingüista Noam Chomsky suponía que existía una diferencia marcada en el contenido de ADN de las especies que tenían un sistema más desarrollado para la comunicación, comparado con otras especies. Esta propuesta dio lugar a que el concepto innato tuviera un mayor peso, a diferencia de T. Deacon y M. Donald, quienes señalaban lo contrario y argumentaban que el lenguaje es

inseparable de la cultura, la cual implica el reconocimiento de una serie de símbolos insertos en su entorno con una idea, una intención y una actividad concretas. Lo cierto es que el lenguaje utilizado por los primates no humanos usualmente se sustenta en señales, no en símbolos, y existe una clara diferencia entre ambos, como se señaló anteriormente.

Para la mayor parte de los autores, este proceso de integración o «salto» evolutivo en la capacidad del lenguaje surgió debido a dos mecanismos. El primero está relacionado con eventos esencialmente mecánicos. La vocalización depende de las estructuras del tallo cerebral conectadas con zonas primitivas como la amígdala, el hipocampo y la sustancia gris periacueductal. Entonces, el cambio postural a la bipedestación coincidió también con la posibilidad de que la corteza cerebral adquiriera el control de estos elementos, dando una mayor complejidad al sistema mecánico de la vocalización primitiva. Para los primatólogos (Savage-Rumbaugh), este es un fenómeno eminentemente mecánico, ya que el cambio postural a la posición vertical varió 90° la posición de la laringe y la faringe, haciendo que las cuerdas vocales descendieran por gravedad y condicionando la vocalización del sonido por el paso de aire en esta cavidad.

Recientes evidencias al respecto de este fenómeno mecánico sustentan la teoría con la conexión motriz a partir de funciones asociadas en espejo. Hoy, muchos estudiosos consideran que el papel de la habilidad para imitar y gesticular fue fundamental en el desarrollo del lenguaje. Por ejemplo, algunas investigaciones sugieren que el aprendizaje del lenguaje en niños se da primordialmente por las imitaciones de las acciones y movimientos de la boca, más que por el aprendizaje de la percepción de los sonidos del lenguaje. Este hecho

ha fundamentado parte de la teoría de las «neuronas en espejo», en las cuales el desarrollo imitativo guarda un rol de activación simultáneo con otras acciones asociadas al lenguaje. Las neuronas en espejo fueron inicialmente descritas en el área de Broca en primates, al apreciarse que estas se activan cuando observan actitudes motoras en otros animales, como mover las manos, rascarse, gesticular con la boca, mover los labios y llevarse el alimento a la boca. En los humanos, estas neuronas en espejo también se han encontrado en otros sitios, como en el área de Wernicke y en el lóbulo parietal, y, de la misma forma, se ha considerado que se relacionan con la habilidad imitativa del proceso evolutivo del lenguaje (Garrett). Esta condición explica una buena parte de los mecanismos de reacción asociados a la conducta de imitación en los niños, como un eje de aprendizaje de los modelos de expresión motriz (movimientos de manos, gestos, expresiones faciales) asociados al lenguaje (Kluger). Adicionalmente, se ha considerado que la teoría motora de la percepción del habla asume que la activación del sistema motor es esencial en la percepción del habla. Es decir, se encuentra evidencia de activaciones del córtex motor durante la percepción del lenguaje.

El fortalecimiento con evidencias de este sistema holístico de funcionamiento del lenguaje a partir de los circuitos en espejo nos permite ahora considerar con mayor firmeza el concepto de los sistemas cerebrales compartidos, que han sido estudiados desde la etapa infantil. Este precepto se sustenta en la intervención de una estrecha relación entre la percepción del lenguaje y los sistemas motores, que se expresan como gesticulaciones denominadas *realismo directo* (Gazzaniga).

El segundo mecanismo esencial para la comunicación lingüística es cognitivo, es

decir, se requiere el desarrollo de un sistema de codificación que tenga la capacidad de categorizar y clasificar los sonidos y situarlos en el contexto de un símbolo con su significado correspondiente. Por tal motivo se han desarrollado estructuras específicas que determinan la asimetría hemisférica para efectos de lenguaje. Las zonas correspondientes, descritas por Broca y Wernicke, son notablemente diferentes en el hemisferio izquierdo que en el derecho. Sin embargo, esta diferencia no es exclusiva de los primates humanos, porque el chimpancé también posee estos rasgos, lo que indica que evolutivamente este proceso ocurrió de una forma previa al desarrollo mismo del lenguaje elaborado.

El lenguaje humano es producto de una serie de estructuras y sistemas cerebrales preexistentes que han madurado y se han expresado en la medida en que ha surgido la necesidad de comunicarse socialmente. Desde el punto de vista semántico, la palabra representa un código que establece la conexión entre el sonido y su significado, situando el concepto de fondo como una parte fundamental en la interpretación del mensaje. Por otra parte, la gramática permite definir criterios y variables en la combinación de estas palabras, dándole el componente de la forma. Este hecho es igualmente relevante en el propósito de ordenar y mantener reglas que permitan que el mensaje original prevalezca y su significado no se distorsione según las circunstancias de su aplicación.

A su vez, como ya se ha descrito, la gramática tiene tres componentes principales, morfología, sintaxis y fonología, que en conjunto identifican las normas para la combinación de palabras y oraciones y la expresión de sonidos con un patrón constante en el lenguaje. De esta forma, podemos considerar que el lenguaje, en función de su componente aprendido, presenta un

carácter cronoevolutivo. Un niño puede manejar alrededor de 13.000 palabras a los 6 años de edad y 60.000 palabras a los 16 años. Ello permite predecir un crecimiento casi exponencial en cuanto a la capacidad aprendida de variantes de lenguaje y la comunicación humana.

El fallo en una neurexina ha sido identificado como clave en las alteraciones del lenguaje. Se estudió la asociación entre variantes del gen *CNTNAP2* y déficits del lenguaje en 184 familias afectadas por problemas específicos del lenguaje. Se observó que los polimorfismos de *CNTNAP2* estaban vinculados con una reducción de la capacidad lingüística en niños con una forma común de trastornos específicos del lenguaje. Investigaciones previas habían demostrado que las variantes de *CNTNAP2* estaban relacionadas con déficits del lenguaje en niños con autismo. Por tanto, parece que los cambios en la función o la regulación de *CNTNAP2* podrían contribuir a los problemas del lenguaje, en concreto trastornos específicos asociados como el autismo, para proporcionar una conexión entre diferentes problemas del desarrollo neurológico.

Cabe mencionar el ejemplo de un escritor como Ernest Hemingway, quien escribía de pie. Señalaba que la máquina de escribir era su psicoanalista y que «el ser humano tarda 2 o 3 años en aprender a hablar, pero toda la vida en aprender a callarse». Este hecho otorga una connotación más compleja al concepto de selección de las palabras y los tiempos para su expresión, en función de las condiciones psicoemocionales y madurativas en otros planos de la función encefálica.

ÁREAS DE ASOCIACIÓN

En general se han reconocido tres grandes áreas de asociación en el cerebro que permiten realizar funciones complejas. Entre

ellas, la combinación y conjugación de distintas modalidades de estímulos para que, en función de aquellos que guardan una semejanza en su contenido o coincidencia en los tiempos, puedan conducirse por un circuito funcional especial. Tal es el caso de la zona prefrontal, relacionada con la función ejecutiva y la conducta inhibitoria.

La occipitoparietotemporal se ha considerado la zona clásica de asociación en el opérculo, en donde confluyen estos lóbulos, y topográficamente se sitúa en un punto de convergencia de las zonas corticales sensoriales primarias más importantes para la incorporación de modalidades de estímulos propios de las vías aferentes especiales. Finalmente destaca la zona límbica, cuya aportación al concepto de limbo tiene relación con algunas de las aportaciones de Broca, que se complementan posteriormente con las contribuciones de Papez y Lange para describir los componentes de la conducta psicoemocional. En un sentido esquemático funcional, la comunicación humana y el lenguaje tienen una representación de equilibrio entre la información aferente y la eferente, pasando por un nivel de integración sistemático y complejo (fig. 10.3).

MODELOS NEUROBIOLÓGICOS DE LENGUAJE

Estudios recientes han demostrado una ruta crítica en la percepción del lenguaje, que demuestra la organización cortical del procesamiento fonológico. Esta hace intervenir al menos tres dominios corticales: reconocimiento del lenguaje, producción del mismo y memoria verbal de corto plazo. Estas evidencias sugieren que se trata de un sistema dual que se integra bilateralmente, con enlaces a la corteza frontal a través de la porción sensoriomotora y de la memoria de trabajo verbal.

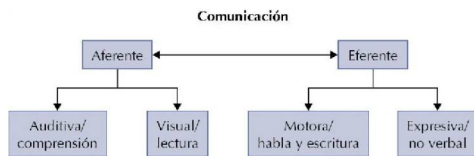


FIGURA 10.3 Diagrama de la relación entre los sistemas de entrada y de salida, y su función primaria con el lenguaje.

Así mismo, se ha reconocido que el proceso sintáctico que representa una actividad mental particular para discernir entre el significado de las palabras tiene una configuración neurobiológica y electrofisiológica peculiar. Esto apoya el concepto de las multitareas que implican a distintas regiones corticales con este propósito de comprensión (Gazzaniga).

A partir de la identificación de la compleja red funcional de la corteza cerebral y las aproximaciones con sus especificidades, se añade, a través de otros métodos, la identificación de las redes neuronales específicas o circuitos corticales y transcorticales que han definido sistemas cada vez complejos. Tal es el caso de los modelos del lenguaje. Si bien hasta la fecha prevalecen los modelos corticales, debe esclarecerse el paso evolutivo por modelos subcorticales, como lo propuesto por Tonkonogy-Roeltgen en cuanto al dinamismo en sus procesos de activación, ya sea de forma secuencial o paralela.

Modelo de Wernicke-Geschwind

Asumiendo las bases que estableció Wernicke sobre los trastornos afásicos, como la incapacidad de comprender el lenguaje hablado, a principios del siglo xx este investigador utilizó una perspectiva «conexionista», según la cual los déficits pueden entenderse como interrupciones en una red interconectada de componentes,

cada uno implicado en un aspecto particular del análisis o producción del lenguaje. El modelo de Wernicke-Geschwind resume todos los elementos estructurales reconocidos hasta hoy como básicos en la integración del lenguaje humano y su aplicación funcional, considerando los circuitos activados durante determinadas funciones y variaciones del lenguaje. En 1972, Geschwind desarrolló esta teoría con mayor detalle, para denotar que los síntomas del deterioro del lenguaje derivados de la lesión cerebral pueden deberse a la pérdida de conexiones entre diferentes regiones cerebrales conectadas mediante una red y la activación de diferentes zonas, como la corteza auditiva, que transmite al área de Wernicke (áreas 22 y 42 de Brodmann).

Para emitir una palabra se requiere la transmisión de la información del área de Wernicke a la de Broca (área 45 de Brodmann), donde se activa un programa del habla que a continuación se transmite a la corteza motora adyacente, responsable del control de los músculos articulatorios respectivos. La circunvolución angular vincula las regiones auditiva y visual. Para deletrear una palabra, el patrón auditivo debe transmitirse a la circunvolución angular, donde se activa el patrón visual, de tal manera que las lesiones que afectan a la circunvolución angular tienen el efecto de desconectar los sistemas implicados en el lenguaje auditivo y verbal.

De acuerdo con esta propuesta derivada del estudio de diferentes grupos de pacientes con afasia, Geschwind pudo identificar otras zonas de la corteza frontal, parietal y temporal, que resultaban también fundamentales para la lingüística humana. Ello permitió considerar no solo las áreas de Broca y Wernicke como zonas primarias en el lenguaje, sino que se integraron otras estructuras, como la corteza auditiva primaria, la corteza de asociación opercular, la corteza motora y sensorial primaria lateral opercular, la corteza prefrontal y el lóbulo temporal, incluidos el polo temporal y sus circunvoluciones media e inferior (inferotemporal). Se consideraron, adicionalmente, el fascículo arqueado, el área facial, la circunvolución supramarginal y la circunvolución angular como estructuras específicas, y se dio una mayor importancia a la evidencia de la interacción bidireccional del sistema, de acuerdo con los estudios funcionales observados con las nuevas herramientas tecnológicas y los paradigmas neuropsicológicos en el estudio del lenguaje. De esta forma, Geschwind pudo distinguir otras formas de afasias que se sumaron a las ya clásicas de Broca y de Wernicke, para integrar conceptos como las afasias de conducción, global, anómica, transcortical motora y sensitiva.

A lo anterior se añade que, según estudios de imagen recientes, las sutiles diferencias en el funcionamiento del lenguaje se asocian a la activación de constelaciones muy diferentes de estructuras cerebrales, lo cual podría relacionarse con que, dentro de los procesos subyacentes del lenguaje, estos son más paralelos y modulares en su organización que los postulados por este modelo de Geschwind. Así, de una manera muy simple, el modelo ejemplifica la interacción entre estas áreas. El área de Broca provoca una activación del área motora facial para articular el lenguaje verbal, de

la misma forma que la de Wernicke envía proyecciones a la circunvolución angular, donde confluyen la información visual y la asociación con la percepción auditiva en la lectura (fig. 10.4).

Muchos estudios funcionales con neuroimagen han aportado confirmaciones y precisiones a este concepto teórico, dando cuenta de que el fenómeno no es tan simple para afectar tan solo a estas estructuras corticales. Un estudio ha demostrado que las lesiones de ganglios basales, tálamo y sustancia blanca subcortical también producen afasia. Las áreas adyacentes corticales relacionadas con la audición pueden presentar variaciones en la zona activada, según se trate de verbos o términos nominales. Se ha identificado que algunos de estos términos se almacenan en una estructura cercana a aquella en que se produce la acción correspondiente (Garrett). Estudios electrofisiológicos han demostrado activación simultánea de los cuatro lóbulos, lo que demuestra que el lenguaje hace intervenir a todo el cerebro y no solo a zonas corticales específicas. Pese a ello, el modelo de Wernicke-Geschwind, aunque simple, seguirá siendo útil como estrategia para un abordaje y comprensión iniciales de los mecanismos básicos de integración bidireccional del lenguaje humano (fig. 10.5).

ASIMETRÍA CEREBRAL EN EL LENGUAJE

Más del 90% de los individuos diestros tienen un hemisferio izquierdo dominante para funciones de lenguaje. Lo mismo ocurre para las dos terceras partes de los zurdos, y el resto de ellos comparten la función con el hemisferio derecho y con ambos hemisferios de forma mixta. Estudios en autopsias han demostrado esta evidencia desde el punto de vista estructural, en el tamaño

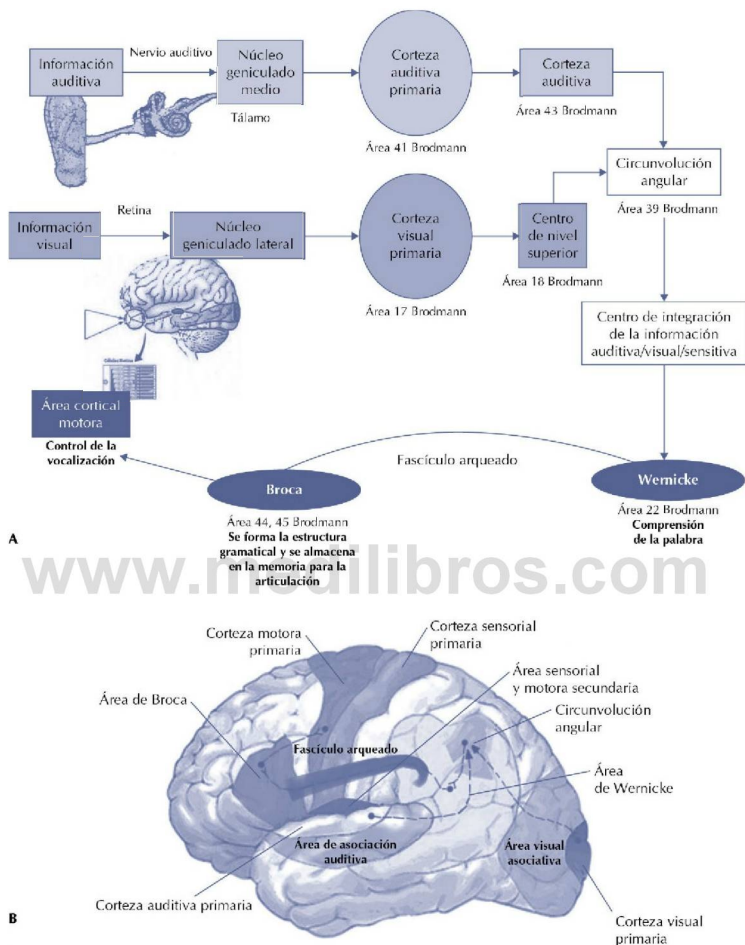


FIGURA 10.4 Diagrama (A) y figura (B) con la descripción integrativa del modelo de Wernicke-Geschwind.

del área de Broca, del plano temporal y de la fisura lateral, que es mayor en el hemisferio izquierdo. Sin embargo, no necesariamente estas diferencias son resultado de la práctica o el uso del lenguaje, ya

que otros estudios han demostrado que el plano temporal tiene esta diferencia desde la semana 29 de gestación. De la misma forma, se ha demostrado funcionalmente en niños de 1 semana de vida a través

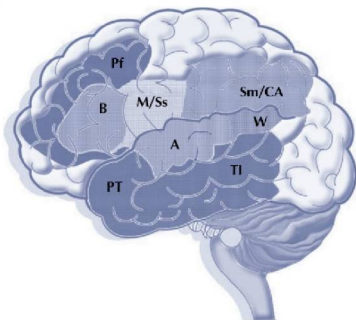


FIGURA 10.5 Esquema funcional cortical del lenguaje según Damasio. A: audición; B: Broca; M/Ss: opérculo somatosensorial; Pf: prefrontal; PT: polo temporal; Sm/CA: corteza de asociación; TI: temporal intermedia; W: Wernicke.

de potenciales evocados que responden con potenciales mayores ante estímulos verbales con el hemisferio izquierdo, mientras que los tonos y sonidos se destinan, sobre todo, al hemisferio derecho (Garrett).

Dentro de una aproximación experimental, el estudio del desarrollo del lenguaje se relaciona con el estudio de la asimetría hemisférica para la función verbal. La audición y la visión dicóticas y los potenciales evocados, entre otros, confirman la presencia de asimetría funcional para el lenguaje desde etapas muy tempranas, que, de acuerdo con el tipo de investigación efectuado, pueden referirse todavía en etapas de gestación.

El concepto de asimetría cerebral es y sigue siendo importante para entender cómo piensa el cerebro humano. Aunque muchas asimetrías anatómicas en el cerebro se relacionan con el lenguaje, no son exclusivas de los humanos. La mayoría de los mamíferos, quizá todos, tienen asimetrías cerebrales, así como muchas especies de aves. Por ello, la asimetría cerebral no puede existir simplemente para el procesamiento del lenguaje, aunque es probable que el lenguaje

evolucionara después de que el encéfalo se hubiera vuelto asimétrico.

PARADIGMAS FUNCIONALES Y TECNOLOGÍA

En épocas recientes se ha logrado dar el paso a la imagen funcional, que seguramente permitirá definir con mayor claridad los conceptos propuestos en el estudio evolutivo del lenguaje y considerar elementos más complejos, como la variabilidad interindividual, que representaba una cuestión no resuelta.

El comportamiento metabólico del cerebro durante determinado patrón de actividad abrió una puerta al estudio de las funciones, que previamente se habían abordado desde la perspectiva de la lesión y sus consecuencias funcionales. Esta nueva forma de estudiar el encéfalo ha tenido componentes de un mayor desarrollo tecnológico que no solo permiten ver la estructura con una mayor definición, sino que eventualmente hacen posible identificar la función específica en relación con el consumo de oxígeno o su metabolismo energético celular. Los

complementos tecnológicos del sistema de resonancia magnética —perfusión, vóxeles, espectroscopia— han sido herramientas que igualmente han contribuido a conocer con mayor claridad el complejo fenómeno funcional del lenguaje humano.

Este esquema ha conferido la posibilidad de confirmar muchos de los conocimientos previos, que se resumen en el análisis de individuos sanos y de su comportamiento funcional. Los estudios de resonancia magnética de perfusión permiten identificar una mayor activación en la zona occipital primaria durante la lectura, al igual que en el área de Broca durante la expresión verbal o en la circunvolución temporal superior (corteza auditiva) durante la percepción auditiva de las palabras. El proceso pensante de las palabras identifica una mayor cantidad de áreas, que semejan las descritas en el modelo completo de Wernicke-Geschwind.

Estos parámetros contrastan con la escasa activación que se evidencia en personas con dislexia en los territorios señalados. Incluso en planteamientos específicos de tareas verbales durante la resonancia magnética funcional se han observado diferencias entre el adulto y el niño, ya que algunos estudios han demostrado que la generación de palabras activa la región frontal izquierda, y en los niños se activa

también el área circundante a la zona visual primaria del lado izquierdo. Se considera que, de acuerdo con la evolución, estos adquirirán posteriormente el patrón de los adultos, sin que se cuente por ahora con una explicación formal de cómo difieren las zonas de activación según la evolución cronológica. Dichos estudios permiten evaluar, incluso de forma más selectiva, la correlación topográfica con variables específicas en el contenido del lenguaje con alteraciones articulatorias, fluidez verbal, comprensión verbal, alteraciones en la denominación, y repetición en la lectura y la escritura (fig. 10.6).

DESARROLLO DE LOS LÓBULOS FRONTALES Y COGNICIÓN

Aunque sus límites no están definidos con precisión, la corteza frontal humana es la más voluminosa de los cuatro lóbulos que integran el cerebro, dado que ocupa la mitad anterior del cráneo hasta la región silviana (por debajo) y la cisura de Rolando (por detrás). Entre esta y la cisura precentral se sitúa la circunvolución frontal ascendente, y hacia la cisura precentral y en dirección casi perpendicular a la circunvolución frontal ascendente, las circunvoluciones frontales primera, segunda y

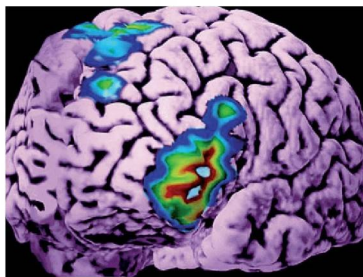


FIGURA 10.6 Imagen representativa de la actividad funcional cortical en el área de Broca y el lenguaje motor.

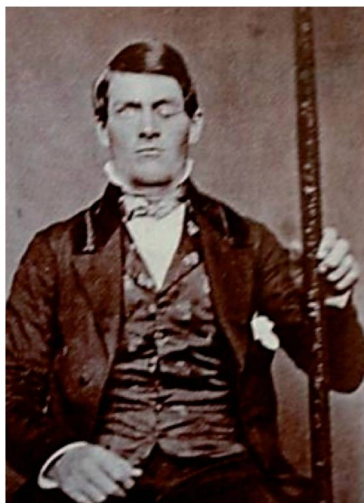


FIGURA 10.7 Caso de estudio del Sr. Phineas Gage.

tercera (con inicio en la parte superior del lóbulo frontal). El pie de la circunvolución frontal primera tiene en su cara interna la denominada área motora suplementaria de Penfield. Entre esta y el cuerpo caloso —siempre en la cara interna— se encuentra el tercio anterior del giro cingulado. La parte anterior se conoce como corteza prefrontal, que es un componente crítico de una red neuronal muy difundida, con numerosas conexiones con el resto del cerebro. La corteza prefrontal se subdivide en área dorsolateral, ventral y región orbitofrontal.

Phineas Gage, un análisis contemporáneo a la usanza de Broca

El esquema descrito por Broca sigue constituyendo un desafío, como se ha señalado previamente. Aun en fechas recientes se ha analizado un caso semejante al acontecido hace casi 150 años con Leborgne. Se trata del análisis contemporáneo, a la luz de las

nuevas tecnologías, del caso de Phineas Gage (fig. 10.7), que fue examinado por Harlow. Nuevamente se sometió a juicio el cambio comportamental de un individuo que sufría una lesión producida con una barra metálica de forma ascendente sobre la región frontal izquierda. En tal caso, sin embargo, hubo preservación de lenguaje y no existió un déficit motor de forma documentada.

En su momento, Harlow hizo lo propio en la descripción del caso y las manifestaciones conductuales posteriores, pero careció de una información elemental: no se obtuvo el cerebro *post mortem* cuando Gage falleció en 1861. De hecho, solo 5 años más tarde Harlow solicitó a la familia la exhumación del cadáver, hecho que al menos hizo posible obtener el cráneo para su estudio.

Adicionalmente se logró recuperar el hierro, que permanece en el Museo Médico Warren de Harvard (Boston, EE. UU.). En consecuencia, el análisis del cerebro nunca

pudo determinarse en relación con el trayecto y las áreas afectadas del lóbulo frontal izquierdo. Solo gracias a los esfuerzos tecnológicos y el interés de Damasio se realizó un nuevo abordaje con la técnica conocida como Brainvox, que permite reestructurar tridimensionalmente el encéfalo mediante la resonancia magnética de alta resolución.

En un trabajo conjunto con Grabowski y Frank, Damasio logró simular el trayecto del hierro durante el accidente e identificar las estructuras cerebrales involucradas. Los resultados confirmaron que el hierro no lesionó las estructuras primarias para la función motora o el lenguaje, y que el daño fue mayor en el hemisferio izquierdo, en el sector anterior, con afectación de la superficie ventral e interior y preservación de las caras laterales corticales. En particular, estos hallazgos permitieron identificar la lesión ventromedial frontal, que resultó parcialmente lesionada. Esto significaba que el cerebro de Phineas Gage tenía afectadas las capacidades de planificar, controlar sus inhibiciones sobre las reglas sociales previamente aprendidas y decidir sobre un plan de acción propio para su supervivencia.

Pero ¿existe la mente sin lenguaje? ¿Existe el lenguaje sin la mente? Si bien el lenguaje primario no resultó afectado, sí se alteró su capacidad cognitiva, su conducta y su función mental. Según el estudio de Phineas Gage y su relación con otros sujetos lesionados, el grupo de Damasio observó la similitud entre otros pacientes neurológicos con lesión cerebral en la región parecida a la probable lesión de Gage, con lo cual la función del lóbulo frontal y su impacto en la conducta y el comportamiento se han conocido gradualmente; de hecho, la mayoría de las investigaciones asocian el área prefrontal con lo que ahora se conoce como *funciones ejecutivas*. Por ello, también se ha sugerido que en las alteraciones de lenguaje prefrontales están implicadas

las funciones ejecutivas, que incluyen alteraciones de atención, memoria de trabajo y planificación. En este sentido, Luria postuló al respecto que, en la alteración prefrontal, el lenguaje juega un papel fundamental en el que, al existir una alteración del lenguaje, la organización de la conducta se ve también comprometida (Fuster, 2008).

No obstante los avances de la clínica y su correlación con los estudios de imagen y otras técnicas emergentes, es imprescindible continuar con el estudio de nuevos casos como los de «Tan» y Gage en el futuro. Por ello se consideran habitualmente algunos componentes que demuestran la estrecha relación entre el lenguaje y el desarrollo cognitivo. Nos referimos a componentes como la comprensión de las palabras, la prosodia, la sintaxis y la fluidez de la expresión.

- Un código representa un mensaje o programa particular para el pensamiento. A su vez, este se convierte en una señal, y la señal, en un pensamiento más complejo.
- Un sistema coordinado, sustentado en elementos fonológicos, de léxico, sintácticos y de discurso (sistema basado en sonidos) representa el procesamiento de las palabras en órdenes dentro de un significado concreto y, a su vez, en una expresión verbal.
- La información se procesa en subgrupos de palabras mentalmente ordenadas dentro de frases y oraciones, y tiene diferentes códigos y circuitos neurales entre la palabra escrita y verbal.
- Es posible conformar un esquema de léxico que permite identificar nombres, verbos, adjetivos y categorías funcionales, así como determinantes nominales y verbales.
- El discurso representa una capacidad de organización temporal en la fluidez y la narrativa del lenguaje.

Esto hace suponer que uno de los componentes más sólidos de la cognición es justamente el lenguaje. Para muchos autores, ello representa, de hecho, una interfaz solamente de los pensamientos, los sentimientos y las sensaciones. El lingüista Bickerton argumenta que las palabras son nuestros pensamientos y que no existe pensamiento abstracto sin la capacidad de crear, que es lo que el lenguaje permite.

Ello ha sido demostrado en el hecho de que no todo el pensamiento se traduce en lenguaje verbal. Una gran cantidad de conocimientos se almacena en circuitos neuronales no relacionados con el lenguaje verbal, y es la referida a los procesos internos conocidos como *reflexión, entendimiento, explicación y toma de decisiones*. En realidad, muchos eventos registrados como alto nivel de conocimientos han sido figurados en el pensamiento visual. El mismo Einstein experimentó este concepto al figurarse la imagen de sí mismo en paralelo con una luz originada en una fuente y viendo un reloj hacia atrás, como parte de las ideas originales que alumbraron sus teorías. Esto significa que las áreas perisilvianas relacionadas con el lenguaje y que se han descrito ampliamente tienen un comportamiento denominado *transmodal*, lo que permite un flujo bidireccional entre las zonas relacionadas con el lenguaje, pero también en áreas de asociación cortical muy superiores que le permiten involucrar al pensamiento conceptual y la planificación como parte de los elementos relacionados con el lenguaje.

Sin embargo, algunos casos han demostrado la especificidad de las vías neurales, una vez consolidado el pensamiento. Brother John, un paciente epiléptico que se expresaba con alteraciones del lenguaje, era capaz durante la fase de la crisis de realizar funciones intelectuales elevadas. Adicionalmente, se ha propuesto la relevancia del entorno de capacidades del lenguaje y el

léxico de los padres para conectarlo con habilidades cognitivas, expresadas en la capacidad de manejar las palabras. Hart y Ridley analizaron las habilidades de niños durante los primeros 30 meses de edad, con diferentes contextos de padres profesionales, obreros y con discapacidad. La respuesta fue que los hijos de padres profesionales superaron ampliamente en la habilidad para el manejo y el número de palabras a los hijos de los otros grupos. Se postuló entonces la posibilidad de los «genes parlantes», definidos por las habilidades demostradas en estos grupos como un indicio de conexión cognitiva con el lenguaje.

PLASTICIDAD CEREBRAL Y LENGUAJE

El interés por la recuperación de funciones después de una lesión cerebral es relativamente reciente. Durante años se consideró que el cerebro era un órgano organizado rígidamente, sin posibilidades de plasticidad estructural o funcional. En la actualidad existen mayores perspectivas para la rehabilitación en un sujeto con lesión cerebral. Parece ser que cuando el daño se produce en etapas tempranas del desarrollo cerebral, la reorganización actúa para mantener una tasa estable de desarrollo a través del tiempo. Para ello deben considerarse varios factores predecibles para una posible recuperación y mejor pronóstico: en casos de afasia, el paciente parece recuperarse mejor si dicho trastorno es secundario a un traumatismo, en comparación con aquellos cuya lesión se debe a un infarto cerebral.

La gravedad del trastorno del lenguaje también se relaciona con una recuperación menor. En el lenguaje, los zurdos tienen una mejor recuperación que los diestros; incluso los diestros con parientes cercanos zurdos se recuperan mejor que los diestros que no cuentan con estos antecedentes familiares.

Debe considerarse que la plasticidad cerebral asociada al desarrollo del lenguaje transcurre durante varios años, ya que procesos tanto internos como externos (conceptos de innato y adquirido) dirigen la adquisición del lenguaje. El aspecto interno atañe a la existencia de regularidades universales en donde, a pesar de las variaciones individuales, los niños, independientemente de la cultura, pasan por una progresión ordenada de etapas, como el balbuceo, el habla monosilábica, el habla con bisílabas y el habla compleja.

Durante el primer año de vida, los balbuceos de todos los niños se parecen. Para la adquisición del lenguaje existe un período crítico, en el cual, si el niño no se expone entre los 2 años de edad y la pubertad, no aprenderá el lenguaje de manera normal. Esta adquisición se basa en las diversas variables neurobiológicas consideradas índices de maduración cerebral.

La importancia de la exposición del lenguaje desde etapas tempranas también se fundamenta en la dificultad que los jóvenes o adultos experimentan en el aprendizaje de un segundo idioma. Algunos estudios recientes desarrollados por Benasich han identificado el comportamiento temporal y espacial de la integración del lenguaje en los niños en una correlación evolutiva. De esto se deriva el concepto analógico de que el cerebro de los niños tiene un promedio de 15.000 conexiones por unidad celular neuronal (lo que da un promedio de 1 cuatrillón de conexiones neuronales), a diferencia del cerebro adulto, que mantiene vigente solo una tercera parte de estas conexiones. Esta condición explica, en parte, la facilidad de los niños para aprender un segundo idioma o para integrar rápidamente nuevos conceptos, o incluso en términos de reparación y regeneración ante una lesión (Kluger).

Sin embargo, si bien esto plantea un paradigma diferente, tampoco explica

totalmente por qué se puede facilitar el aprendizaje de lenguajes alternos, pero no el de otras habilidades concomitantes asociadas a la interacción social. Los estudios de resonancia magnética funcional evidencian que los individuos que aprenden una segunda lengua en fases tempranas de la vida activan la misma región cerebral cuando utilizan un idioma u otro. En cambio, quienes aprenden una segunda lengua después de los 11 años utilizan distintas regiones cerebrales según hablen uno u otro idioma.

Aunque el cerebro humano esté estructural y funcionalmente lateralizado en caso de lesión en la infancia, como la afasia infantil, la recuperación del lenguaje es posible incluso después de la extirpación de un hemisferio. Esto sugiere que el hemisferio derecho puede asumir las funciones lingüísticas del izquierdo si la lesión se produce en fases tempranas de la vida, pero a expensas de las capacidades del otro hemisferio. Conforme pasa el tiempo, el cerebro pierde poco a poco la capacidad de compensar las lesiones.

Aunque la afasia afecta a la lectura y la escritura, estas pueden verse afectadas de forma independiente por otras alteraciones del lenguaje. La alexia y la agrafia suponen una disrupción en los mecanismos neuronales de integración en la circunvolución angular. La dislexia, a su vez, se ha considerado la más frecuente alteración de los trastornos del aprendizaje, con manifestaciones como dificultad para la escritura, limitaciones para la aritmética y para la lectura. Si bien la dislexia puede ser adquirida, se considera un trastorno del neurodesarrollo. Varios genes han sido identificados, entre ellos tres: *ROB1*, *DCDC2* (involucrados en la migración neuronal durante el desarrollo) y *KIAA0319*, aunque su implicación puntual aún es desconocida.

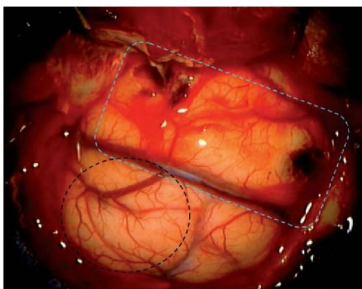


FIGURA 10.8 Imagen microquirúrgica de la corteza cerebral del lóbulo frontal izquierdo de un paciente con un astrocitoma subcortical. Semiología clínica con crisis parciales manifiestas por ecolalia y disfasia motora transitoria. Se demarca el área de Broca (círculo) para preservación funcional y los sitios de biopsia referencial en zonas no funcionales para la resección.

Adicionalmente también se han identificado algunas anomalías estructurales y de la migración neuronal. Por ejemplo, no se presentan las variaciones usuales de dominancia en lo referente al plano temporal, y en la superficie cortical se han encontrado defectos migratorios en el lado izquierdo de individuos con dislexia, de una forma parecida a lo observado en el síndrome de alcoholismo fetal (Garrett). Otros hallazgos *post mortem* han identificado que las células de relevo talámico de la vía visual de tipo *magnocelular* son más pequeñas. Esta deficiencia magnocelular afectaría también a la percepción de la vía auditiva, lo que supone un déficit conjunto en la dislexia.

Hoy en día se han identificado algunos factores y variables intervinientes en el proceso de plasticidad. Uno de los más relevantes está relacionado con los tiempos críticos y la etapa evolutiva en que se activa el proceso. Está plenamente reconocido que cuanto más temprana sea la exposición a un estímulo, mayor es la reconfiguración y extensión cortical para una función particular. Otro factor para el caso de la plasticidad regenerativa funcional es el que se relacio-

na con la extensión de la lesión aparte del tiempo evolutivo, lo que significa que una lesión focal o incluso hemisférica puede lograr una mayor eficacia en su plasticidad y reorganización funcional que un daño difuso por una encefalopatía hipóxica. Esto se aplica también para el caso de tumores cerebrales (fig. 10.8).

Los fenómenos de plasticidad funcional, si ocurren o se inducen en una etapa temprana (los primeros años de vida), evidencian la posibilidad de una reorganización no solo ipsilateral, sino contralateral al daño original y la zona cortical primaria afectada. En consecuencia, se ha considerado que las estrategias de rehabilitación y estimulación planeada pueden contribuir a la recuperación funcional alterna, con base en la plasticidad (Chalupa).

CONCLUSIÓN

Los paradigmas del lenguaje han cambiado a la luz de las nuevas aportaciones tecnológicas, de biología molecular y de genómica, que permiten identificar más y de una mejor forma las estructuras cerebrales involucradas en el proceso de lenguaje

normal y sus disfunciones. De la misma manera, se empiezan a corroborar los esquemas clásicos y a entender la relevancia de la lateralidad, la dominancia, la cronoevolución y las diferencias interindividuales en el lenguaje humano.

Existen dos componentes particularmente trascendentes en la psiconeurobiología del lenguaje humano. El primero es un proceso de selección natural, que evolutivamente representa miles de años, en el desarrollo de una estructura cerebral compatible con las demandas del pensamiento organizado y su comunicación de forma más eficiente, con un mayor nivel cognitivo. La universalidad del lenguaje en todas las culturas, cuya consistencia, estructura y adquisición se presentan en un periodo crítico de la infancia, es un dato distintivo de ello. El segundo factor es la posibilidad de que el lenguaje, como tal, sea el resultado de la evolución cortical del *Homo sapiens*, situación que, *per se*, le confiere la capacidad de utilizar una estructura más evolucionada, con mecanismos neurales más específicos que permiten el desarrollo y la perfección en los esquemas de comunicación.

Sin embargo, resta comprender toda la información que los estudios recientes han aportado, en un margen que parece rebasado entre las aportaciones tecnológicas y la capacidad de razonamiento del fenómeno, ya que los esquemas mentales para analizar el lenguaje habían sido tradicionalmente descriptivos. En consecuencia, se requieren esquemas integrales que permitan evaluar en todos los contextos disciplinarios el proceso evolutivo del lenguaje normal, con el fin de comprender su disfunción y lograr finalmente su rehabilitación funcional, que es el parámetro de mayor valor en neuropsicología. Este reto, que se configura en las neurociencias translacionales, debe considerar la aplicación de estrategias

que puedan modular favorablemente, en términos de plasticidad neural, la capacidad de adaptarse y compensar con nuevas funciones cuando este circuito se daña.

Seguirá siendo una asignatura pendiente el cumplimiento del objetivo fundamental de la evolución filogenética del lenguaje humano, mejorar las habilidades para facilitar el entendimiento y favorecer la comunicación del hombre. Será la historia la que dirá si, pese a lo extenso del lenguaje expresado mediante la palabra, finalmente los humanos lograrán una mayor capacidad del entendimiento.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bear M, Connors B, Paradiso M. *Neuroscience*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
- Cartwright F, Biddis M. *Disease and history*. London: Sutton Publishing; 2004.
- Chalmers D. *The conscious mind*. New York: Oxford University Press; 1996.
- Chalupa L, Berardi N, Caleo M, Galli-Resta L, Pizzorusso T. *Cerebral Plasticity, New perspectives*. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology; 2011.
- Damasio A. *Descartes's error*. New York: Grosset/ Putnam; 1994.
- Damasio H. *Anatomy in computerized images*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Devinsky O, D'Esposito M. *Neurology of Cognitive and Behavioral Disorders*. New York: Oxford University Press; 2004.
- Fuster J. *The prefrontal cortex*. New York: Elsevier; 2008.
- Garrett B. *Brain & Behavior. An Introduction to biological psychology*. 2nd ed. Los Angeles: Sage; 2009.
- Gazzaniga M. *The cognitive Neurosciences*. 4th ed. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology; 2009.
- Greenspan S. *The growth of the mind*. Reading: Addison Wesley; 1996.
- Harris J. *Developmental neuropsychiatry, Vols. 1-2*. New York: Oxford University Press; 1995.

- Heilman K, Valenstein E. *Clinical neuropsychology*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2003.
- Holodny AI. *Functional Neuroimage, a clinical approach*. New York: Informa Health Care USA; 2008.
- Johnson M. *Brain development and cognition: a reader*. Malden: Blackwell Science; 1993.
- Kennedy M. *A brief history of disease, science and medicine*. Cranston: Writers Collective; 2004.
- Marcus G. *El nacimiento de la mente*. Barcelona: Ariel; 2005.
- Morgan J. *El cerebro en evolución*. Barcelona: Ariel; 2003.
- Purves A, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, Lamantia A, McNamara J, et al. *Neuro/science*. Sunderland: Sinauer; 2004.
- Ratey J. *A user's guide to the brain*. New York: Vintage Books; 2002.
- Restak R. *The new brain*. Washington DC: Rodale; 2003.
- Rolls TE. *Emotion explained*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Rose S. *The future of the brain*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Rosenzweig MR. *Psicología biológica. Una introducción a la neurociencia conductual, cognitiva y clínica*. Barcelona: Ariel Neurociencia; 2001.
- Sandblom P. *Creativity and disease*. New York: M. Boyars Publishers; 1992.
- Vedhara I. *Human psychoneuroimmunology*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Zigmon B, Bloom F, Landis S, Roberts J, Squire L. *Fundamental neuroscience*. San Diego: Academic Press; 1999.

www.medilibros.com

Psiconeuroendocrinología

Sonia Luquín de Anda, Rocío González Castañeda, Alfredo I. Feria Velasco, Joaquín García Estrada y Fernando Jáuregui Huerta

La psicoendocrinología, también conocida como endocrinología conductual, es una disciplina que aborda la interacción entre las hormonas y los procesos psicológicos. Como toda interacción en los sistemas vivos, la relación entre estos dos elementos es bidireccional, es decir, las hormonas, que son los mediadores centrales del sistema endocrino, afectan al aparato psíquico (el conjunto de las funciones cerebrales superiores: atención, sensación, percepción, lenguaje, memoria, pensamiento, emoción, etc.) y viceversa; la forma en que pensamos, las emociones que tenemos o la historia que conservamos en nuestra memoria intervienen en el funcionamiento general del sistema endocrino. El sistema nervioso central, formado por una red interconectada de neuronas y células gliales que se distribuyen a través del encéfalo y la médula espinal, es en gran medida el mediador de esa interacción. La unión o interacción entre estos tres elementos (sistema nervioso, sistema endocrino y aparato psíquico) constituye el objeto de estudio de una rama del conocimiento conocida como *psiconeuroendocrinología*.

En 1849, Arnold Adolph Berthold dio un paso especialmente trascendente en el estudio de las hormonas y su relación con

la conducta. Sus experimentos clásicos con gallos le permitieron hacer observaciones de gran trascendencia en esta materia. Al observar conductas típicas de estas aves (apareamiento, agresión, cacareo, etc.), notó que los gallos castrados tenían características que los diferenciaban de los no castrados: su cresta y su barbilla, por ejemplo, eran más pequeñas, su canto desaparecía, dejaban de pelear y de cortejar, descuidaban su territorio. Observó, además, algo que resultaría fascinante: que esos defectos desaparecían al reimplantar los testículos. Concluyó, entonces, que los testículos del gallo producían «algo» que influía en la apariencia morfológica y en la conducta del animal. Medio siglo después aparecería el término «hormona» para nombrar sustancias capaces de producir ese y otros efectos.

En 1934, casi un siglo después, el endocrinólogo húngaro Hugo Bruno Selye dio sorpresivamente con uno de los hallazgos más importantes en la historia de la psiconeuroendocrinología. Mientras realizaba uno de sus primeros experimentos en el laboratorio, inyectó extractos ováricos en ratas, esperando con ello describir cambios en el organismo del animal que pudieran ser causados por

una hormona hasta entonces no descrita. Su experimento trascendió gracias a que no obtuvo los resultados esperados. Descubrió por casualidad que, al inyectar no solo extractos de ovario, como lo planteó inicialmente, sino también extractos de riñón, bazo, placenta e incluso formalina (la sustancia que utilizaba para procesar tejidos para estudiarlos en el microscopio), se producía el mismo efecto en las ratas: invariablemente desarrollaban úlceras sangrantes en el tubo digestivo, hipertrofia de la corteza adrenal y atrofia de órganos pertenecientes al sistema inmunitario, como el bazo, el timo y los ganglios linfáticos. Al buscar explicaciones para esos fenómenos, concluyó que los cambios generados en las ratas no eran en forma alguna producidos por el extracto de turno, sino por una respuesta generada por el propio organismo ante la amenaza que representaba la intervención. Denominó a esa respuesta *síndrome general de adaptación*, o respuesta de estrés.

Indudablemente, los casos descritos en ambos experimentos (Berthold y Selye) implican una relación que afecta a dos elementos centrales en psicoendocrinología: las hormonas y la conducta. En el primero, es evidente que ese «algo» al que se hace referencia —hoy conocido como testosterona— es capaz de influir no solo en la actividad estrictamente fisiológica del gallo, sino también, de manera determinante, en su conducta. En el segundo caso, podemos intuir una situación aún más interesante desde el punto de vista psicológico: un evento psicológico —la respuesta de estrés— es capaz de modificar la actividad hormonal y, en consecuencia, las funciones fisiológicas que se le asocian.

Parece claro que existe una relación entre ambos elementos. El interés para la endocrinología conductual se centra en

precisar los mecanismos que intervienen en esa relación.

HORMONAS Y SISTEMA ENDOCRINO: CONCEPTOS BÁSICOS

Aunque Berthold y otros autores habían descrito ya sustancias cuya función era, sin duda, hormonal, solo a principios del siglo XX comenzó a utilizarse el término «hormona». Tradicionalmente, hormona se ha empleado para hacer referencia a «cualquier sustancia química segregada por células especializadas localizadas en glándulas secretoras, células epiteliales o intersticiales. Su función es regular el desarrollo, crecimiento, reproducción y comportamiento del organismo a través de receptores ubicados en células situadas en tejidos distantes (acción endocrina), en la misma célula que la produjo (acción autocrina) o bien en células vecinas (acción paracrina)». El conjunto de glándulas, células productoras, hormonas, mecanismos de producción, transporte, degradación y sistemas de codificación, recepción y transducción de las señales hormonales es hoy en día conocido como sistema endocrino (fig. 11.1).

Los efectos de las hormonas han sido ampliamente estudiados por lo menos durante los últimos 100 años. Sabemos que existen claras diferencias entre los mecanismos de acción de estas sustancias según su naturaleza o sus características estructurales. De modo general, conforme a su estructura, las hormonas pueden clasificarse en hidrosolubles (solubles en agua, sintetizadas a partir de aminoácidos y que se transportan libremente por la sangre) y liposolubles (insolubles en agua, sintetizadas a partir de moléculas lipídicas y que requieren un medio para facilitar su transporte por la sangre).

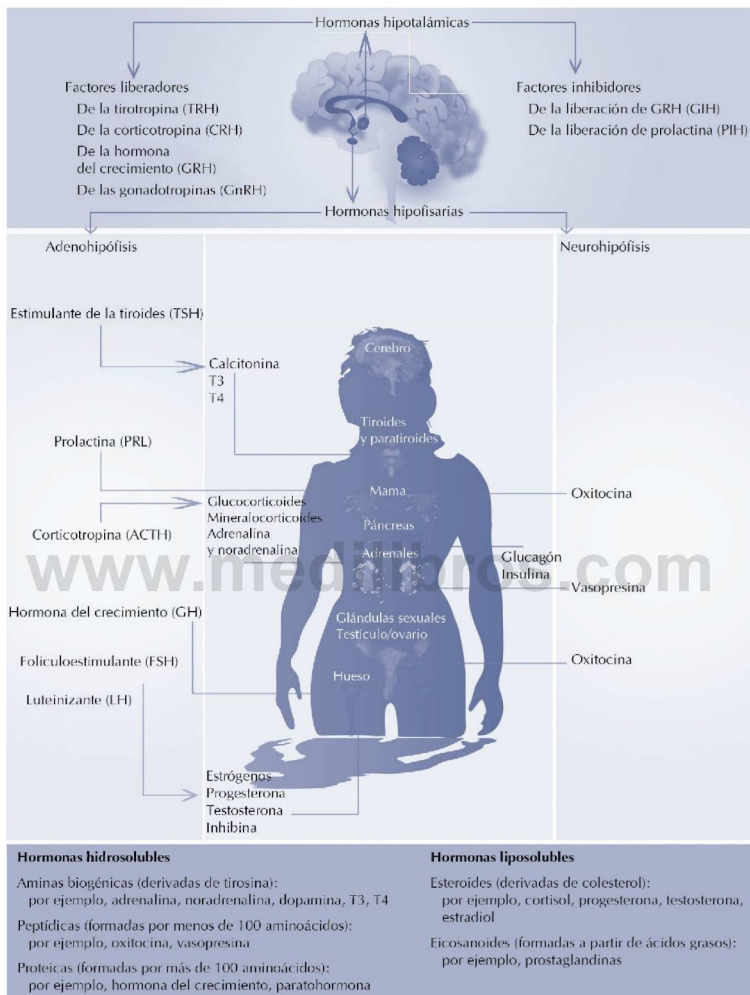


FIGURA 11.1 Sistema endocrino y sus principales componentes. La parte superior muestra un diagrama del cerebro humano, con el hipotálamo y la hipófisis y sus principales hormonas. La parte inferior muestra las principales glándulas con los factores hormonales asociados. (Imagen: Dr. Fernando Jáuregui Huerta. Departamento de Neurociencias. Universidad de Guadalajara.)

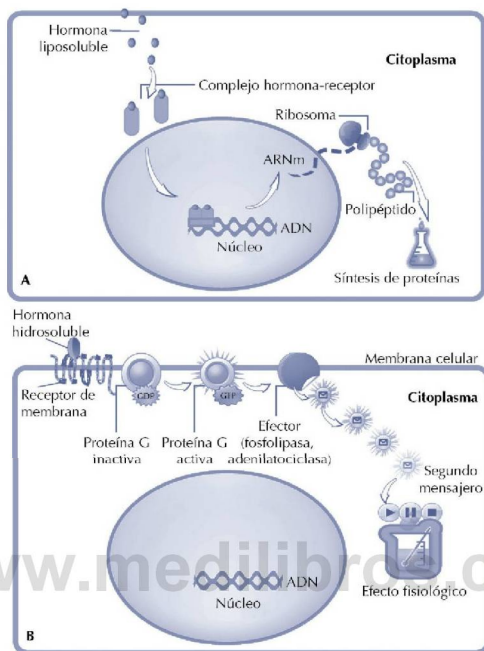


FIGURA 11.2 Principales mecanismos de acción hormonal. **A.** Mecanismo de acción clásico de las hormonas liposolubles (esteroides gonadales, esteroides adrenales y eicosanoides). Obsérvese la ubicación intracelular de los receptores y el efecto de estas hormonas sobre la síntesis de proteínas. **B.** Mecanismo clásico de acción de las hormonas hidrosolubles (aminas, péptidos y pequeñas proteínas). Puede observarse que la producción de efectos fisiológicos en este caso está mediada por una cascada molecular que implica a un segundo mensajero intracelular. (Imagen: Dr. Fernando Jáuregui Huerta. Departamento de Neurociencias. Universidad de Guadalajara.)

Unas y otras difieren notablemente en los mecanismos celulares que facilitan sus efectos (fig. 11.2). Independientemente de su estructura y de las vías celulares que activan, las hormonas regulan su secreción a través de dos mecanismos generales: retroalimentación positiva (el efecto de una hormona ocasiona que se incremente su propia producción) y retroalimentación negativa (el efecto de una

hormona ocasiona que se detenga su propia producción).

El creciente descubrimiento de sustancias que pueden ser concebidas como hormonas, su interacción con otras hormonas y la caracterización precisa de sus efectos han permitido establecer sistemas hormonales agrupados en los denominados ejes hormonales. El sistema nervioso central juega, en este punto, un papel crucial en

la regulación de la actividad hormonal a través del mecanismo conocido como regulación neuroendocrina. Más aún, el sistema nervioso es un mediador esencial en la relación hormonas-conducta.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, HORMONAS Y CONDUCTA

La capacidad adaptativa de los organismos depende, en gran medida, de la forma en que integran y responden a la información que captan del medio externo e interno. El sistema nervioso central y el sistema endocrino se especializan en el reconocimiento y la interpretación de los estímulos externos e internos y, además, producen y coordinan las respuestas que permiten la adaptación y la supervivencia. El sistema neuroendocrino (resultado de la interacción entre el sistema nervioso y el endocrino) es el principal responsable de ejecutar estas tareas. Los procesos psicológicos, que, a su vez, facilitan la adaptación, son también parte de este complejo sistema. Los avances científicos en el campo de la biología celular y molecular, la genética y las neurociencias han permitido establecer cada vez más conductas sujetas a regulación neuroendocrina. Los ejemplos más conocidos de esta compleja forma de regulación son la respuesta de estrés y la reproducción. Dedicaremos al estudio de estos sistemas la mayor parte de este capítulo.

RESPUESTA DE ESTRÉS Y FUNCIONES CEREBRALES

Estrés, como ya hemos mencionado, es un término acuñado por Hans Selye en 1936 comúnmente usado para referir «cualquier situación amenazante capaz de producir un reajuste conductual o fisiológico orientado a restablecer el bienestar individual». Al tipo de situaciones que, en términos perceptuales, pueden ser categorizadas como

amenazantes u hostiles se les denomina *estímulos estresantes* o estresores, y la serie de cambios que se generan en el nivel conductual y/o fisiológico para restablecer la homeostasis o aumentar las probabilidades de supervivencia se conocen por *respuesta de estrés*. En este orden de ideas, lo que referimos bajo el concepto de estrés es realmente una herramienta evolutiva que hace posible la adaptación. La respuesta de estrés es, quizá, el ejemplo más estudiado de la integración SNC-hormonas-conducta, en la que el principal sistema regulatorio es el sistema nervioso simpático a través de las hormonas adrenalina y noradrenalina, y el eje neuroendocrino, conocido como sistema hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA). Por su importancia en la actividad nerviosa y conductual, nos centraremos en este último. La [figura 11.3](#) ilustra este sistema.

La respuesta de estrés involucra una cascada hormonal muy bien conocida. Cuando una amenaza es percibida, un grupo de neuronas en el núcleo paraventricular del hipotálamo secreta la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) hacia un sitio que facilita la circulación de sustancias entre el hipotálamo y la hipófisis, conocido como sistema porta-hipofisario. En la hipófisis anterior, esa hormona estimula la liberación de una segunda hormona, conocida como corticotropina (ACTH). A su vez, la ACTH entra en la circulación general y recorre grandes distancias en el organismo para estimular la síntesis y la liberación de glucocorticoides (GLC) en la corteza adrenal. De los GLC, el más importante es el *cortisol*, que, por esta razón, se conoce como *hormona del estrés*. Además de ejercer un amplio número de acciones en distintos sistemas del organismo (regulación de los niveles de glucosa, de la presión sanguínea y de la respuesta inmunitaria), debido a su naturaleza lipófila, los glucocorticoides pueden

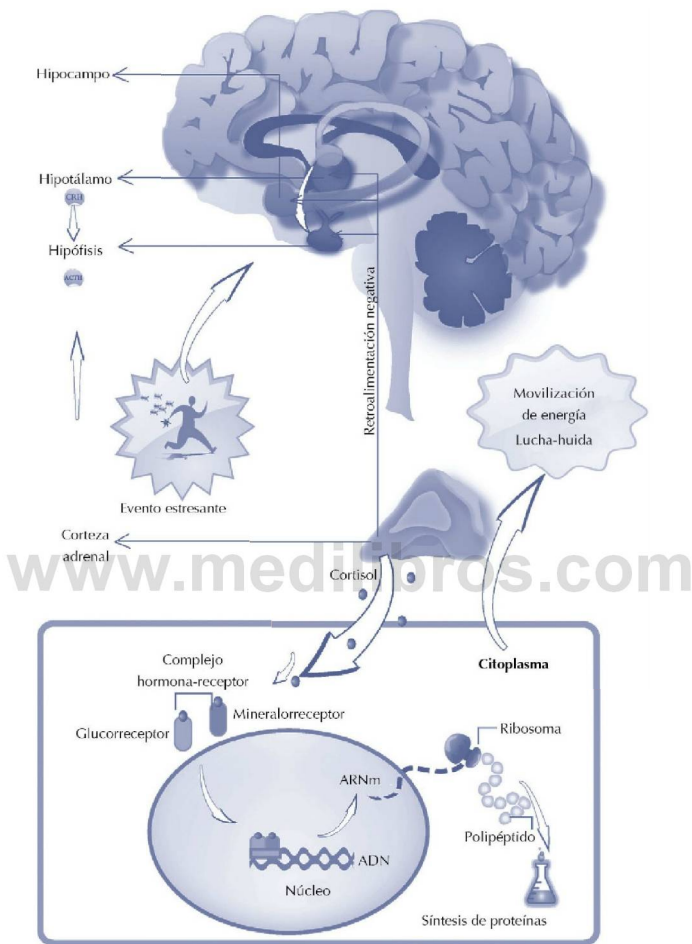


FIGURA 11.3 Sistema hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA). En la parte superior se esquematiza el encéfalo con las estructuras de mayor importancia en la regulación del sistema HHA y sus hormonas (hormona liberadora de la corticotropina [CRH], hormona adrenocorticotropa [ACTH] y cortisol). En la imagen inferior se representa el mecanismo de acción clásico de los glucocorticoides, de los cuales el cortisol es el más importante. (Imagen: Dr. Fernando Jáuregui Huerta. Departamento de Neurociencias. Universidad de Guadalajara.)

penetrar en el cerebro y actuar en distintas áreas cerebrales mediante la activación de dos tipos de receptores intracelulares, el mineralorreceptor (MR) y el glucorreceptor (GR), cuyo principal mecanismo de acción es genómico (v. fig. 11.2). En el hipotálamo y la hipófisis, los GLC regulan la actividad del eje HHA mediante el ya mencionado mecanismo de retroalimentación negativa. Al actuar sobre estructuras corticales y subcorticales (corteza prefrontal, hipocampo y amígdala), estas hormonas intervienen en la regulación de procesos como el aprendizaje y la memoria, la emoción y los estados atencionales. Por su importancia en la organización de la conducta y la relevancia que ha ocupado en la investigación científica actual, dedicaremos un apartado especial al aprendizaje y la memoria, y a su relación con el estrés y las hormonas.

MODULACIÓN HORMONAL DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

La vida cotidiana, la práctica clínica y la actividad experimental ofrecen una gran variedad de ejemplos acerca de la relación existente entre las hormonas, el estrés y el aprendizaje. Situaciones como improvisar un discurso ante un público desconocido de cuyo juicio depende algo importante para quien lo pronuncia o afrontar una situación emocionalmente intensa (positiva o negativa) permiten constatar que la capacidad para almacenar o recuperar información sufre cambios significativos en esas condiciones. La desafortunada experiencia de sucesos emocionalmente traumáticos como los que se viven en confrontaciones bélicas, catástrofes naturales, secuestros o situaciones de abuso sexual modifican indudablemente el curso normal del procesamiento de la información. En algunos casos, las vivencias traumáticas quedan fuertemente almacenadas y son recuperadas de forma

continua e intensa, mientras que, en otros, el almacenamiento y la recuperación del suceso son prácticamente inexistentes.

Aunque la memoria y el aprendizaje son inseparables, para fines didácticos podemos decir que el aprendizaje es el proceso que permite producir cambios en la conducta como respuesta a la experiencia, mientras que la memoria facilita que esos cambios se vuelvan duraderos. En otros términos, la memoria es el proceso mediante el cual el conocimiento del mundo es codificado, almacenado y recuperado. Así, pueden distinguirse por lo menos dos tipos conceptualmente diferenciados en lo referente al aprendizaje y la memoria. Uno es el declarativo o explícito y el otro, el no declarativo o implícito. El sistema que tiene que ver con el conocimiento de hechos y sucesos es el declarativo; puede ser recuperado de manera consciente, fácilmente expresado verbal o gráficamente, y se relaciona de forma estrecha con el funcionamiento del hipocampo y otras estructuras límbicas; el aprendizaje espacial es la forma mejor estudiada de este tipo de aprendizaje. Por su parte, el sistema que tiene que ver con procedimientos, formación de hábitos cognitivos y motores es el no declarativo; es difícil de recuperar conscientemente, se relaciona con estructuras subcorticales, como el neocórtex y la amígdala, e incluye por lo menos dos subtipos de aprendizaje: el asociativo, cuyos principales referentes son el condicionamiento clásico y operante, y el no asociativo, que comprende la habituación y la sensibilización (fig. 11.4).

La importancia de distinguir entre aprendizaje declarativo y no declarativo tiene que ver con el hecho de que la experiencia estresante afecta de manera distinta a esas formas de aprendizaje, tal como lo sugerimos al anotar las diferencias en la respuesta mnésica frente a eventos

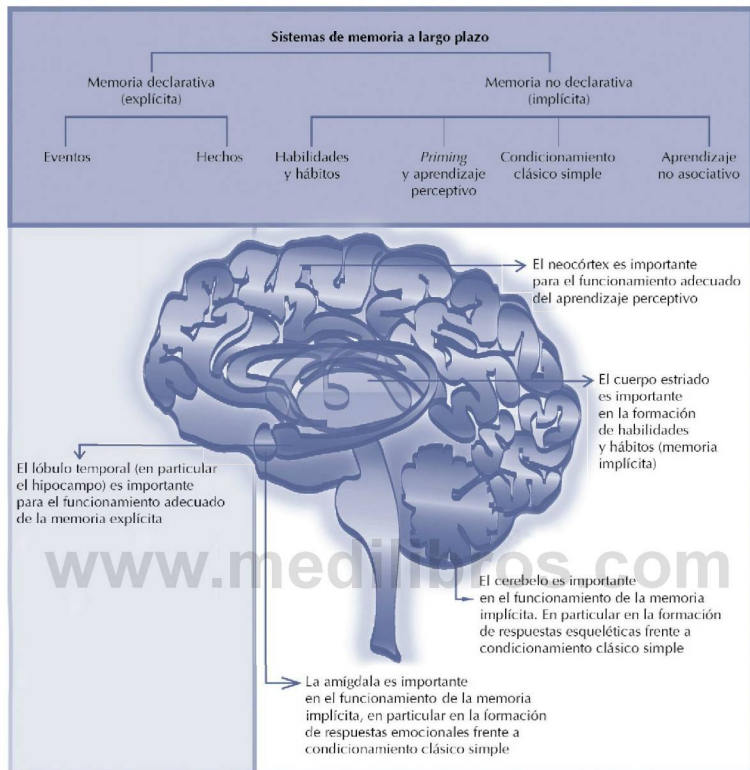


FIGURA 11.4 Clasificación de los sistemas de memoria y su correlato anatómico. En la parte superior se describen los principales subtipos de memoria, declarativa y no declarativa. En la parte inferior se hace referencia a las estructuras más estrechamente relacionadas con esos subtipos. (Imagen: Dr. Fernando Jáuregui Huerta. Departamento de Neurociencias. Universidad de Guadalajara.)

traumáticos al inicio de este apartado. Los datos más actuales sugieren que para entender o predecir la forma en que un evento estresante afectará al aprendizaje deben considerarse, además de las variables que tienen que ver con el propio proceso de aprendizaje, otros elementos, como la intensidad, la duración o la controlabilidad del evento, por una parte, o la edad, el sexo,

la condición genética y la historia del sujeto que lo afronta, por otra. Visto así, el hecho innegable de que la experiencia estresante modifica la capacidad de aprendizaje se vuelve complejo cuando se intenta predecir si un suceso determinado facilitará o inhibirá un tipo de aprendizaje en un sujeto concreto que experimenta una situación estresante con unas características dadas.

Sin embargo, de la evidencia experimental actual podemos extraer algunos datos interesantes:

- El estrés intenso tiende a facilitar el aprendizaje implícito o declarativo (p. ej., condicionamiento pavloviano).
- El estrés intenso tiende a inhibir el aprendizaje explícito o no declarativo (p. ej., aprendizaje con base en relaciones espaciales).
- El estrés leve o moderado tiende a facilitar el aprendizaje explícito (p. ej., aprendizaje basado en relaciones espaciales).

Tomando como referencia estos datos, que, al menos experimentalmente, parecen consistentes, se ha logrado establecer un modelo que intenta predecir la relación estrés-aprendizaje. Por lo menos en lo referente al aprendizaje explícito o declarativo, el esquema que más se ajusta en la interacción aprendizaje-estrés es el conocido como modelo de «U» invertida. Para entenderlo, podemos imaginar que en esta interacción los extremos de la U representan en sus dos puntas niveles muy elevados o muy reducidos de estrés, respectivamente, y que en la parte intermedia o curva de la U aparecen niveles leves o moderados de estrés. Así, cuando nos situamos en los extremos (estrés excesivo o nulo), el aprendizaje se dificulta, mientras que en la parte curva (estrés moderado y controlable), el aprendizaje se facilita. Simplificando en exceso lo anterior, podríamos decir que aprendemos mejor si contamos con un nivel moderado de estrés, mientras que las experiencias extremadamente estresantes o la ausencia total de estrés inhiben nuestra capacidad para aprender. Nótese, sin embargo, que estas afirmaciones varían en función de variables como el tipo de estímulo, la experiencia previa del sujeto o la duración de la experiencia, y que se aplican

solo cuando nos referimos a aprendizajes de tipo explícito o declarativo.

La innegable relación entre estrés y aprendizaje implica también de manera muy importante al sistema nervioso central, en particular a una estructura ubicada en la profundidad del lóbulo temporal conocida como hipocampo (fig. 11.5).

Desde el histórico informe del paciente H. M., célebre por su incapacidad para recuperar eventos recientes tras la extirpación bilateral de sus hipocampos, esta estructura se ha convertido en una de las más estudiadas en lo referente a las habilidades cognitivas. Sabemos que el hipocampo es relevante no solo para el adecuado funcionamiento de la memoria, sino también para la regulación de funciones como el estado emocional y la respuesta de estrés. El hipocampo posee, en la totalidad de las células que lo conforman, una gran cantidad de receptores para glucocorticoides, hormonas de tipo esteroide que se producen en la corteza adrenal cuando afrontamos condiciones estresantes. La existencia de estos receptores en el hipocampo ha motivado un número creciente de estudios orientados a conocer los efectos de diferentes condiciones estresantes sobre el sistema nervioso central y las capacidades cognitivas que se le asocian. Gracias a estos estudios, conocemos algunos datos que ayudan a comprender los mecanismos cerebrales que subyacen a las alteraciones producidas por el estrés intenso en la capacidad de aprendizaje. Entre esos mecanismos cabe mencionar los siguientes:

- Las células piramidales (uno de los tipos neuronales más abundante en las diferentes subregiones del hipocampo) sufren un proceso atrófico que afecta principalmente a las ramificaciones dendríticas de la porción apical de la neurona. Dicho fenómeno ha sido

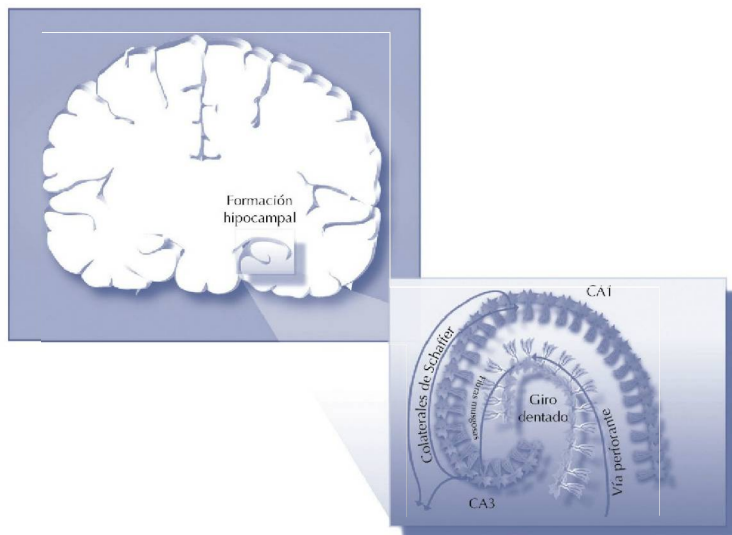


FIGURA 11.5 Circuito hipocampal en el cerebro humano. El componente neuronal de la formación hipocampal es conocido como «circuito neuronal trisináptico». Recibe aferencias de una o más de las cortezas de asociación que sintetizan la información de los diferentes canales sensoriales. La información de estas estructuras es llevada en serie a las cortezas parahipocampal y perirrinal, para luego ser reunida en la corteza entorrinal. Desde esta última es llevada al giro dentado a través de la vía perforante. La vía de las fibras musgosas transporta esa información a la zona CA3, que se proyecta después hacia CA1 por las colaterales de Schaffer. Se dirige finalmente al subículo y regresa a la corteza entorrinal. El circuito se retroalimenta teniendo a la corteza entorrinal como principal fuente de aferencias y eferencias. (Imagen: Dr. Fernando Jáuregui Huerta. Departamento de Neurociencias. Universidad de Guadalajara.)

también observado en personas expuestas a cantidades suprafisiológicas de glucocorticoides, como ocurre en la condición conocida como síndrome de Cushing.

- La neurogénesis hipocampal disminuye. El hipocampo es una región cerebral que conserva la capacidad para producir nuevas neuronas en el cerebro adulto. El estrés es un importante modulador de esa capacidad. Se

ha demostrado que, cuando un animal de laboratorio es expuesto a condiciones estresantes, se producen menos neuronas en el hipocampo de los animales estresados que en los animales no estresados.

- La actividad sináptica hipocampal se altera. Se ha demostrado también que la actividad de varios sistemas de neurotransmisión, que incluyen GABA, acetilcolina, serotonina y glutamato, se

modifica tras la afectación de procesos como la síntesis, la liberación, la expresión de receptores o la degradación de esos neurotransmisores en animales que han sido sometidos a condiciones estresantes durante largos periodos de tiempo.

- La síntesis de proteínas se modifica. Recordemos que el principal mecanismo de acción de los GLC es genómico (activan la síntesis de proteínas), y que al unirse a sus receptores se transportan al núcleo y activan regiones específicas del ADN. Se ha demostrado que, tras la activación crónica de los receptores para GLC en el hipocampo, la regulación de la expresión de genes que codifican para proteínas, como el glucorreceptor o el mineralorreceptor, se altera permanentemente. Como resultado de esa modificación, la regulación de la respuesta de estrés sufre cambios importantes, que se traducen en sujetos con hiper- o hiporrespuesta ante situaciones estresantes.
- Las células gliales cambian su funcionamiento normal. Tanto los astrocitos como los oligodendrocitos y las células microgliales sufren alteraciones morfológicas y funcionales cuando un sujeto es expuesto a eventos estresantes. Dado que las células gliales son responsables de funciones como la regeneración del sistema nervioso y la protección frente a estímulos lesivos, el sistema nervioso y sus funciones quedan en desventaja cuando estas células alteran sus funciones tras ser expuestas a situaciones de estrés.

Aunque el correlato o las consecuencias de los cambios descritos en el funcionamiento de los individuos son aún motivo de discusión, las evidencias más recientes indican que esas alteraciones coexisten con patologías comúnmente asociadas a estrés,

y que incluyen trastornos de tipo ansiedad (por estrés postraumático) y del estado de ánimo (depresión), y algunos componentes de patologías psiquiátricas (esquizofrenia).

HORMONAS DE LA REPRODUCCIÓN, CEREBRO Y CONDUCTA

El otro tema central en la relación hormonas-cerebro-conducta es el que relaciona las hormonas sexuales con la conducta reproductiva y las diferencias sexuales. Las hormonas sexuales son sustancias que se producen principalmente en las gónadas (ovarios y testículos) y, al igual que las hormonas del estrés, tienen una naturaleza esteroide y forman parte de un eje neuroendocrino, en este caso el sistema hipotalámico-hipofisario-gonadal.

Las hormonas sexuales hasta ahora conocidas se agrupan en estrógenos (estradiol), progestinas (progesterona) y andrógenos (testosterona), y afectan prácticamente a todas las funciones del organismo, aunque con variaciones relacionadas con la edad y el sexo. Los hombres adultos, por ejemplo, tienen 15 veces más testosterona que las mujeres, mientras que ellas tienen entre 5 y 10 veces más estradiol.

El estudio de las hormonas sexuales ha evidenciado uno de los ejemplos más claros de la forma en que las hormonas afectan al funcionamiento cerebral y la conducta. La diferenciación sexual es, en este punto, un caso especial. Se sabe que, durante el desarrollo embrionario, la conformación y la diferenciación sexual de los individuos están en gran parte determinadas por la presencia o ausencia del cromosoma Y y por los niveles de testosterona. La secreción de testosterona durante las primeras semanas de vida determina que el cerebro desarrolle características masculinas o femeninas, dependiendo de un proceso denominado *aromatización*,

que involucra, además, al estradiol. Por esta razón, el cerebro masculino suele ser aproximadamente un 15% más grande que el de la mujer y presenta otras diferencias denominadas *dimorfismos sexuales*. Quizá el más conocido de los dimorfismos es el que tiene que ver con las emisiones pulsátiles de esteroides gonadales. Recuérdese que la liberación de gonadotropinas por el cerebro masculino es estable y que en el femenino es pulsátil, situación que da origen al conocido ciclo menstrual. De igual forma, lo que conocemos como orientación sexual está fuertemente relacionado con la presencia o ausencia de hormonas durante el desarrollo temprano. Algunos experimentos realizados en animales de laboratorio han demostrado que la castración perinatal de los machos y el tratamiento de las hembras con testosterona producen preferencia sexual por individuos del mismo sexo. Se cree entonces que los cambios producidos por las hormonas en la organización del cerebro durante el desarrollo temprano son permanentes y explican, en cierta medida, las diferencias que en la vida adulta se observan entre machos y hembras en lo referente a conducta sexual, habilidades espaciales, coordinación motora, razonamiento matemático o fluidez verbal.

Durante la infancia, la cantidad de hormonas sexuales que circulan por el organismo es baja, debido a que los órganos reproductores están inmaduros. Sin embargo, la llegada de la pubertad interrumpe ese periodo de reposo con la aparición de los llamados caracteres sexuales secundarios, que, a su vez, son desencadenados por el aumento en la liberación de hormonas desde la hipófisis anterior (fig. 11.6). En los varones, los niveles de hormonas de tipo andrógeno (testosterona) son más altos que los de tipo estrógeno (estradiol) y, como consecuencia, el individuo se

masculiniza (se desarrollan los órganos sexuales, la musculatura, la laringe y el vello facial, y la línea de pelo en la cabeza entra en recesión); en las hembras predominan los estrógenos sobre los andrógenos, con el resultado de la feminización (crecen las mamas, se redondean los contornos del cuerpo, crece el útero y se inicia la menstruación). La influencia de las hormonas sobre la conducta sexual se vuelve extraordinariamente notable en la adolescencia. El estradiol y la progesterona, al actuar sobre receptores específicos (intracelulares, al igual que todos los esteroides) en regiones cerebrales como el hipotálamo, regulan de manera fundamental aspectos tan importantes como la ovulación. Durante la etapa ovulatoria, los niveles de estradiol y progesterona son elevados, y se favorece la expresión de conductas proclives a la relación amorosa y sexual. A diferencia de las hembras, en los machos adultos los niveles circulantes de hormonas androgénicas se mantienen relativamente estables. Se supone entonces que, en los machos, la libido y la conducta sexual pueden estar reguladas no solo por la testosterona, como ya se ha comprobado, sino por otros factores hasta ahora poco claros.

Los esteroides sexuales influyen en muchos más aspectos que los meramente relacionados con la reproducción y la conducta sexual. El comportamiento y el estado de ánimo son condiciones igualmente influidas por las hormonas sexuales. En la mayoría de los mamíferos, los machos exhiben un incremento en conductas de tipo agresivo con respecto a las hembras y, aunque la descripción precisa del mecanismo hormonal involucrado continúa discutiéndose, es factible que la testosterona sea responsable al menos de una parte de ese fenómeno. No menos importantes son los cambios que se observan en las hembras cuando

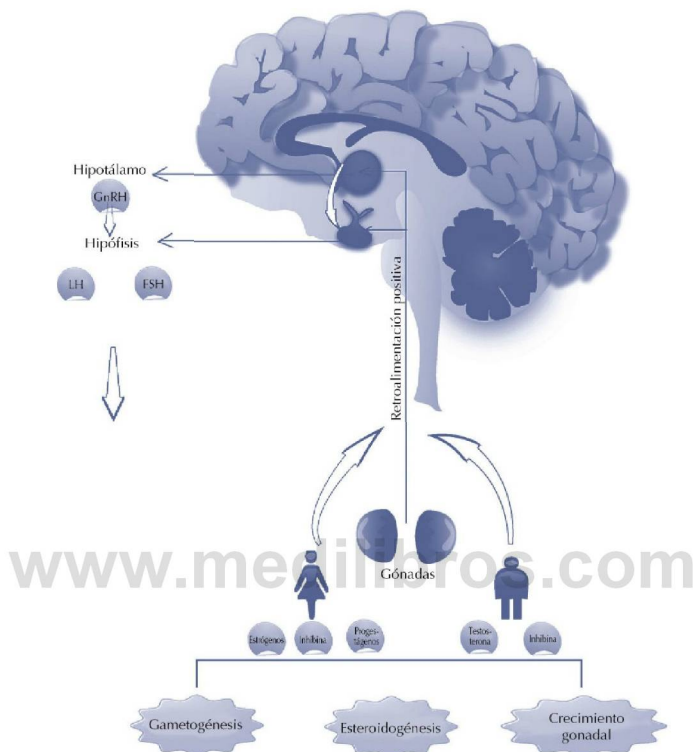


FIGURA 11.6 Sistema hipotálamo-hipofisario-gonadal y sus principales componentes: hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y hormonas gonadales. Obsérvese que, a diferencia del sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal, las hormonas gonadales ejercen un efecto de retroalimentación positiva en la hipófisis y el hipotálamo. (Imagen: Dr. Fernando Jáuregui Huerta. Departamento de Neurociencias. Universidad de Guadalajara.)

aparecen fluctuaciones en los niveles de estrógenos y progesterona. Durante la última fase del ciclo menstrual, es común observar en las mujeres un incremento en conductas de tipo ansiedad e irritabilidad asociadas con la disminución en los niveles de progesterona y sus metabolitos. Por el contrario, cuando los

niveles de esta hormona son elevados —tal como ocurre durante el embarazo—, la ansiedad y la irritabilidad disminuyen, y aparecen efectos tranquilizantes, relajantes y anestésicos. La menopausia es, de igual forma, un evento que ejemplifica esta interacción. En las mujeres menopáusicas es común observar un incremento en

conductas de tipo irritabilidad, ansiedad y depresión, que coinciden con la marcada disminución en la producción y circulación de estradiol y progesterona.

EFFECTOS COGNITIVOS Y CEREBRALES DE LOS ESTEROIDES SEXUALES

La memoria es el caso mejor comprendido del efecto regulatorio de los esteroides sexuales sobre las funciones cerebrales superiores. Los esteroides gonadales también tienen receptores en varios tipos celulares dentro del hipocampo y modulan por este medio la actividad neuronal. En experimentos de laboratorio se ha demostrado, por ejemplo, que el estradiol interviene de manera importante en un evento denominado potenciación de largo plazo (*LTP, long term potentiation*), crucial para la actividad sináptica-plástica de las neuronas. Son muy conocidos también los experimentos que demuestran un incremento muy acusado de sitios sinápticos en el hipocampo de ratas producidos por la administración de estradiol. La experiencia clínica ha evidenciado, por su parte, que el tratamiento con estrógenos en mujeres menopáusicas reduce el riesgo de presentar la demencia tipo Alzheimer, una patología caracterizada por una pérdida gradual de la memoria. Tal situación confirma la importancia de estas hormonas en el funcionamiento cognitivo. Finalmente, ha surgido un asunto de investigación especialmente interesante a partir del descubrimiento de la capacidad que tiene el cerebro para sintetizar esteroides. La existencia de un fenómeno que implica la síntesis local de esteroides en el cerebro ha llevado a crear el término *neuroesteroide* y a hacer una distinción entre neuroesteroides y esteroides neuroactivos (los neuroesteroides se sintetizan en el sistema nervioso y los esteroides neuroactivos actúan sobre

el sistema nervioso e incluyen las hormonas esteroides). La importancia de este asunto radica, en parte, en la utilidad de estas sustancias como agentes terapéuticos. Uno de los mejores ejemplos de tal utilidad proviene de observaciones que evidencian que tanto la vulnerabilidad como la capacidad regenerativa de distintas regiones cerebrales son marcadamente diferentes en machos y hembras, debido a la presencia de esteroides neuroactivos como la progesterona y el estradiol. Es sabido que el ciclo menstrual en las hembras puede influir de manera determinante en la respuesta del tejido cerebral a diferentes daños, que las variaciones en los niveles plasmáticos de hormonas sexuales influyen en el riesgo de padecer un infarto cerebral (las mujeres premenopáusicas son menos propensas al infarto que los hombres de la misma edad), y que en periodos en que las mujeres tienen niveles elevados de progesterona el número de ataques epilépticos disminuye.

EJEMPLO DE CORRELACIÓN: LAS ENSEÑANZAS DE LOS BABUINOS

Uno de los estudios más célebres y representativos del tema abordado en este capítulo es el aportado por el biólogo, neuroendocrinólogo y primatólogo Robert Sapolsky. Sus cerca de 30 años de observación de la conducta de babuinos en Kenia aportaron información muy valiosa acerca de cómo afecta el estrés a nuestro cuerpo y sobre cómo el estrato social nos hace más o menos vulnerables. Sapolsky notó que los babuinos dedicaban solo alrededor de 3 h diarias a conseguir comida, que se enfrentaban a pocos riesgos de depredación y que la mortalidad de los críos era muy baja; en consecuencia, dedicaban una gran parte de su tiempo a actividades como el cortejo, la competencia y el establecimiento de jerarquías (de ahí que supusiera que en

estos animales la principal fuente de estrés era psicológica y no fisiológica). Generalmente, los machos establecían jerarquías y aquellos con las posiciones de mayor dominancia solían tener un acceso más rápido a la comida, a los sitios de descanso más confortables y a la compañía sexual. Los subordinados, por su parte, debían buscar la comida despreciada por los dominantes y posponer el acceso al descanso y al apareamiento. Sin embargo, los babuinos solían formar alianzas inesperadamente y sus relaciones sociales se hacían más complejas. Las manadas comúnmente estaban lideradas por un macho dominante al que acompañaban otros adultos emparentados que participaban en el mantenimiento del estatus. Por debajo de esta jerarquía social se encontraban los machos no emparentados con el macho dominante, después las hembras y, por último, los babuinos jóvenes. Los conflictos entre grupos eran frecuentes y violentos. Cotidianamente se presentaban peleas entre familias que terminaban en la muerte del líder y la instauración de un nuevo macho dominante. Sapolsky dedicó buena parte de su trabajo a investigar la forma en que el estrés afecta a estos animales en relación con su posición social. Encontró inicialmente que los machos dominantes solían estar mucho menos afectados por el estrés que los subordinados, y que esas diferencias tenían consecuencias negativas en la salud de los más estresados.

Tras años de seguimiento, la manada que Sapolsky estudiaba se acercó a un basurero y encontró alimento en abundancia. Como era de esperar, el líder y su familia se alimentaron primero. Pocos días más tarde, los machos fueron muriendo en orden jerárquico (tal como habían comido), debido a que la comida estaba contaminada. Sobrevivieron solo los babuinos situados en la última parte de la jerarquía y se convirtieron, en consecuencia, en líderes de la manada.

Sorpresivamente, la manada se vio con una gran proporción de hembras y con machos líderes menos agresivos y cooperadores. En consecuencia, los ataques se redujeron de forma notable y las conductas de cooperación se incrementaron incluso entre los machos. Este tipo de conductas se mantuvieron en la manada aun cuando todos los machos sobrevivientes a la infección habían sido reemplazados.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Jáuregui-Huerta F, Ruvalcaba-Delgadillo Y, González-Castaneda R, García-Estrada J, González-Pérez O, Luquín S. Responses of glial cells to stress and glucocorticoids. *Curr Immunol Rev* 2010;6(3):195-204.
- Kandel E, Jessell T. *Principios de Neurociencia*. Madrid: McGraw-Hill; 2000.
- Luquín S, Jáuregui-Huerta F, Ruvalcaba-Delgadillo Y, González-Pérez O, Villaseñor-Cabrera TJ, García-Estrada J. Early life stress and learning: Long-term effects from adverse circumstances during development. En: Huerta M, Trujillo X, editors. *Recent Advances in the Neurophysiologic Basis of Disease and Addiction*. Kerala: Research Signpost; 2009. p. 151-78.
- McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5(2):205-16.
- Morgado I. The psychobiology of learning and memory: fundamentals and recent advances. *Rev Neurol* 2005;40(5):289-97.
- Pinel JPJ. *Biopsicología*. Madrid: Pearson Addison Wesley; 2007.
- Sandi C, Pinelo-Nava MT. Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plast* 2007;78970.
- Sapolsky RM. A Natural History of Peace. *Foreign Aff* 2006;85(1):104-20.
- Sapolsky RM. Stress in the Wild. *Sci Am* 1990; 262(1):116-23.
- Sapolsky RM. The endocrine stress-response and social status in the wild baboon. *Horm Behav* 1982;16(3):279-92.
- Ursin H. The psychology in psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23(6):555-70.

Neurodiagnóstico

José Luis Ruiz Sandoval, Erwin Chiquete Anaya
y Pamela Georgina Hernández Carrillo

INTRODUCCIÓN

La elaboración de un capítulo sobre diagnóstico neurológico parecería no tan necesario si consideramos la cantidad de textos que abordan el tema, así como la información cada vez mayor en páginas y servidores de Internet. Sin embargo, la relativa inexistencia de los mismos en el idioma español justifica el presente intento, más aún si se tiene en cuenta la arraigada neurofobia entre los alumnos de pregrado y posgrado en nuestro medio. En realidad, las neurociencias son una nutrida arista de ciencias afines dedicadas al estudio del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) enfocadas en cinco aspectos elementales:

1. Sistema regulador del tono muscular y de la vigilia.
2. Sistemas que interiorizan el universo (aférente o sensorial).
3. Sistemas que nos desplazan en el espacio (eferente motor).
4. Sistemas motivacionales (funciones básicas, límbicas, viscerales, racionalizadas o culturizadas).
5. Sistemas que programan, regulan y verifican la actividad mental.

IMPORTANCIA DEL NEURODIAGNÓSTICO

La neurología y otras ramas de las neurociencias aplicadas utilizan el método clínico (interrogatorio y exploración física) para la elaboración de la mejor alternativa diagnóstica. En esta tarea es esencial un ejercicio dinámico y multidireccional clínico-neurológico-anatómico-fisiopatológico. Es decir, es necesario un conocimiento básico y pragmático de la anatomía y la fisiología del SNC y el SNP, así como de las principales condiciones que lo pueden comprometer o hacer enfermar.

El SNC y el SNP son intangibles e invisibles al explorador (cerebro, médula espinal, raíces nerviosas, nervios periféricos y autonómicos). Sin embargo, son perfectamente predecibles y localizables en las múltiples maniobras de exploración neurológica. En otras palabras, para el diagnóstico neurológico es preciso poseer información teórica relativa a la neuroanatomía, adquisición de herramientas de exploración neurológica y, lo más importante, capacidad para su integración. Finalmente, y como corolario, es necesario aclarar que la neurología «utiliza», es decir, supedita los estudios de laboratorio y gabinete para

«comprobar» o «confirmar» la sospecha clínica inicial. La exploración neurológica es la *potencial evocado* más simple y barato dentro de las neurociencias aplicadas.

Consideraciones generales para el neurodiagnóstico

En el diagnóstico neurológico, el interrogatorio hace pensar en síndromes, topografías y etiologías específicas en la mitad o más de los casos, en tanto que la exploración neurológica aporta el resto. El clínico en neurología debe basar siempre su diagnóstico en la «duda metódica», es decir, habrá de creer en la información aportada por el paciente o sus familiares en una tercera parte del total, otro tanto en la información obtenida por el estudiante o residente en formación, y otro tercio en la propia indagatoria. El 10% restante se completa con los estudios de laboratorio e imagen.

Reglas para el diagnóstico neurológico (aplicadas a cualquier campo clínico)

Relativas al médico

- Disposición absoluta.
- Sin presiones de tiempo (a pesar del síndrome de *burn-out* o del síndrome del aniquilamiento médico).
- Escuchar (el paciente siempre tiene la razón).
- Concentración y lucidez.
- Sin prejuicios ni sesgos (ser una «hoja en blanco»).
- El caso más simple en apariencia puede ser el más interesante del día.
- Todo paciente es un «reto».
- Nadie es infalible.
- Reconsiderar el interrogatorio y la exploración si el diagnóstico es difícil.

Relativas a la institución

- Espacio físico adecuado (que favorezca la confianza y la exploración del paciente).

- Apoyo sin restricciones a toda actividad que favorezca la relación médico-paciente.
- Considerar siempre que la evaluación neurológica ocurre dentro de un contexto médico-legal.
- Que favorezca la docencia e investigación.

Historia clínica neurológica

Se inicia como toda historia clínica en medicina, y es pertinente no omitir información relevante en cada apartado de la misma:

- Interrogatorio:
 - Ficha clínica.
 - Motivo de consulta (MC).
 - Principio y evolución del padecimiento (PEPA).
 - Antecedentes personales no patológicos (APnoP).
 - Antecedentes personales patológicos (APP).
 - Antecedentes ginecoobstétricos (AGO).
 - Antecedentes perinatales.
 - Interrogatorio por aparatos y sistemas (IPAYS).
- Exploración:
 - Signos vitales.
 - Exploración física general.

Exploración neurológica

Además de los requisitos relativos al médico y a la institución en la que se trabaja, es adecuado disponer de un equipo de exploración neurológica completo. En el momento de la exploración resulta conveniente ordenar en una bandeja (fig. 12.1) cada una de las herramientas de diagnóstico, de tal suerte que sistematizadamente se evite obviar información importante.

La *exploración neurológica sistematizada* comprende los siguientes aspectos:

- Inspección: ¿existe respuesta espontánea?
- Conversación: ¿existe interacción verbal y respuesta a comandos?
- Estimulación: ¿responde a estímulos dolorosos?
- La descripción o *narrativa* de los estados de conciencia distingue entre:
 - *Hiperalerta*. Condición propia de estados paranoides, manía, genios o superdotados (Albert Einstein, Isaac Newton).
 - *Alerta*. El sujeto está despierto, consciente de sí mismo y de su entorno.
 - *Somnolencia*. El sujeto tiende a dormir, pero con un estímulo verbal o sonoro recupera fácilmente el estado de alerta. Este estado de conciencia no necesariamente es patológico, ya que es normal en casos de sueño fisiológico o modorra por desvelo o fatiga.
 - *Estupor superficial*. Se requiere un estímulo doloroso leve para reaccionar, abrir los ojos, balbucear, movilizar una o ambas extremidades, localizar y retirar el estímulo.
 - *Estupor profundo*. Se requiere un estímulo doloroso intenso para reaccionar, abrir los ojos o movilizar una extremidad. Generalmente, el paciente no localiza ni retira el estímulo; puede presentar, además, posturas inespecíficas o graves (decorticación o descerebración).
 - *Coma*. El paciente no responde a ningún estímulo, requiere apoyo ventilatorio y su condición clínica suele ser muy grave. Conserva reflejos de tallo cerebral.
 - *Hipercoma (muerte encefálica)*. El paciente no responde a ningún estímulo y ha perdido todos los reflejos de tallo cerebral. Requiere estudios paraclínicos para confirmar su condición (electroencefalograma,

potenciales evocados multimodales, Doppler transcraneal o angiografía cerebral).

Estado de conciencia según la escala de coma de Glasgow

Esta escala (tabla 12.1) fue desarrollada por Jennett y Teasdale entre 1974 y 1977, y se aplicó inicialmente en la evaluación de pacientes con traumatismo craneoencefálico. Posteriormente, su uso se generalizó a otras condiciones neurológicas o neuroquirúrgicas, como la enfermedad vascular cerebral isquémica o hemorrágica.

Estados de conciencia crónicos

Son estados de conciencia posteriores a un episodio neurológico agudo y grave, como el estado de coma. Estas condiciones son cada vez más frecuentes debido a los avances farmacológicos y a la sofisticación tecnológica en las unidades de terapia intensiva. Los tiempos para definir estos estados de conciencia varían, y se requiere que el paciente no esté sometido al efecto de sedantes ni relajantes musculares u otra condición médica que impida la adecuada valoración. Los más frecuentes son los siguientes:

- *Estado vegetativo*. Condición clínica en que no existe signo evidente de conciencia de sí mismo o del entorno inmediato. El sujeto es incapaz de interactuar o de reaccionar a estímulos adecuados. Puede ajustar sus ciclos de sueño-vigilia y requiere apoyo nutricional total. También se le llama *coma vigil* o estado apático.
- *Estado vegetativo persistente*. Dependiendo del episodio neurológico, se ha fijado en 3 meses para las condiciones no relacionadas con trauma craneal y hasta en 12 meses cuando existe este antecedente. Debido a la recuperación espontánea que puede ocurrir en algunos pacientes en cualquier momento, estos plazos son actualmente controvertidos.

TABLA 12.1 Escala de coma de Glasgow*

| Mayores de 1 año | | Menores de 1 año | |
|-------------------------|---|-------------------------|---|
| Apertura de ojos | | | |
| Espontánea | 4 | Espontánea | 4 |
| Al hablarle | 3 | Al hablarle | 3 |
| Con dolor | 2 | Con dolor | 2 |
| Ausencia | 1 | Ausencia | 1 |
| Verbal | | | |
| Orientado | 5 | Balbuceo | 5 |
| Confuso | 4 | Irritable | 4 |
| Palabras inadecuadas | 3 | Llanto con el dolor | 3 |
| Sonidos inespecíficos | 2 | Quejidos con el dolor | 2 |
| Ausencia | 1 | Ausencia | 1 |
| Motora | | | |
| Obedece órdenes | 6 | Movimientos espontáneos | 6 |
| Localiza dolor | 5 | Retirada al tocar | 5 |
| Retirada al dolor | 4 | Retirada al dolor | 4 |
| Flexión anormal | 3 | Flexión anormal | 3 |
| Extensión anormal | 2 | Extensión anormal | 2 |
| Ausencia | 1 | Ausencia | 1 |

*En esta escala, la puntuación más baja (3) corresponde al estado de coma, en tanto que la más alta (15) se asocia al estado de alerta o de normalidad.

- **Estado de conciencia mínimo.** Existe grave compromiso neurológico. Sin embargo, se observan claras y reproducibles evidencias de conciencia de sí mismo o del entorno como respuesta afirmativa o negativa a órdenes simples, verbalización coherente, risa o llanto apropiado a un estímulo con significado emocional, seguimiento o fijación de la mirada, intento de alcance de objetos o localización y retiro del estímulo algíco. Muchos estados de conciencia descritos en el pasado como «mutismo acinético» y otras condiciones similares corresponden a lo que hoy se conoce como estado de conciencia mínimo.

Condiciones que simulan alteraciones del estado de conciencia

Enclaustramiento o seudocomo (locked in syndrome). La persona está consciente, pero no puede moverse debido a la parálisis de casi todos los músculos voluntarios del cuerpo. Por lo general, se debe a una lesión de la parte anterior del puente o protuberancia, donde descienden la mayor parte de las fibras motoras que comunican nuestro cerebro con los músculos. Este síndrome ha sido descrito como «lo más cercano a estar enterrado vivo», ya que el enfermo ve, oye, siente, huele y piensa, pero es incapaz de comunicarse con los demás. Algunos pacientes pueden conservar el

movimiento de ciertos músculos de los ojos y de los párpados, con lo cual pueden llegar a establecer alguna comunicación con los demás.

Funciones mentales

Las funciones mentales son capacidades que traducen la integridad de un sistema sensorio-perceptual, la rememoración del aprendizaje anterior, la integridad de mecanismos corticosubcorticales que sustentan el pensamiento, y la capacidad de manejar información o eventos de forma simultánea. Las funciones mentales separan a nuestra especie de las demás y son un área de amplio dominio por parte del psicólogo y el neuropsicólogo. Las funciones que se exploran son orientación, atención, lenguaje, memoria, pensamiento, juicio, cálculo, capacidad de abstracción, analogía, afecto, gnosis, praxias, percepción, actividad psicomotora, aptitud e introspección, entre otras.

Este apartado suele ser descriptivo y varía en su extensión dependiendo de si es elaborado por el neurólogo, el neurocirujano, el psicólogo o el neuropsicólogo; por supuesto, es más detallado y profundo por los dos últimos profesionales. En cualquier caso, se requiere un estado de conciencia de alerta o vigilia para su cabal evaluación y validación.

Estado confusional agudo (*delirium*, psicosis tóxica, síndrome cerebral orgánico)

Se trata de un síndrome neuropsiquiátrico complejo, de etiología múltiple, inicio agudo, curso fluctuante y breve duración. Combina trastornos del estado de conciencia con funciones mentales alteradas, como por ejemplo, inatención, desorganización del pensamiento, alucinaciones y delirios, somnolencia, estupor, etc. Puede ser hiperactivo, hipoactivo o mixto. El ejemplo clásico es el *delirium tremens* secundario a abstinencia entre los alcohólicos.

Nervios craneales

Los nervios craneales son 12. Son pares y sus funciones pueden ser aferentes (sensitivas somáticas o sensitivas especiales) o eferentes (motoras o viscerales). Estas funciones pueden ser, además, exclusivas o mixtas. Los nervios craneales aferentes integran información en el tallo cerebral o en el cerebro directamente, en tanto que los eferentes tienen su origen en el tallo cerebral y lo abandonan para inervar músculos, ganglios autónomos y glándulas, todo bajo un control supranuclear estricto. Los nervios craneales I y II son a veces considerados una extensión del SNC, más que nervios propiamente dichos. En la [tabla 12.2](#) se describen la función, el origen y la exploración de los nervios craneales y en la [tabla 12.3](#) se detallan las funciones aferentes y eferentes de los mismos.

Examen del sistema motor

El sistema motor tiene como objetivo desplazar una parte o todo nuestro organismo en el espacio mediante la contracción muscular, ya sea de forma voluntaria o refleja. Para hacerlo efectivo se requieren dos neuronas (o tres, si se considera a las interneuronas). La primera motoneurona, o neurona motora superior, nace en la corteza cerebral—no solamente frontal—y, junto con otras estructuras subcorticales, varios de sus axones terminan en el tallo cerebral (vía corticomesencefálica, corticopontina y corticobulbar). Se decusa después en el nivel bulbar y desciende para constituir la vía corticoespinal. Esta vía es conocida como «sistema piramidal» ([fig. 12.3](#)).

La segunda motoneurona, o neurona motora inferior, está formada por las motoneuronas ubicadas en los núcleos motores craneales en el tallo cerebral y por las neuronas del asta anterior de la médula espinal. Los axones de estas neuronas

TABLA 12.2 Función, origen y exploración de cada nervio craneal

| Nervio | Función | Origen | Exploración |
|---------------------------|---|--|--|
| I (olfatorio) | Olfacción | Fibras del nervio olfatorio en la mucosa olfatoria | Con sustancia «olorosa» en cada fosa nasal (el sujeto identifica el olor) |
| II (óptico) | Visión | Células ganglionares, retina y nervio óptico | Fondo de ojo, agudeza visual, campimetría, colorimetría, reflejo pupilar |
| III (motor ocular común) | Mueve los ojos (excepto hacia afuera, abajo/adentro) | Complejo oculomotor en el techo del mesencéfalo. Núcleo de Edinger-Westphal (función parasimpática) | Se pide al paciente que siga su dedo mientras realiza una «H» en el aire y que haga apertura palpebral. Incluye el reflejo fotomotor y de acomodación |
| IV (patético o troclear) | Mueve los ojos hacia abajo y adentro | Núcleo motor en la parte baja del mesencéfalo | Se pide al paciente que mire el ala de su propia nariz |
| V (trigémino) | Masticación y sensibilidad craneofacial | Núcleo principal y accesorio en el puente. Ganglio de Gasser (sensibilidad somática) | El paciente abre la boca contra resistencia y muerde fuerte un depresor lingual. Se toca con hisopo su cara y la conjuntiva ocular, y se le pide que identifique el tacto |
| VI (motor ocular externo) | Mueve los ojos hacia afuera | Núcleo motor en el puente, hacia el piso del IV ventrículo | Se pide al paciente que mire lateralmente hacia la derecha y la izquierda |
| VII (facial) | Expresión facial. Gusto en los dos tercios anteriores de la lengua, lagrimeo y salivación | Núcleo motor en el puente. Núcleo salival superior y del tracto solitario. Núcleo intermediario de Wrisberg (sensitivo somático) | Mímica facial: sonreír, enseñar los dientes, inflar las mejillas, levantar las cejas, arrugar la frente. Identificar sabores: dulce, salado, ácido, amargo. Sensibilidad de la parte posterior del conducto auditivo externo |
| VIII (vestibulococlear) | Audición-equilibrio | Rama coclear en el ganglio de Corti. Rama vestibular en el ganglio de Scarpa | Prueba de Weber y de Rinné. Reflejo optocinético. Pruebas calóricas en el conducto auditivo externo |

TABLA 12.2 Función, origen y exploración de cada nervio craneal (cont.)

| Nervio | Función | Origen | Exploración |
|--------------------------|--|---|--|
| IX (glossofaríngeo) | Sensación en la faringe. Gusto en el tercio posterior de la lengua. Salivación | Núcleo ambiguo en el bulbo. Ganglio de Andersch y Ehrenritter (sensitivo-somático). Núcleo salival inferior en el piso de IV ventrículo (parasimpático) | Deglución, reflejo nauseoso. Gusto en el tercio posterior de la lengua |
| X (vago o neumogástrico) | Inerva los músculos de la laringe y la faringe Función autonómica | Núcleo ambiguo en el bulbo. Núcleo dorsal del vago | Reflejo nauseoso, deglución, fonación. Se pide al paciente que diga «jaaaah!», y se observa simetría en la elevación del velo del paladar y la úvula |
| XI (espinal) | Inerva el trapecio y el esternocleidomastoideo | Núcleo ambiguo, núcleos del asta anterior de la porción superior de la médula cervical | Se pide al paciente que levante los hombros y gire la cabeza contra resistencia |
| XII (hipogloso) | Inerva los músculos de la lengua | Núcleo en el ala blanca interna del piso del IV ventrículo | Se pide al paciente que protruya la lengua y empuje la lengua contra resistencia |

abandonan el tallo y la médula espinal para constituir las raíces y los nervios (craneales motores), o bien las raíces, los plexos y los nervios periféricos, que terminan todos en las fibras musculares efectoras.

Fuerza

La fuerza se cuantifica de acuerdo con la escala propuesta por el Medical Research Council (MRC) de la siguiente manera:

- No contracción (parálisis total o plejía): **0**.
- Contracción que no desplaza la extremidad o articulación: **1**.

- Desplazamiento articular leve sobre el plano horizontal: **2**.
- Desplazamiento articular que vence la gravedad: **3**.
- Existe movimiento contra resistencia: **4**.
- La fuerza es normal: **5**.

La exploración de la fuerza puede ser global o segmentaria. La *exploración global* se refiere a la centrada en grupos musculares de gran parte de una extremidad. Cuando el déficit es menor (entre 4 a 5), se hace uso de las llamadas maniobras de pequeña paresia o claudicación piramidal.

TABLA 12.3 Función aferente y eferente de nervios craneales

| Nervio craneal | Aferente sensitivo somático | Aferente sensitivo especial | Eferente motor | Eferente visceral |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------|
| I (olfatorio) | | X | | |
| II (óptico) | | X | | |
| III (motor ocular común) | | | X | X |
| IV (patético o troclear) | | | X | |
| V (trigémino) | X | | X | |
| VI (motor ocular externo) | | | X | |
| VII (facial) | X | X | X | X |
| VIII (vestibulococlear) | | X | | |
| IX (glossofaríngeo) | X | X | X | X |
| X (vago) | X | | X | X |
| XI (espinal) | | | X | |
| XII (hipogloso) | | | X | |

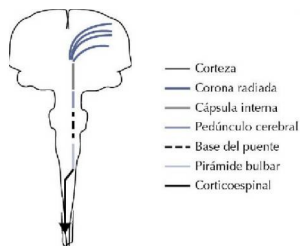


FIGURA 12.3 Vía piramidal o neurona motora superior.

En la *maniobra de Barré* se pide al sujeto que separe al máximo los dedos, colocando una mano frente a la otra por sus superficies palmares sin entrar en contacto, con los meñiques enfrentados

(fig. 12.4). En caso de anormalidad, los dedos se juntan y se extienden, menos en el lado parético. La palma de la mano está, por dicho motivo, más excavada. En la *maniobra de Mingazzini*, el enfermo es



FIGURA 12.4 Maniobra de Barré normal.

colocado en decúbito prono con los muslos perpendiculares a la cama y las piernas en un ángulo recto con ellas (flexión de rodillas). Lo que se observa es que el segmento del lado afectado cae antes (fig. 12.5).

Por su parte, en la *exploración segmentaria* se exploran grupos proximales y distales de las extremidades, comparándolos entre sí y con las extremidades contralaterales:

- Parte proximal de las extremidades superiores. Se indica al paciente que cierre los ojos y extienda los brazos con las palmas hacia arriba. En caso de debilidad, el brazo afectado cae lentamente y adopta la posición prona.
- Parte distal de las extremidades superiores. Se pide al paciente que oprima el dedo índice del examinador lo más fuerte posible. Lo normal es que el examinador tenga marcada dificultad para retirar el dedo.
- Parte proximal de las extremidades inferiores. Se pide al paciente que se coloque de pie y, al mismo tiempo, doble ligeramente una pierna. Cuando existe debilidad, la extremidad claudica.
- Parte distal de las extremidades inferiores. Para la flexión plantar se le pide al paciente que camine de puntillas y, para valorar la extensión, se le pide que camine de talones.



A



B

FIGURA 12.5 Maniobra de Mingazzini A. Postura anormal por discreta caída de la extremidad inferior izquierda. B. Postura normal.

Una exploración más detallada se realiza explorando la acción de cada músculo dependiendo de la debilidad que refiera el paciente.

Tono muscular

El tono muscular es la resistencia a la movilización pasiva y se explica por la participación del arco reflejo miotático medular y las vías piramidales, extrapiramidal y cerebelosa. La determinación del tono muscular es una cuestión de experiencia personal y resulta difícil de evaluar cuantitativamente. Las variaciones en el tono muscular normal pueden ser de hipertonia e hipotonía.

En caso de *hipertonia*, se distingue entre:

- *Espasticidad*. Al principio del movimiento pasivo de la extremidad explorada se presenta resistencia o aumento de tono, la cual se vence abruptamente como el «fenómeno de la navaja de muelle». Predomina en los músculos antigravitatorios flexores de los miembros superiores y extensores de los inferiores. Ocurre por lesiones de la vía piramidal.
- *Rigidez*. Se produce en lesiones de la vía extrapiramidal. En la exploración pasiva se detecta una resistencia que es uniforme desde el inicio hasta el final, para dar la impresión de que se está

«doblando un tubo de plomo». En la enfermedad de Parkinson, el signo de «rueda dentada» es debido a la hipertonia y el temblor asociado.

- *Paratonía*. Es el aumento del tono constante con oposición al movimiento en cualquier dirección. Se observa en lesiones del lóbulo frontal y en algunas demencias.

La *hipotonía* es la pérdida del tono normal. Los músculos se observan y palpan flácidos y blandos, con reducción de la resistencia al movimiento pasivo de la extremidad. Ocurre en lesiones neuropáticas, del asta anterior, cerebelosas y del huso muscular.

Masa muscular (trofismo)

El tamaño de los músculos varía con la edad, el género, la constitución corporal, la profesión, el estado nutricional y la actividad física. Mediante inspección y palpación, el examinador evalúa la masa muscular con las siguientes posibilidades:

- *Atrofia muscular o pérdida de volumen*. Ocurre en enfermedades de motoneurona o músculo, y se asocia a debilidad importante. Una atrofia muscular marcada y asimétrica ocurre en lesiones de las raíces y el nervio periférico. Los patrones simétricos proximales suelen corresponder a miopatías, y los distales, a neuropatías (fig. 12.6).



FIGURA 12.6 Atrofia muscular de la región tenar e hipotenar de ambas manos, así como del antebrazo izquierdo en un paciente con neuropatía motora con bloqueo de conducción.

- **Hipertrofia.** El aumento de la masa muscular se observa en individuos atléticos y en distrofia muscular o miotonía congénita.

Reflejos

Son respuestas involuntarias a estímulos y proporcionan información relativa a la integridad del SNC y el SNP. Los reflejos pueden ser *normales* o *patológicos*.

Reflejos normales

Son reflejos segmentarios simples y están presentes en individuos sanos. Pueden ser profundos o superficiales.

Reflejos profundos, de estiramiento muscular o miotáticos (REM)

Su arco reflejo es el mismo que el que mantiene el tono. Tienen una aferencia desde el huso neuromuscular por el nervio sensitivo hasta la médula y, desde esta, a través de una sinapsis modulada, a la raíz motora y el nervio efector hasta las unidades motoras. Este largo recorrido comprende una amplia zona del sistema nervioso y su alteración traduce varias posibilidades topográficas. La modulación suprasegmentaria es responsable de la abolición de reflejos y

de debilidad en la fase aguda de la lesión de la motoneurona superior, que evoluciona con el tiempo a su exageración patológica debido a la pérdida de la modulación inhibitoria del arco reflejo miotático que conduce las fibras piramidales de la vía corticoreticuloespinal.

Técnica para realizar la exploración de los REM

- El paciente debe estar relajado. Se puede conversar con él para distraer su atención o pedirle que mire a otro lado.
- Se ha de conseguir un grado óptimo de tensión en el músculo mediante la manipulación y colocación pasiva de la extremidad. El paciente ha de estar con los antebrazos apoyados en los muslos y los pies, de preferencia, colgados.
- Se aplica un estímulo de distensión suficiente con un martillo largo con peso suficiente en la cabeza del mismo (fig. 12.7).
- Los reflejos de las piernas se pueden reforzar mediante un esfuerzo intenso y sostenido de separar las manos, que se mantienen unidas con los dedos flexionados (maniobra de Jendrassik; fig. 12.8).



FIGURA 12.7 Martillos de reflejos.



FIGURA 12.8 Maniobra de Jendrassik.

- Los reflejos de las extremidades superiores pueden reforzarse apretando los dientes, juntando las rodillas con fuerza y cerrando el puño con la mano contralateral.
- Los REM se gradúan según la intensidad de la respuesta motora (tabla 12.4).
- El *clonus* corresponde a una hiperactividad de los reflejos de las extremidades inferiores. Se evoca al mantener una tensión sobre el tendón de Aquiles. Para ello se realiza de forma rápida una dorsiflexión del pie y se ejerce una ligera presión. En condiciones normales, el pie puede mostrar flexión plantar una o dos veces. Más de dos sacudidas indican reflejos hiperactivos, aunque no siempre este hallazgo es patológico.
- Aunque los REM pueden obtenerse de casi todos los músculos accesibles, rara

vez tiene utilidad su valoración en músculos distintos a los siguientes: bicipital C5-C6, estilorradiar C6, tricipital C7, rotuliano L3-L4, aductor L2-L3-L4, aquileo S1.

Reflejos superficiales o cutáneos

El estímulo se aplica sobre la piel. El arco reflejo es más complicado que el de los profundos, ya que son multisegmentarios y polisinápticos. La integridad de la vía piramidal es condición imprescindible.

Reflejos abdominales superficiales. Se evalúa la inervación del abdomen en sus dos porciones: superior (T8-T10) e inferior (T10-T12).

Técnica

- En primer lugar, colocar al paciente en posición supina.

TABLA 12.4 Reflejos de estiramiento muscular según la intensidad de la respuesta motora

| Respuesta a estímulo | Tabulación con cruces | Tabulación numérica |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Sin respuesta | 0 | 0 |
| Respuesta ligeramente disminuida | + / ++ | 1/2 |
| Normal | ++ / +++ | 2/2 |
| Respuesta más intensa de lo normal | +++ / ++++ | 3/2 |
| Exaltados/ <i>clonus</i> | ++++ / ++++ | 4/2 |

- Emplear un alfiler o un aplicador con punta de algodón.
 - Frotar la piel en los cuatro cuadrantes.
 - Hacer el movimiento de la periferia hacia el ombligo.

En condiciones normales, el ombligo se desplazará ligeramente hacia el lado estimulado. Esta respuesta puede estar disminuida en pacientes de edad avanzada, obesos o en múltiparas.

Reflejo cremastérico (L1, L2). Con el paciente de pie o en decúbito dorsal, se frota suavemente hacia arriba la cara interna del muslo, cerca del escroto, con un alfiler. Al realizar la maniobra, se observa ligera elevación del testículo ipsilateral.

Respuesta plantar. Se requiere un objeto moderadamente romo para el estímulo, como una llave, un depresor lingual partido por la mitad, una pluma con tapa, un palillo, etc. Se sostiene el tobillo del paciente y se frota la superficie plantar, empezando en el lado externo del talón y continuando hacia arriba en dirección a la cara plantar de la cabeza de los metatarsianos, y luego de forma curva en dirección interna a la cara plantar del primer dedo. En condiciones normales, se observa una ligera y breve flexión de todos los dedos del pie.

Reflejos patológicos

Son provocados por estímulos de distensión muscular o superficial, y son más complejos que el reflejo segmentario simple. Estos reflejos solo pueden ser evocados en condiciones de anomalía neurológica, teniendo como denominador la extensión del primer dedo del pie y un movimiento en abanico de los demás dedos (abducción y ligera flexión). Los principales reflejos patológicos son los siguientes:

- **Signo de Babinski.** Al estimular la planta del pie, se extiende el primer dedo, generalmente asociado a un movimiento en abanico de los demás dedos (fig. 12.9).
- **Signo de Chaddock.** Se evoca al estimular la cara lateral del dorso del pie, desplazando el estímulo debajo del maléolo externo hacia los dedos de los pies (fig. 12.10).
- **Signo de Oppenheimer.** Se obtiene deslizado hacia abajo los nudillos o los dedos índice y pulgar juntos, sobre el borde anterior de la tibia (fig. 12.11).
- **Signo de Gordon.** Se evoca al oprimir firmemente los músculos de la pantorrilla (fig. 12.12).
- **Signo de Schaeffer.** Se evidencia al oprimir firmemente el tendón de Aquiles (fig. 12.13).



FIGURA 12.9 Signo de Babinski.



FIGURA 12.10 Signo de Chaddock.

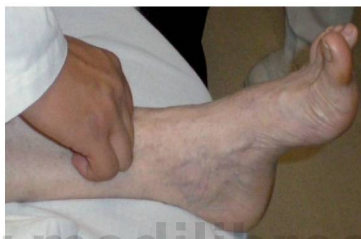


FIGURA 12.11 Signo de Oppenheim.



FIGURA 12.12 Signo de Gordon.

Síndrome de neurona motora superior y de neurona motora inferior

Una vez explorada la fuerza, el tono, el trofismo y los reflejos, se está en condición de caracterizar dos tipos de síndromes, con su inherente correlato neuroanatómico:

- *Síndrome de neurona motora superior (SNMS)*. La alteración ocurre en la vía

piramidal desde su origen en la corteza cerebral hasta su terminación en el tallo cerebral o la médula espinal.

- *Síndrome de neurona motora inferior (SNMI)*. La alteración se presenta en las motoneuronas (núcleos motores de nervios craneales) o en alfa-motoneuronas en el asta anterior de la médula espinal, en la raíz o en los nervios de ambos,



FIGURA 12.13 Signo de Schaeffer.

justo antes de la terminación en la placa motora de los músculos efectores. Los hallazgos de ambos síndromes se resumen en la [tabla 12.5](#).

Reflejos involuntivos, de liberación del lóbulo frontal o atávicos

Se trata de reflejos primitivos presentes en el neonato que desaparecen con la maduración y pueden aparecer de nuevo en caso de enfermedad cerebral difusa, sobre todo de los lóbulos frontales. Son los siguientes:

- *Reflejo de parpadeo*. Con un martillo de reflejos se golpea en forma suave y repetida entre los ojos del paciente. Lo normal es que ocurra un parpadeo con agotamiento rápido. En caso de un síndrome de liberación del lóbulo frontal, el parpadeo persiste sin agotamiento.
- *Reflejo de hociqueo o besuqueo*. Se golpea con suavidad encima de los labios. Habitualmente, la respuesta es mínima o inexistente. En caso de liberación del lóbulo frontal, los labios se fruncirán con

TABLA 12.5 Hallazgos característicos del síndrome de la neurona motora superior (SNMS) e inferior (SNMI)

| Exploración neurológica | SNMS | SNMI |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| Tono | Aumentado/espasticidad | Disminuido |
| Reflejos de estiramiento muscular | Exaltados | Disminuidos o abolidos |
| Reflejos superficiales | Abolidos | Abolidos |
| <i>Clonus</i> | Presente | Ausente |
| Reflejos patológicos | Presentes | Ausentes |
| Atrofia | Discreta (por desuso) | Intensa |

cada golpe, y en caso extremo el paciente hará muecas de hociqueo o besuqueo.

- **Reflejo de succión.** Con un depresor de lengua se frota con suavidad los labios. Normalmente no hay respuesta; sin embargo, en caso de liberación frontal, el paciente presentará movimientos de succión de labios, lengua y maxilar inferior.
- **Reflejo de prensión o grasping.** El estímulo de la palma de la mano produce el cierre de los dedos y la prensión de los dedos del explorador (fig. 12.14).
- **Reflejo palmomentoniano.** Al estimular la eminencia tenar, se contrae el mentón ipsilateral, el mentón contralateral o ambos.

Exploración sensorial

Es la parte más difícil del examen neurológico, tanto por lo subjetivo como por la variabilidad en la distribución de los territorios inervados, la superposición, el grado de afectación, la cooperación, la fatiga y hasta la mala intención del paciente. Por estos motivos se debe ser cauto en la interpretación, y posponer o repetir la evaluación cuantas veces sea necesario.

Pruebas que valoran la sensibilidad superficial y profunda

Los tipos de sensibilidad que tienen interés fisiopatológico, así como los métodos de evaluación, se muestran en la tabla 12.6.

La distribución de una pérdida sensitiva puede definirse sobre la piel según la raíz o el nervio periférico que se distribuye en dicha región. Estos mapas reciben el nombre de «dermatomas». Solo algunos dermatomas se exploran de manera sistemática: a) en la mano, C6, C7, y C8; b) en el tronco, C3, T4 (tetilla), T10 (ombligo) y T12 (ingle), y c) en las piernas, L3, L4, L5 y S1.

Técnica

- Pedir al paciente que cierre los ojos.
- Incrementar la intensidad del estímulo para que el paciente la perciba.
- Comparar con el lado opuesto.
- Si se encuentra un área con cambios, intentar definir si la sensación está aumentada, disminuida o ausente, y si la transición de normal a anormal es abrupta o gradual.

Exploración de la sensibilidad superficial

- La sensibilidad *dolorosa* se explora con un alfiler y se valora en cada uno de los dermatomas descritos con anterioridad.
- En la exploración de la *temperatura* se emplean tubos de ensayo llenos con agua caliente y fría.
- En la exploración de la *sensibilidad táctil fina* se emplea un algodón y se indica al paciente que diga sí o no, cuando perciba la sensación o deje de hacerlo.



FIGURA 12.14 Reflejo de prensión palmar o *grasping*.

TABLA 12.6 Tipo de sensibilidad y método de evaluación

| Sensibilidad | Evaluación |
|---------------|--|
| Táctil | Contacto fino |
| Térmica | Calor y frío |
| Dolorosa | Estímulo nociceptivo |
| Propioceptiva | Posición (cinestesia) y vibración (palestesia) |

Exploración de la sensibilidad profunda o propioceptiva. La *sensibilidad vibratoria* se valora mediante un diapasón de baja intensidad, preferentemente de 128 Hz (fig. 12.15).

Técnica

- Se sostiene el instrumento cerca de su base, golpeándolo luego contra el canto de la mano. Cuando esté vibrando, se

hace presión sobre una prominencia ósea.

- Se debe comenzar en la articulación más distal. El orden en la extremidad superior es: articulación interfalángica distal o metacarpofalángica de los dedos, muñeca (apófisis estiloides del radio o del cúbito), codo, clavícula y esternón. En la extremidad inferior, el



FIGURA 12.15 Diapasón.

orden es: articulación interfalángica del primer dedo del pie, maléolo, rodilla y cresta iliaca.

- Se pregunta al paciente si siente la vibración y cuándo deja de sentirla. Si el explorador percibe la vibración cuando el paciente ya no, ello indica pérdida sensitiva.
- Con el incremento de la edad es normal que disminuya el sentido vibratorio, por lo que debe buscarse si hay asimetrías de derecha a izquierda. La pérdida bilateral difusa distal puede ser secundaria a polineuropatías.
- La *sensibilidad posicional* se explora colocando pasivamente los dedos en diversas posiciones y solicitando al paciente que las identifique con los ojos cerrados.

Discriminación sensorial. Con estos exámenes se valora la capacidad de la corteza cerebral contralateral (lóbulo parietal) para analizar e interpretar sensaciones. Requiere el funcionamiento sensitivo intacto, en particular de los cordones posteriores en la médula espinal.

Estereognosia. Es la capacidad de identificar objetos mediante el tacto. El paciente mantiene los ojos cerrados mientras el examinador le coloca un objeto convencional en la mano, como una llave, una moneda, un sujetapapeles o un lápiz. El paciente nombra dichos objetos. Hay que hacerlo en ambas manos.

Grafestesia. Es la capacidad para identificar números, letras o figuras dibujadas en la piel. Esta prueba es especialmente útil cuando no se puede efectuar la de estereognosia por la presencia de parálisis. Se usa el extremo romo de un lápiz o una pluma, y se dibuja algún número del 0 al 9 en la palma, aunque también se puede hacer en la espalda y en la planta del pie.

El paciente será capaz de identificarlo en forma correcta. En personas analfabetas, se marca cruz o círculo.

Discriminación táctil entre dos puntos. Se pueden emplear dos alfileres, en sujetapapeles (clip) desdoblado en forma de U o un compás sin filo. Se indica al paciente lo que es uno y dos puntos con los ojos abiertos, y luego se procede con los ojos cerrados. Se exploran las extremidades superiores e inferiores de forma comparativa, empezando siempre en sentido distal a proximal, y después se constata la distancia mínima a la que el paciente percibe los dos puntos.

Técnica

- Verificar que los dos puntos estén en contacto con la piel al mismo tiempo.
- Empezar en la yema de los dedos.
- Realizar la exploración de forma alterna al azar, con uno y dos puntos.
- Las distancias mínimas promedio en que se perciben los dos puntos son: lengua, 1 mm; yema de los dedos, 2 a 3 mm; dedos de los pies, 3 a 8 mm; palma, 1 cm; antebrazo o tórax, 4 cm; espalda, 4 a 7 cm.

Localización táctil. Se pide al paciente que cierre los ojos y se le toca la piel con un alfiler o una torunda. Se explorarán los dos lados en la cara, brazos y piernas. El paciente debe ser capaz de indicar casi con exactitud (en un radio de 2 a 3 cm) la localización del estímulo. Cuando hay disfunción del lóbulo parietal contralateral, el paciente describe el toque mucho más proximal de lo que fue.

Extinción. Se realiza en forma similar a la localización táctil, pero el toque se realiza de manera simultánea en ambos lados. El paciente debe ser capaz de sentir en ambos lados. Cuando hay extinción, el paciente solo percibe un lado.

Formas de lesión sensitiva

El análisis de los trastornos sensitivos según su distribución y la combinación de modalidades afectadas y conservadas (disociación) permite localizar las lesiones y distinguir tres niveles fundamentales:

- *Nervio periférico y raíz.* La pérdida sensitiva se produce según la distribución cutánea correspondiente; son de ayuda los mapas de sensibilidad. En principio se ven afectadas todas las modalidades sensitivas.
- *Médula espinal.* Se distinguen varios patrones: a) *sección medular completa*, con abolición de todas las modalidades sensoriales por debajo del nivel de la lesión; b) *síndrome de afectación centromedular o síndrome siringomiélico*, en el que se produce una anestesia disociada con pérdida de la sensibilidad térmica y dolorosa con conservación de la táctil, posicional y vibratoria que se extiende a lo largo de varios dermatomas en uno o en ambos lados del cuerpo, y c) *síndrome tabético*, que cursa con abolición de la sensibilidad profunda, manteniendo intacta la sensibilidad superficial.
- *Cerebro y tronco encefálico.* El patrón de pérdida sensorial es hemiorporal. Son casos especiales los *síndromes sensitivos alternos* por lesión pontobulbar con déficit sensorial en la hemicara y en la mitad corporal contralateral. Rara vez, la afectación de la corteza sensitiva primaria produce patrones que remedan alteración de nervio periférico.

Coordinación

Las pruebas de coordinación evalúan la función cerebelosa. La descripción de los principales métodos de evaluación de la función cerebelosa, así como de sus alteraciones, es la siguiente:

- *Disinergia.* Consiste en la incapacidad para coordinar la contracción de varios grupos musculares y producir un movimiento armónico, fino y eficiente, alterando su precisión y su velocidad.
- *Disartria.* Es una alteración del habla que se presenta por disinergia de los músculos de la fonación. Causa un lenguaje que puede ser lento, espasmódico, arrastrado o «explosivo» en algunos casos.
- *Ataxia ocular, nistagmo.* Son las alteraciones oculares detectadas en la exploración de los nervios craneales oculomotores y vestibular. Afecta a la vía vestibulocerebelosa y sus conexiones.
- *Disimetría.* Se refiere a un error en el juicio de la distancia, la velocidad y la fuerza utilizadas para realizar los movimientos. Existe un fallo en la coordinación de los músculos agonistas y antagonistas para realizar un determinado movimiento, de manera que predomina la acción de un solo grupo y el movimiento sobrepasa (hipermetría) o subestima (hipometría) el objetivo. Se realiza con la prueba del dedo índice-nariz (fig. 12.16), dedo-dedo, talón-rodilla, talón-tibia.
- *Adiadococinesia.* Es la pérdida de la habilidad para realizar movimientos alternos en las extremidades superiores (por ejemplo, golpear de manera simultánea con la palma y dorso de ambas manos la cara anterior de los muslos). Se explica por la imposibilidad de detener la contracción de músculos agonistas y comenzar rápidamente la de los antagonistas. El comienzo de la contracción agonista suele ser acelerado, brusco y prolongado.
- *Signo de Holmes.* Llamado también «fenómeno de rebote», se debe a una alteración entre la contracción de los músculos agonistas y antagonistas.

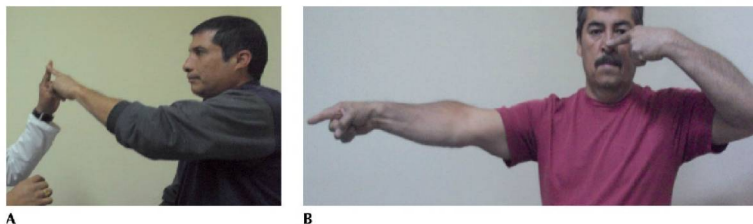


FIGURA 12.16 Coordinación: prueba dedo-nariz. **A.** El punto de referencia es el dedo del explorador. **B.** El punto de referencia es la nariz del propio sujeto. Esta maniobra es útil en sujetos con falla visual.

En un individuo normal, cuando un determinado músculo o grupo muscular (agonista) se contrae contra resistencia y esta es retirada de repente, inmediatamente el grupo muscular antagonista se contrae, relajándose el grupo agonista, para provocar un movimiento de retroceso. Por lo tanto, en pacientes con enfermedad cerebelosa, este mecanismo está alterado y el grupo agonista sigue contrayéndose, provocando una exageración de este movimiento. Se explora pidiendo al paciente que aduzca el brazo, cierre el puño y flexione el antebrazo sobre el codo, mientras el examinador sostiene la muñeca del paciente e intenta extender el antebrazo, para después soltarlo de manera súbita (mientras coloca su otro brazo en el hombro contralateral del paciente, entre el antebrazo y la cara del mismo, para evitar un golpe). El signo está presente si la respuesta es flexora y exagerada, y se encuentra ausente si el movimiento es seguido inmediatamente por una respuesta extensora (fig. 12.17).

- **Tembor de intención.** Es un temblor evidenciado principalmente al realizar movimientos. Se presenta predominantemente en las extremidades superiores, y es de tipo espasmódico y con

un carácter «de vaivén», que aumenta cuanto más se acerque la extremidad al punto de referencia.

- **Hipotonía.** Se caracteriza por pérdida de la resistencia a los movimientos pasivos, lo que se debe a la pérdida de los impulsos tónicos eferentes de los núcleos del cerebelo. Disminuye la facilitación a la corteza motora. Está presente, sobre todo, cuando el síndrome cerebeloso es denso.
- **Ataxia troncal y de la marcha.** Existe inestabilidad del tronco (axial). La marcha es inestable, con tendencia a caer hacia el lado afectado, con o sin aumento de la base de sustentación. Además de observar de forma espontánea la marcha del paciente, se le puede pedir que haga «marcha en tándem», esto es, que camine pegando el talón de un pie a la punta del otro pie.
- **Prueba de Romberg** (paciente con ojos abiertos-cerrados y pies juntos). Sirve para diferenciar un síndrome cerebeloso de un síndrome vestibular. En trastornos cerebelosos, el paciente se desequilibra tanto con los ojos abiertos como cerrados, en tanto que en patología vestibular o de cordones posteriores, el desequilibrio aumentará al cerrar los ojos (signo de Romberg).



FIGURA 12.17 Signo de Holmes.

En general, los síndromes cerebelosos vermianos producen déficits axiales, y los hemisféricos, apendiculares.

Signos meníngeos

Son signos que, cuando están presentes, indican irritación meníngea, como en la hemorragia subaracnoidea o en neuroinfecciones como la meningitis. Pueden aparecer también en la hemorragia intraventricular o el cráneo hipertensivo. Por supuesto, su ausencia no excluye estos diagnósticos. Los más importantes son: rigidez de nuca (resistencia a la flexión pasiva del cuello), signos de Brudzinsky (flexión involuntaria de las piernas ante la flexión del cuello) y de Kernig (resistencia a la extensión de la pierna con el muslo previamente flexionado).

Marcha

La simple observación de la marcha puede orientar hacia diagnósticos sindrómicos o etiológicos específicos:

- **Marcha hemiparética (en segador).** La extremidad inferior está en extensión y el paciente, al avanzar la extremidad y salvar el obstáculo del suelo, debe realizar un movimiento de circunducción (hacia fuera y adelante).
- **Marcha atáxica (cerebelosa).** Es una marcha inestable, con tendencia a caer y con aumento de la base de sustentación.

Se acompaña de otros signos cerebelosos.

- **Marcha atáxica (sensitiva o tabética).** Se debe a un trastorno sensitivo de cordones posteriores con afectación de la sensibilidad propioceptiva o de nervios sensitivos y raíces posteriores. El paciente camina muy inestable, mirando al suelo, lanzando los pasos; empeora al cerrar los ojos.
- **Marcha miopática.** Es característica en balanceo o andar de «pato», levantando mucho los muslos.
- **Marcha parkinsoniana.** En este tipo de marcha, los pacientes con enfermedad de Parkinson muestran pasos cortos, con el tronco en anteropulsión, sin braceo y con dificultad para el giro. En la marcha «festinante», el paciente con Parkinson acelera con pasos cortos y rápidos con tendencia a caer hacia delante.
- **Marcha en steppage.** Llamada también de «equino». Ocurre en lesiones de nervio periférico con debilidad de los músculos flexores dorsales del pie. El paciente tiene que elevar mucho el pie para que, al lanzar el paso, no choque la punta con el suelo.
- **Marcha apráxica.** Existe dificultad para el inicio de la marcha. El paciente se queda con los pies pegados al suelo (falla la orden premotora de «comenzar

a caminar»). Se puede ver en lesiones frontales.

- *Marcha histérica y simulación.* Generalmente, el patrón es extraño, cambiante y no congruente con el resto de la exploración física.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS EN NEUROLOGÍA

Como se mencionó al principio, los estudios diagnósticos se solicitan para corroborar la impresión clínica. Los principales exámenes solicitados son los estudios de laboratorio básico, marcadores moleculares o genéticos, líquido cefalorraquídeo (LCR), neurofisiológicos, de imagen, de evaluación neuropsicológica y de histopatología. A continuación se mencionan los más relevantes.

Punción lumbar y estudio del líquido cefalorraquídeo

Se realiza ante sospecha de infección aguda, subaguda o crónica del SNC (meningoencefalitis, meningitis tuberculosa, carcinomatosis meníngea), hemorragia subaracnoidea, alteración del estado de conciencia de causa incierta, vasculitis o presencia de signos meníngeos. También es necesaria en el estudio de la esclerosis múltiple (bandas oligoclonales, proteína básica de mielina), diagnóstico de hipertensión intracraneal idiopática (manometría) y de hidrocefalia normotensa (manometría). En nuestro medio es frecuente en el estudio de la neurocisticercosis.

Deberá realizarse en condiciones de asepsia en el nivel lumbar (por debajo de L1-L2). Está contraindicada en trastornos graves de la coagulación, hipertensión intracraneal con lesiones ocupantes, como tumores o abscesos cerebrales, desplazamiento del tallo cerebral con borramiento de cisternas de la base del cráneo

y deformidad del IV ventrículo por riesgo de herniación cerebral, así como en casos donde el trayecto de la punción esté infectado. Siempre debe medirse la presión de apertura del LCR y considerar este como un espécimen de histopatología. Los principales hallazgos del LCR en algunas de las patologías más representativas se muestran en la [tabla 12.7](#).

Estudios de neurofisiología

Comprenden el estudio de electroencefalograma, los potenciales evocados, las velocidades de conducción nerviosa y la electromiografía.

Electroencefalograma (EEG)

El EEG es el registro gráfico de la actividad eléctrica cerebral obtenido en la superficie del cuero cabelludo mediante la colocación de electrodos en su superficie e impresos sobre un papel en movimiento (EEG convencional), o en una pantalla cuando se trata del EEG digital. La señal registrada representa los cambios de voltaje en función del tiempo. Existen otros tipos de registros de la actividad eléctrica del cerebro, como son el electrocorticograma, cuando los electrodos se aplican directamente en la corteza cerebral durante una intervención quirúrgica, o el estereoelectroencefalograma, que se logra con la inserción de los electrodos en profundidad en el cerebro. La polisomnografía corresponde al estudio de EEG durante el sueño.

Dado que la actividad eléctrica cerebral se sitúa en el orden de los microvoltios, los electroencefalógrafos utilizan canales amplificadores que aumentan el tamaño de la señal de 10.000 a un millón de veces. Los aparatos pueden constar de 8, 10, 16 o más canales, donde cada canal de registro corresponde a la entrada de dos electrodos (G1 y G2), lo que constituye

TABLA 12.7 Características del líquido cefalorraquídeo (LCR) en las principales situaciones neurológicas

| LCR | Presión (cmH ₂ O) | Aspecto | Células (mm ³) | Proteínas (mg/dl) | Glucosa |
|--------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|
| Normal | 8-20 | Claro | < 10 | 15-45 | 2/3 de la glucemia central |
| Meningitis bacteriana | Elevada | Turbio | De 1.000 a 20.000 | 100-1.000 | Muy baja o baja |
| Meningitis viral | Normal o elevada | Claro | < 300 | 40-100 | Normal |
| Meningitis fúngica | Elevada | Opalescente | 50-300 | 60-700 | Baja |
| Meningitis fúngica | Elevada | Opalescente | 50-500 | 100-700 | Baja |
| Meningitis carcinomatosa | Elevada | Claro/turbio | 20-300 Citología positiva | 60-200 | Baja |
| Hemorragia subaracnoidea | Elevada | Hemático o xantocrómico | Eritrocitos o crenocitos | 50-1.000 | Normal |
| Guillain-Barré | Normal | Claro | <10 | 50-1.000 | Normal |






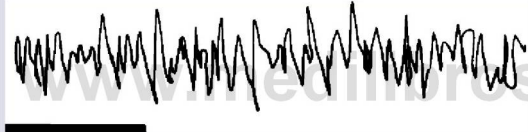
una derivación. El conjunto de varias derivaciones se conoce como montaje.

Los electrodos del EEG se colocan sobre el cuero cabelludo según un método predefinido llamado Sistema Internacional 10/20. Después de una serie de instrumentaciones también estandarizadas, que incluyen impedancia, calibración, manejo de filtros, velocidad de papel y eliminación de artefactos, entre otros, se obtienen los registros correspondientes. Los registros tienen una duración promedio de 20 a 30 min, durante los cuales se le pide al paciente que abra y cierre los ojos, se le hace hiperventilar y se le somete a fotoestimulación. Otras técnicas de activación incluyen desvelo, sueño y empleo simultáneo de algunos fármacos depresores o estimulantes del SNC.

Para su estudio, la actividad eléctrica cerebral se ha dividido en varias frecuencias de ondas cerebrales, agrupadas en rangos o bandas: delta (1-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (14-25 Hz) y gamma (> 30 Hz). La actividad eléctrica cerebral guarda un gradiente referido como «antero-posterior»; es más rápida y de menor amplitud en el nivel frontal (banda beta), y más lenta y de mayor amplitud en el occipital (banda alfa) (tabla 12.8).

Según los montajes y las derivaciones usadas, el registro de EEG permite observar, además de los ritmos ya señalados, una inmensidad de grafoelementos, algunos con traducción fisiológica y otros francamente patológicos. Sin embargo, en pocas ocasiones el EEG produce un diagnóstico etiológico. La indicación principal se da

TABLA 12.8 Electroencefalograma y grafoelementos representativos*

| Hallazgo | Descripción |
|---|----------------------------|
|  | 8 Hz alfa sinusoidal |
|  | Ritmo beta |
|  | Ritmo delta |
|  | Puntas o espigas (anormal) |
|  | Punta-onda lenta (anormal) |
|  | Poliespigas (anormal) |

*Durante 1 s.

en la epilepsia, alteración del estado de conciencia, muerte cerebral, enfermedad por priones y neuroinfecciones con elevada sospecha de encefalitis herpética. Debido a que la variabilidad interobservador en la interpretación del EEG es del 60%, es recomendable que su indicación esté totalmente justificada e intencionada.

Potenciales evocados (PE)

Son potenciales o fenómenos eléctricos generados por el sistema nervioso en respuesta a un estímulo visual, auditivo o somatosensorial. Los PE proporcionan evidencia objetiva y reproducible de lesiones en sistemas sensoriales y tractos

nerviosos cuando el examen físico es equívoco o cuando los estudios de imagen no detectan lesiones, además de definir la distribución anatómica de la dolencia y brindar información sobre la evolución de la misma.

Los requisitos para el registro de los PE son: paciente, ordenador, amplificadores, electrodos y estímulo. El estímulo se elige en relación con la modalidad sensorial y el sector de la vía sensorial en estudio; este debe ser controlable, reproducible, de comienzo abrupto y en determinada frecuencia. El registro de los PE permite analizar su polaridad (positiva o negativa), latencia (intervalo de tiempo en milisegundos entre el estímulo y un punto específico en la

morfología del PE) y amplitud (anchura del potencial medido en microvoltios).

Los PE más frecuentemente solicitados son: potenciales evocados somatosensoriales (PESS), potenciales evocados auditivos de tallo (PEAT) y potenciales evocados visuales (PEV) (tabla 12.9). Suelen indicarse en enfermedades desmielinizantes, como esclerosis múltiple, neuritis óptica, mielitis, leucodistrofias, degeneración espino-cerebelosa, lesiones intrínsecas o extrínsecas del tallo cerebral, coma y muerte cerebral. La monitorización transquirúrgica de los PE es de utilidad, por ejemplo, en intervenciones de columna y médula espinal, o de tallo cerebral.

Velocidades de conducción nerviosa y electromiografía (EMG)

El estudio de velocidades de conducción nerviosa (VCN) y la electromiografía (EMG) sirven para diferenciar entre una enfermedad del nervio periférico, el músculo o la unión neuromuscular. Más proximalmente, ayudan a definir una neuropatía (enfermedad de la alfa-motoneurona), radiculopatía o plexopatía.

Velocidad de conducción nerviosa

La respuesta que se obtiene en las VCN se denomina potencial de acción compuesto muscular, si se trata de un nervio motor, o potencial de acción de nervio sensorial, si corresponde a un nervio sensitivo. Los parámetros para evaluar en las VCN son latencia, duración, amplitud y velocidad de conducción (distancia en milímetros/tiempo en milisegundos). Entre las anomalías que se pueden encontrar destacan: disminución de la amplitud (indica daño axónico); prolongación de la latencia (indica daño desmielinizante); reducción de la velocidad de conducción (indica desmielinización); dispersión temporal (indica desmielinización) y

bloqueo de conducción (desmielinización severa o daño axónico).

Las VCN están indicadas en pacientes con sospecha de neuropatía (ya que permiten caracterizarlas como desmielinizantes o axónicas), mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatías. Además, permiten definir el tipo de afección sensitiva, motora o mixta. Tienen suma importancia, por ejemplo, en el diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía diabética, túnel del carpo, radiculopatías, leucodistrofias, ataxias hereditarias, otros síndromes de atrapamiento nervioso, etc.

Electromiografía

La EMG es un estudio más invasivo, ya que hace uso de agujas para el registro de potenciales de unidad motora en los músculos durante su inserción, actividad de reposo, actividad voluntaria moderada y actividad voluntaria máxima. Un potencial de unidad motora es evaluado en términos de duración, amplitud y número de fases. Normalmente, este potencial tiene una duración < 400 ms y una amplitud de 2 μ V.

Con base en el análisis de las anteriores variables, la EMG es útil para el diagnóstico de enfermedades de motoneurona, neuropatías, miopatías, trastornos del movimiento, distrofias, radiculopatías, etc. Las contraindicaciones relativas para la EMG incluyen el uso de anticoagulantes y la susceptibilidad a infecciones.

Estudios de imagen

Deben solicitarse después de obtener la historia clínica y de haber realizado la exploración neurológica. Se optará por el estudio que aporte más información con arreglo al diagnóstico neurológico establecido y sus posibles diagnósticos diferenciales. Ha de elegirse el estudio menos invasivo y costoso posible, y se evitará la multiplicidad por fines académicos. Cuando el

TABLA 12.9 Principales características de los potenciales evocados

| Potencial | Sitio de estímulo | Trayecto (sitios de registro) | Recepción final | Latencia total (ms) | Amplitud (μV) |
|-------------------|--|---|---------------------------------------|---------------------|----------------------------|
| Somatosensorial | Miembros superiores: nervio mediano (muñeca) | Plexo braquial (Erb) Raíces dorsales Lemnisco medio Tálamo | Corteza somatosensorial contralateral | N-22 | 2,2 |
| | Miembros inferiores: nervio tibial posterior (tobillo) | Huevo poplíteo Columna lumbar dorsal | Corteza somatosensorial contralateral | P-37/40 | 0,5-2 |
| Auditivo de tallo | Clic auditivo | VIII nervio craneal Núcleo coclear Oliva superior Lemnisco lateral | Colículo inferior | 5,7 | 0,43 |
| Visual | Visual (mediante <i>flash</i> o patrón de damero reversible) | | Corteza occipital | P-100 | 3-21 |

paciente ya cuenta con estudios anteriores, nunca se revisarán hasta antes de integrar la historia neurológica y de tener una impresión diagnóstica.

Los estudios de imagen han evolucionado a lo largo de un siglo, desde radiografías simples, ventriculografía, mielografía y angiografía percutánea, hasta modernos

estudios, como tomografía computarizada, resonancia magnética, resonancia magnética funcional, tractografía, resonancia con espectroscopia o tomografía por emisión de positrones, entre otros (fig. 12.18). Los estudios de imagen cada vez son más sensibles, específicos, dinámicos o funcionales, además de estructurales.

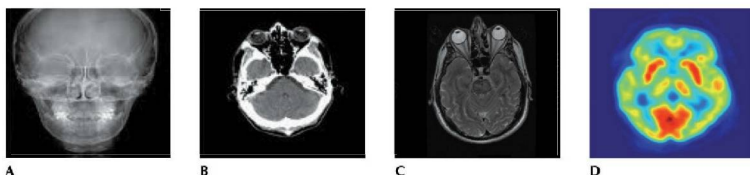


FIGURA 12.18 Principales estudios de imagen en neurociencias. **A.** Radiografía de cráneo. **B.** Tomografía de cráneo. **C.** Resonancia magnética cerebral. **D.** Tomografía por emisión de positrones.

Caso clínico 12.1 Diagnóstico sindromático

Paciente: H. C. R.
 Edad: 26 años.
 Estado civil: soltero.
 Ocupación: técnico.
 Originario: Guadalajara, México.
 Residente: Guadalajara, México.
 Lateralidad: diestro.
 Religión: católico.
 Motivo de consulta: visión borrosa en el ojo derecho.

sus síntomas como posible lesión asociada a algunos deportes que practica.

En la primera semana de diciembre (8 de diciembre de 2008), presenta de forma progresiva en varias horas disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo por una «gran mancha oscura» en el centro del campo visual (fig. 12.19B). Acudió al oftalmólogo, quien le diagnosticó coriorretinopatía serosa central, que fue tratada con antiinflamatorios no esteroides, observándose una mejoría parcial a los 5 días.

En septiembre de 2008, el paciente presenta entumecimiento de todo el miembro pélvico derecho desde la ingle hacia abajo en toda su extensión y anchura, y sin debilidad (fig. 12.19A). Mejoró de forma espontánea en 15 días sin tratamiento alguno. Interpretó

A mediados del mes de febrero de 2009, presenta de forma insidiosa en 1 o 2 días visión borrosa central en el ojo derecho (fig. 12.19C). Por este motivo acude a una neurooftalmóloga,

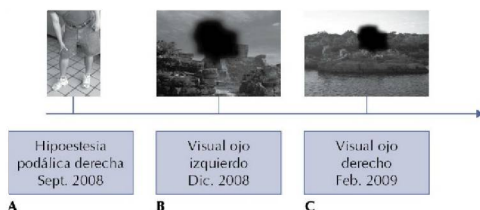


FIGURA 12.19 Evolución clínica. **A.** Déficit sensorial. **B.** Escotoma central en ojo izquierdo. **C.** Escotoma central de menor dimensión en ojo derecho.

quien realiza estudios de fondo de ojo (palidez de papila en el ojo izquierdo y edema de papila en el ojo derecho), así como campimetría (escotoma central en el ojo derecho y escotoma cecocentral en el ojo izquierdo). Propone tratamiento NOTT y deriva a nuestro hospital con estudio de RM de cráneo con énfasis en el cono orbitario.

- Antecedentes heredofamiliares: negados.
- Antecedentes personales no patológicos: alcoholismo ocasional; en noviembre de 2008 se aplicó vacuna contra la influenza.
- Antecedentes personales patológicos: sano hasta el inicio de la dolencia actual.
- Interrogatorio por aparatos y sistemas: negados.
- Exploración física: irrelevante; signos vitales estables.

Exploración neurológica

Funciones mentales: despierto, cooperador y sin alteración de funciones mentales.

Nervios craneales: edema de papila del ojo derecho y palidez de papila en el ojo izquierdo (fig. 12.20).

Agudeza visual: ojo derecho, 20/40; ojo izquierdo, 20/30 (fig. 12.21).

Nervios craneales:

- Pupila de Marcus Gunn en el ojo derecho.
- Nistagmo horizontal a la izquierda agotable.
- Fuerza: 5/5 global.
- Reflejos: +++ global.
- Babinski bilateral.
- Sensibilidad, coordinación y marcha normales (fig. 12.22).
- No Lhermitte.

Análisis del caso clínico

Síntesis del caso

Se trata de un paciente joven en la tercera década de la vida y sin antecedentes heredofamiliares, con dolencia *crónica, recaídas y exacerbaciones*, y compromiso de los sistemas *sensorial, visual, vestibulocerebeloso y piramidal* bilateral.

Diagnóstico sindromático: conjunto de síntomas y signos. Ordenar cronológicamente.

- Síndrome deficitario sensorial (antecedente).
- Síndrome deficitario visual bilateral (antecedente y exploración).

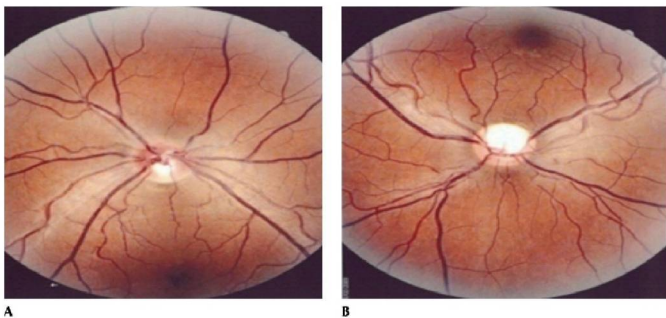


FIGURA 12.20 Fondo de ojo. **A.** Edema de papila del ojo derecho. **B.** Palidez de papila en el ojo izquierdo.

- Síndrome vestibulocerebeloso (exploración).
- Síndrome piramidal bilateral (exploración).

Diagnóstico topográfico: localización de lesión o lesiones.

- Vía visual anterior (papila).
- Tallo cerebral.
- Conexiones vestibulocerebelosas.
- Tracto corticoespinal (subcortical, tallo, médula espinal).

Diagnóstico etiológico: el más probable.

- Esclerosis múltiple.

Diagnóstico diferencial: alternativas de diagnóstico plausibles.

- Vasculitis del sistema nervioso central.
- Neurolupus.

- Síndrome antifosfolípido.
- Encefalomiелitis diseminada subaguda recurrente.
- Enfermedad vascular cerebral.
- Enfermedad de Devic.
- Enfermedad de Lyme.

Diagnóstico patológico: histopatología o autopsia.

LCR con aumento de celularidad a expensas de linfocitos (15 mm³), hiperproteinorraquia (60 mg/dl) y presencia de bandas oligoclonales.

Para el paciente se solicitaron entonces estudios dirigidos, sensibles y específicos para corroborar diagnóstico de esclerosis múltiple, esto es, resonancia magnética de cráneo (fig. 12.23), potenciales evocados multimodales y análisis del LCR.

www.medilibros.com



FIGURA 12.21 Cartelón de Rosenbaum (versión miniatura).

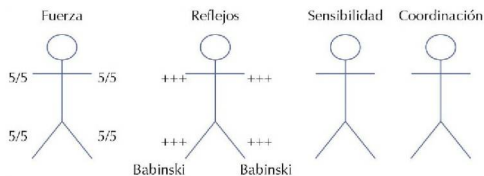


FIGURA 12.22 Exploración de fuerza, reflejos, sensibilidad y coordinación del caso clínico. Aunque la fuerza, sensibilidad y coordinación es normal, hay hiperreflexia con reflejos patológicos presentes (Babinski).



FIGURA 12.23 Resonancia magnética de cráneo con lesiones desmielinizantes supra-infratentoriales, características de esclerosis múltiple. **A.** Lesión a nivel del bulbo. **B y C.** Lesiones hiperintensas en secuencias de FLAIR subcorticales bihemisféricas.

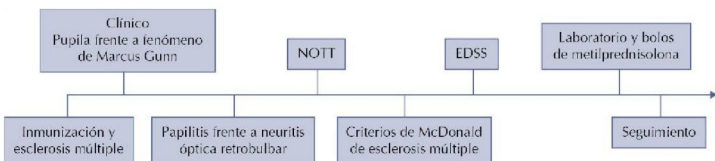


FIGURA 12.24 Aprendizaje basado en la solución de problemas de caso clínico presentado. EDSS: escala de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*); NOTT: estudio clínico (*Optic Neuritis Treatment Trial*).

Aprendizaje basado en la solución de problemas

Es una metodología desarrollada con el objetivo de mejorar la calidad de la educación médica. Surge con la intención de modificar la orientación de un plan de estudios que se basaba en una

colección de temas y exposiciones del maestro a uno integrado con situaciones de la vida real. Es decir, se incita al alumno a que indague, por ejemplo en este caso clínico, en torno a las cuestiones relacionadas con la esclerosis múltiple que se recogen en la [figura 12.24](#).

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in Clinical Neurology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Campbell WW. DeJong's The Neurologic Examination. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Colectivo de autores de la Clínica Mayo. Examen clínico neurológico. 3.ª ed. México: Prensa Médica Mexicana; 1998.
- Fishman RA. Cerebrospinal fluid in disease of the nervous system. Philadelphia: Saunders; 1992.
- Flanagan E, Walsh C, Tubridy N. "Neurophobia" – attitudes of medical students and doctors in Ireland to neurological teaching. Eur J of Neurol 2007;14:1109-12.
- Giacino JT. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. Neurology 2002;59:1473-4.
- Jennett B. The vegetative State: medical facts, ethical and legal dilemmas. New Engl J Med 2002;347:1386-7.
- Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function after severe brain damage. Lancet Neurol 2004;3:537-46.
- Mumenthaler M, Mattle H. Fundamentals of Neurology. New York: Thieme Stuttgart; 2006.
- Niedermeyer E, Lopes Da Silva F. Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Posner JB, Saper CB, Schiff N, Plum F. Diagnosis of stupor and coma. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2007.
- Teadsle G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974;2:81-4.

www.medilibros.com

Trastornos neurológicos del desarrollo

Jesús Gómez Plascencia y Castillo y Ricardo Gómez Espinosa

Introducción

Los «trastornos neurológicos del desarrollo» (TND) se pueden definir como trastornos, en la gran mayoría de los casos, de origen congénito, que tendrán su presentación clínica a diferentes edades y se expresarán por la dificultad del niño para lograr los hitos del desarrollo de las diferentes habilidades motoras, conductuales, cognitivas y sociales, o por disfunciones asociadas. Se pueden presentar como trastornos aislados o, lo que es más frecuente, como combinaciones; de aquí la necesidad de una valoración interdisciplinaria cuidadosa de cada uno de estos niños para, además de valorar el trastorno motivo de consulta, detectar de manera temprana la existencia de trastornos asociados y, en su caso, establecer para cada caso individual la terapia correctiva dirigida en forma integral.

Estos trastornos no deben interpretarse o considerarse como derivados de una «inmadurez» del cerebro. Esta explicación puede inducir una falsa sensación de seguridad y esperanza de lograr de manera espontánea una resolución del problema, lo que puede llevar a un retraso en su diagnóstico y tratamiento, y, por consiguiente, a un pronóstico menos adecuado para la calidad de vida a largo plazo.

Los TND incluyen los siguientes grupos:

- Motores: parálisis cerebral y trastorno del desarrollo de coordinación.
- Cognitivos: discapacidad intelectual (como se denomina según la clasificación DSM-5 el retardo mental), trastornos de lenguaje y aprendizaje, trastorno de aprendizaje no verbal.
- Conductuales y sociales: trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y trastornos del espectro autista.

Por razones de espacio, la parálisis cerebral y la discapacidad intelectual se tratarán en ediciones posteriores.

TRASTORNOS DE LENGUAJE Y APRENDIZAJE

En la actualidad, tanto por la competitividad académica como por la mejor información de maestros, educadores, psicólogos y padres de familia, los niños con problemas de aprendizaje representan una proporción muy importante de la práctica del psicólogo y del neurólogo pediatra. Además, el reconocimiento relativamente reciente de la persistencia de estos trastornos en adolescentes y adultos que solicitan valoración y tratamiento ha llevado al desarrollo de estrategias acordes para estos grupos de edades

y sus especiales necesidades. De hecho, en diferentes universidades en países desarrollados existen centros para la atención de estudiantes con problemas de aprendizaje o TDAH. La razón es clara: con el crecimiento poblacional, la competitividad es mucho mayor y un trastorno de aprendizaje o por déficit de atención/hiperactividad representa un hándicap importante que pone en desventaja a la persona con estos problemas.

La expresión «trastorno de aprendizaje» no se debe utilizar como sinónimo de fracaso escolar o bajo desempeño académico, términos que se refieren al rendimiento académico del estudiante insuficiente en relación con sus aptitudes. El fracaso escolar tiene muchas causas, pero, en especial en la etapa preescolar y sobre todo la escolar, los trastornos específicos de aprendizaje y el TDAH son responsables de la mayor proporción de estas situaciones. Debe tenerse cuidado al utilizar el término «trastornos (específicos) del aprendizaje» para referirse únicamente en aquellos casos que se ajusten a la definición arriba enunciada. Por otra parte, otros trastornos neurológicos del desarrollo, como el TDAH, pueden ser responsables de un desempeño académico bajo.

Definición de trastornos de aprendizaje

Aunque se han propuesto diferentes definiciones de los trastornos de aprendizaje, ninguna ha sido aceptada universalmente. Sin embargo, desde el punto de vista operativo y práctico, se considera que la más útil es la del Comité Interagencias sobre Trastornos de Aprendizaje (Interagency Committee on Learning Disabilities¹): «“Trastornos de aprendizaje” (TA) es un término genérico que se refiere a un grupo heterogéneo de alteraciones manifestadas por dificultades significativas en la adquisición y empleo

de la escucha, habla, lectura, escritura, razonamiento, capacidades matemáticas o habilidades sociales. Estas alteraciones son intrínsecas para el individuo y [...] se deben a disfunción del sistema nervioso central. Si bien un trastorno de aprendizaje puede ocurrir concomitantemente con otras condiciones deficitarias (alteraciones sensoriales, retardo mental, alteraciones sociales o emocionales), influencias socioambientales (diferencias culturales, instrucción insuficiente o inapropiada, factores psicógenos) y, en especial, con un trastorno de atención, todos los cuales pueden ser causa de una *bajo rendimiento escolar*, un *trastorno (específico) de aprendizaje* no es el resultado directo de estas condiciones o influencias.»

Aunque la inclusión de las deficiencias de habilidades sociales como un trastorno de aprendizaje se considera controvertida, es importante, ya que, por una parte, las pone de relieve en un medio en el que se desconocían dichas deficiencias y, por otra, se infiere que son susceptibles de mejoría o corrección con una estrategia correctiva dirigida.

Como se desprende de la anterior definición, los problemas de aprendizaje son trastornos específicos de áreas específicas de procesamiento cognitivo que: 1) forman un grupo heterogéneo; 2) se pueden presentar en niños con inteligencia normal, superior o incluso con un cociente intelectual por debajo de lo normal; 3) no son sinónimo de un bajo desempeño académico, pero sí representan una causa muy importante del mismo, y 4) se asocian a deficiencias, influencias socioambientales y trastornos de atención que, por sí mismos, pueden ser causa de un bajo desempeño escolar o agravarlo debido a un problema específico de aprendizaje.

Se debe insistir en dos aspectos importantes. Por una parte, de manera convencional, el prefijo *dis-* se utiliza para referirse a la dificultad para adquirir y desarrollar una

habilidad determinada (*disfasia, dislexia, dispraxia, discalculia, etc.*), en tanto que el prefijo *a-* se emplea para describir la pérdida de la habilidad ya ganada, de manera independiente de la magnitud de la pérdida (*afasia, alexia, apraxia, acalculia*). Por otra parte, a diferencia de lo que sucede en el adulto, en el niño no existe una correlación entre el tipo de déficit y la topografía de la lesión.

Clasificación de los trastornos de aprendizaje

De acuerdo con las áreas de procesamiento cognitivo afectadas, una manera práctica y simplificada de clasificarlos es la siguiente²:

- Trastornos del lenguaje (*disfasias del desarrollo*).
- Trastornos específicos de aprendizaje (*dislexia, disgrafía, discalculia*).
- Trastornos de aprendizaje no verbal (*trastornos de aprendizaje del hemisferio derecho*).

TRASTORNOS DEL LENGUAJE

Después del retraso en la adquisición de las habilidades psicomotoras, la tardanza en adquirir y desarrollar el lenguaje es la más frecuente manifestación de lesión/difunción cerebral en niños. El lenguaje, una de las características evolutivas en las que la especie humana se separa con mucho de sus más cercanos parientes, es un sistema de origen social de símbolos arbitrarios utilizados para transmitir información, que de forma eventual el individuo utilizará de manera principal en el pensamiento³. El desarrollo del lenguaje es un proceso activo no basado en imitación que depende de características biológicas intrínsecas, innatas, del cerebro humano. Todo niño normal expuesto a lenguaje lo desarrollará de manera normal.

No existen los niños «flojos» o «contentidos» para hablar, y el antecedente de que alguno de los progenitores u otros familiares haya hablado tarde no es motivo de tranquilidad, sino, más bien, de preocupación: podría tratarse de una forma de retraso de lenguaje con claro origen genético, y no se sabe el grado de afectación del paciente.

El desarrollo del lenguaje procede sin esfuerzo, de una manera natural. En todo niño normal, en los primeros años de vida, expuesto a la interacción verbal, resulta impresionante la cantidad de palabras que sin esfuerzo aparente aprende a diario. Este proceso es de una complejidad extrema, que requiere una parte importante de la capacidad de procesamiento cerebral, el cual aún no se conoce de manera completa. Consta de diferentes etapas, desde la discriminación, de entre todos los sonidos que constantemente le llegan al niño, de aquellos cuyo sistema innato de procesamiento fonológico identifique como poseedores de significado lingüístico, como abstraer acciones, relaciones, atributos y utilizar preposiciones y conjunciones, pasando por el empleo social cuando aprende a hacer pausas para escuchar al interlocutor, a interpretar las pistas sociales del lenguaje verbal (expresión de interés, aburrimiento, sorpresa, tono afectivo del habla, sarcasmo) que modulan la comunicación interpersonal (etapas de desarrollo fonológico, semántico, sintáctico y pragmático del lenguaje). La interferencia con el desarrollo de alguna de las etapas dará lugar a alguno de los tipos de disfasias del desarrollo que se mencionan más adelante.

A pesar de los avances del conocimiento del desarrollo normal y del estudio profundo de pacientes en los que ocurre la pérdida de funciones ya establecidas del lenguaje (afasias) como consecuencia de lesiones cerebrales adquiridas, así como

del estudio de los niños que presentan problemas en la adquisición y desarrollo del lenguaje (disfasias), su conocimiento aún es incompleto.

El grupo de trastornos que se manifestarán desde el punto de vista clínico por una dificultad en adquisición y desarrollo de lenguaje se conocen como disfasias del desarrollo. Es importante su identificación y diagnóstico tempranos (tanto en forma general, como de retraso del lenguaje), como en el diagnóstico del tipo específico de disfasia, ya que los mecanismos fisiopatológicos implicados en cada una de ellas son diferentes. Además, requieren diferentes terapias (muy útiles en la indicada, de poca utilidad en otros tipos), tanto por la necesidad de una intervención terapéutica temprana como por su frecuencia, dado que, después del retraso en el desarrollo psicomotor, las disfasias del desarrollo constituyen en el niño la manifestación más común de daño cerebral. En forma general, debe recordarse que la plasticidad cerebral para el lenguaje disminuye drásticamente con la edad, y que el desarrollo de lenguaje en general es igual al de la inteligencia (salvo excepciones raras, como el síndrome de Williams).

En estos niños es importante la valoración interdisciplinaria cuidadosa, en especial neuropsicológica y neuropediátrica, para efectuar un diagnóstico diferencial preciso, dada la existencia de múltiples condiciones médicas y psicológicas que pueden presentar manifestaciones semejantes o que pueden ser parte de la presenta-

ción de un síndrome genético. Por otra parte, una proporción importante de pacientes muestran otros trastornos neurológicos del desarrollo comórbidos, cuya identificación y tratamiento son de suma importancia.

Clasificación de las disfasias del desarrollo

Como se mencionó en párrafos previos, no existen niños «flojos» para hablar: todo niño íntegro desde el punto de vista neurológico, expuesto a lenguaje, desarrollará un lenguaje normal. Las disfasias se pueden describir de una manera simple, por exclusión, como la adquisición inadecuada y retardada del lenguaje (comprensión, producción o utilización) en ausencia de deficiencia mental o auditiva, problemas sociales o emocionales, o privación ambiental severa. Existen algunas condiciones con las que se debe hacer diagnóstico diferencial (cuadro 13.1).

Aunque existen varias clasificaciones, la propuesta de Rapin et al.⁴ (cuadro 13.2) es la más aceptada y de mayor utilidad, ya que su formulación se basó en el análisis de los diferentes déficits neurológicos/neuropsicológicos.

A continuación se revisarán de manera breve las manifestaciones sobresalientes de cada tipo de disfasia del desarrollo de acuerdo con esta clasificación.

Agnosia auditiva verbal (*sordera de palabras*)

Se debe a una incapacidad para la decodificación fonológica. Los fonemas que

Cuadro 13.1 Diagnóstico diferencial de las disfasias del desarrollo

| | |
|---|---------------------------------------|
| Trastornos de la voz: disfonías | Anormalidades del tracto respiratorio |
| Trastornos del habla: dislalias, disartrias, disfluencias | Deficiencia mental |
| Déficit auditivo | Autismo |
| | Mutismo electivo |

Cuadro 13.2 Clasificación de las disfasias del desarrollo

Agnosia auditiva verbal
 Síndrome de déficit mixto expresivo-receptivo (fonológico-sintáctico)
 Síndrome de dispraxia verbal
 Síndrome de déficit en la programación fonológica

Síndrome de déficit léxico-sintáctico
 Síndrome de déficit semántico-pragmático

Tomado de Rapin et al., 2003.

se escuchan no se interpretan como dotados de contenido fonológico (sonidos de lenguaje), y los afectados no entienden o comprenden poco de lo que oyen; como resultado, presentan mutismo o pobre emisión de lenguaje. Con relativa frecuencia se encuentra en niños con autismo, aunque por sí sola no es diagnóstica de esta condición.

Síndrome de déficit mixto expresivo-receptivo (fonológico-sintáctico)

Es la variedad más frecuente. En estos niños, la comprensión siempre se encuentra mejor preservada que la expresión. Se encuentra retraso en la iniciación del habla con múltiples errores fonológicos (omisiones, sustituciones y distorsiones con neologismos); la sintaxis es rudimentaria, con disgramatismo y emisiones «telegráficas».

Síndrome de dispraxia verbal

Los pacientes con este síndrome se caracterizan por tener una expresión verbal muy deficiente, disfluyente y difícil de entender, con emisiones limitadas a una o dos palabras; la comprensión se encuentra conservada.

Síndrome de déficit en la programación fonológica

Los niños con este síndrome presentan un lenguaje fluido y con adecuada estructuración sintáctica, pero difícil de entender. Su comprensión es buena.

Síndrome de déficit léxico-sintáctico

Se encuentra retraso en la iniciación del lenguaje expresivo, no fluido, con muchos túbeteos e interrupciones. Se encuentra disnomia y articulación adecuada. La sintaxis y su aplicación pragmática corresponden a la de un niño de menor edad.

Síndrome de déficit semántico-pragmático

El lenguaje es fluido y con frecuencia verborreico. La sintaxis y el componente fonológico se encuentran intactos, aunque, a menudo, los afectados hablan en tercera persona. Estos niños muestran un déficit grave en el empleo conversacional del lenguaje; su vocabulario puede ser extenso y demasiado formal, repiten insistentemente frases hechas o comerciales de televisión.

Cuándo sospechar la presencia de una disfasia del desarrollo

Se pensará en la posibilidad de una disfasia del desarrollo cuando un niño no alcanza los hitos del desarrollo de lenguaje. Los datos que se muestran en la [tabla 13.1](#) de manera simplificada deben servir como llamada de atención para pensar en la posibilidad de una disfasia del desarrollo. No necesariamente implican su existencia, pero sí hacen necesaria su evaluación.

Además de los anteriores, otros datos de alerta en niños menores pueden ser: vocabulario reducido, deficiencias en el

TABLA 13.1 Sospecha de disfasia del desarrollo

| Edad | Conducta lingüística |
|-------------|---|
| 5-6 meses | Ausencia de balbuceo |
| 8-9 meses | No dice «ma» o «pa» |
| 10-11 meses | No dice «mamá» o «papá» |
| 18 meses | Menos de tres palabras con significado |
| 2 años | No formula o no repite frases de dos palabras |
| 2,5 años | No utiliza al menos un pronombre personal |
| 3 años | No formula oraciones completas |
| 3,5 años | Lenguaje semiinteligible |
| 4 años | No comprende preposiciones |
| 5 años | Sintaxis deficiente |

Tomado de Rapin et al., 2003.

uso del lenguaje para comunicación y trastornos de conducta. En niños preescolares se pueden encontrar otras manifestaciones que permiten pensar en la posibilidad de una disfasia: fonología deficiente, dificultad para emitir lenguaje conectado y habilidades inadecuadas para el juego interactivo. En la edad escolar se puede observar hiperactividad motora u otras alteraciones conductuales, trastornos de aprendizaje, desempeño académico deficiente y/o bajo cociente intelectual (CI), dificultades sociales y autoestima disminuida.

TRASTORNOS ESPECÍFICOS DE APRENDIZAJE

Las habilidades verbales de lectura y escritura, que, a diferencia del lenguaje hablado, no son innatas, sino «inventadas», requieren una instrucción formal. Para fines prácticos de simplificación, podemos considerar los tipos de trastornos específicos de aprendizaje que se exponen a continuación, con sus características más importantes².

Dislexia

La dislexia fue definida por la Federación Mundial de Neurología como un «trastorno manifestado por dificultades para aprender a leer, a pesar de una instrucción convencional, inteligencia y oportunidad sociocultural adecuadas. Depende de problemas cognitivos fundamentales, que con frecuencia son de origen constitucional». También se puede definir como la dificultad en adquirir y desarrollar una o más de las habilidades requeridas para el proceso de lectura, lo que incluye decodificación (reconocimiento de letras, palabras y análisis fonético) y comprensión, en ausencia de deficiencia mental, privación social o ambiental o patología psicológica, en el marco de una escolaridad adecuada. Por razones históricas, es el trastorno de aprendizaje más frecuente⁵, así como el más estudiado. Sin embargo, aún hay cierta confusión en su clasificación y fisiopatología. Representa un verdadero problema social, con una prevalencia del 5 al 17,5%^{1,6}; si bien debido a un sesgo de referencia inicialmente se

consideró que predominaba en el sexo masculino^{7,8,9}, estudios posteriores sugieren que afecta tanto al sexo masculino como al femenino^{10,11,12}.

La dislexia es una condición crónica, persistente, que no se debe a un retraso madurativo; el retardo de la habilidad lectora se mantiene a lo largo del crecimiento^{13,14}.

Desde los primeros informes a principio del siglo XX⁷, los antecedentes familiares y hereditarios del padecimiento en pacientes con dislexia desde un principio sugirieron un origen genético para el trastorno: del 23 al 65% de los hijos de la presentan, así como el 40% de los hermanos y del 27 al 49% de los padres de un niño afectado¹⁵. Existen múltiples estudios que muestran que, de manera semejante al resto de los trastornos neurológicos del desarrollo, la dislexia es un cuadro heterogéneo que tiene un origen genético, poligénico, con múltiples genes de riesgo¹⁶.

Diferentes tipos de estudios (de ligadura, de asociación, puntos de rotura de translocación cromosómica) han mostrado la contribución de múltiples genes que implican cinco regiones cromosómicas (1p, 2p, 6p, 15q y 18p), con menor evidencia en 6q, 3p, 11p y Xq. Es importante señalar que varios de los genes de riesgo participan en la regulación de la migración neuronal (neuroblástica) en la corteza cerebral¹⁷, lo que se correlaciona con las alteraciones morfológicas —estructurales— encontradas en autopsias; estudios de neuroimagen^{18,19,20} y electrofisiológicos han mostrado diferencias en las regiones parietotemporales y occipitales entre los pacientes con dislexia y los controles²¹. Sin embargo, dos estudios del genoma completo no han identificado ninguno de ellos¹⁷, de forma semejante a lo que sucede en el autismo: ante la gran variedad de genes de riesgo identificados

al estudiar el genoma completo, no se confirma ninguno de ellos.

Fisiopatología

El modelo fisiopatológico más aceptado se basa en la hipótesis de déficit fonológico^{22,23}, que implica una deficiencia en el sistema de lenguaje, con la posible contribución de otros mecanismos. El sistema de lenguaje se conceptualiza de manera jerárquica con componentes de procesamiento de alto nivel (semántica, sintaxis y discurso) y, en el nivel inferior, el módulo fonológico, que es el encargado de procesar los fonemas. Estos son los menores elementos fundamentales del lenguaje como segmentos discernibles del mismo. Por ejemplo, la palabra «luz» se encuentra constituida por tres fonemas: /l/ /u/ /z/.

Para pronunciar una palabra, el hablante recupera sus fonemas constituyentes del léxico interno, los acomoda (/l/ /u/ /z/) y los emite. Para leer una palabra, el lector debe primero segmentarla en sus fonemas constituyentes. La comprensión por el lector (*awareness*) de que todas las palabras se pueden descomponer en sus fonemas básicos le permite descifrar el código de la lectura. En el proceso de aprendizaje de la lectura, el niño debe desarrollar el *insight* de que las palabras habladas se pueden descomponer en sus fonemas y de que las letras de la palabra escrita representan los sonidos —fonemas— constituyentes de la palabra.

Existen varias teorías para explicar el proceso de lectura. La más aceptada es la teoría de doble ruta²⁴, que considera dos mecanismos de lectura: la ruta directa (ortográfica) y la ruta indirecta (fonológica). La ruta directa consiste en ver una palabra y, de manera automática, reconocer su significado. Es la ruta más empleada para leer palabras utilizadas con mayor frecuencia o palabras que se han encontrado antes,

tanto del vocabulario general como de los vocabularios profesionales, especializados. Los lectores habilidosos utilizan esta ruta para la mayor parte de lo que leen, aunque cambian a la otra (ruta indirecta) si, de manera súbita, se encuentran una palabra nueva o poco familiar. La ruta indirecta (fonológica) es la empleada al iniciar las habilidades de la lectura, e implica traducir las letras a sonidos e identificar la pronunciación de las palabras a partir de la combinación de sonidos.

En la mayoría de los casos de dislexia se demuestra una dificultad con esta ruta —fundamental para el desarrollo de la lectura—, porque los afectados carecen de habilidades fonológicas. Como resultado, este déficit influye en la capacidad de segmentar la palabra escrita en sus elementos fonológicos, por lo que el lector tiene problemas primero para decodificar la palabra y luego para identificarla; ello deriva, a su vez, en imposibilidad para acceder a los procesamientos de orden superior, lo que limita la obtención de un significado de algún texto. Por ejemplo, el afectado puede tener dificultad para leer la palabra «volcán» y no podría responder a una pregunta escrita que incluyera esta palabra, pero, si se le pregunta de manera verbal el significado de la misma, se explayará con una amplia descripción del término.

Sin embargo, debe recordarse que en la lectura intervienen múltiples y complejos procesos, lo que, con los hallazgos de otros estudios, ha llevado a desarrollar diferentes teorías. Así, la teoría de déficit de procesamiento auditivo estipula que los déficits fonológicos son debidos a una alteración en un nivel más básico de procesamiento auditivo rápido^{25,26}. Otros autores^{27,28} han propuesto la hipótesis visual magnocelular, con alteraciones en el procesamiento visual relacionadas con la presencia de neuronas talámicas mag-

nocelulares anormales (que intervienen en el procesamiento de estímulos en movimiento), lo que resultaría en interferencia con los movimientos sacádicos, con la consiguiente interferencia de la lectura. Otra hipótesis, la visuoatencional, propone que el defecto consiste en la codificación de secuencias de letras, diferente, por tanto, de un déficit fonológico²⁹. Una más, la cerebelosa, considera la dislexia como debida a la automatización defectuosa de los procedimientos sensorimotrices de orden superior esenciales para la lectura, lo que la coloca en el marco de un trastorno generalizado de aprendizaje con una deficiencia en automatizar las habilidades de lectura y escritura³⁰. La última teoría, la magnocelular general, incluye las cuatro anteriores (auditiva, visual, atencional y cerebelosa) y considera cada déficit como consecuencia de un defecto general magnocelular, con los déficits fonológicos secundarios en relación con los restantes³¹.

En vista de los múltiples mecanismos implicados y las diferentes teorías, se puede considerar la dislexia como un síndrome que puede proceder de diferentes alteraciones cognitivas. Heim, al estudiar un grupo de niños que satisfacían el diagnóstico operativo de dislexia, identificaron tres grupos: uno con deficiencias fonológicas, otro con dificultades atencionales y un tercero con desempeño inadecuado en las pruebas fonológicas, auditivas y magnocelulares. Según estos autores, se puede concluir que la dislexia es un cuadro heterogéneo, con múltiples genes involucrados, cuyo resultado es un compromiso de diferentes mecanismos cognitivos.

Conforme han avanzado los conocimientos en esta área, el fundamento de las diferentes clasificaciones ha sido más sólido, basado, en general, en los mecanismos de procesamiento neuropsicológico

involucrados. Así, además de permitir una tipificación más racional, se sientan las bases para una terapia correctiva dirigida.

Desde el punto de vista de la práctica clínica cotidiana, la siguiente clasificación de dislexias, basada en déficits neurológicos y neuropsicológicos específicos, se considera la de mayor utilidad:

- **Síndrome de trastorno del lenguaje hablado (dislexia disfásica).** También llamado de «alteración primaria del lenguaje», es la forma más frecuente de dislexia. Todos los niños tienen antecedentes de disfasia del desarrollo y presentan déficits para adquirir la correspondencia grafema-fonema y para la fusión de fonemas en palabras, por lo que la lectura y el deletreo son deficientes.
- **Síndrome de descoordinación articulatoria-grafomotora.** Se presenta apraxia oromotora y dificultad en la decodificación fonémica debido a déficit en la fusión de sonidos.
- **Síndrome de déficit en las secuencias.** Incapacidad para manejar las secuencias en orden y para la fusión de sonidos. Alteran el orden de los fonemas y grafemas tanto al leer como al escribir. Pueden leer/escribir *telas* por *tales*, *evas* por *aves*, *123* por *132*, etc.
- **Síndrome perceptual visuoespacial.** Es mucho menos frecuente y se asocia a deficiencias en la percepción y la memoria visuoespacial. Tienen dificultad para aprender a asociar la figura de la letra con el sonido.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico. Se basa en una historia clínica general, con insistencia en las diferentes áreas del neurodesarrollo, en las dificultades inesperadas para la adquisición y el desarrollo de la lectura para

el nivel adecuado para su edad, inteligencia aparente y escolaridad, así como en el hallazgo de dificultades lingüísticas en el nivel de procesamiento fonológico. Se deben buscar en forma dirigida otros trastornos comórbidos que puedan incrementar la sintomatología o interferir con el tratamiento. Los motivos de consulta se refieren, en general, al aprovechamiento escolar, y se hacen presentes en el primero o segundo año de educación primaria, aun cuando el síntoma principal no sea dificultad en la lectura. En muchos niños se encuentra historia de retraso en adquisición y desarrollo del lenguaje; a menudo tienen dificultades para aprender las letras en preescolar y no han aprendido a leer en primero.

En la evaluación psicológica, psicopedagógica o neuropsicológica se pueden aplicar diferentes pruebas, las cuales se seleccionarán de acuerdo con la edad del paciente, el cuadro clínico general y la experiencia del examinador con las diferentes pruebas. No es obligatorio efectuar una prueba de CI³². Debe tenerse presente que «no existe una sola puntuación patognomónica para la dislexia»²³.

Intervención

Una vez establecido el diagnóstico integral de la dislexia, su tipo específico y, si existieran, los trastornos comórbidos, se debe establecer un plan de intervención terapéutica correctiva dirigido de forma específica e individualizada, dependiendo de los déficits y puntos fuertes que presenta cada paciente de manera individual. En la actualidad no existe evidencia científica de eficacia farmacológica en el caso de la dislexia, aunque, por supuesto, si existe un trastorno por déficit de atención/hiperactividad asociado, es de fundamental importancia el tratamiento farmacológico del mismo³³. Se debe insistir en que las aproximaciones terapéuticas «visuales»,

como ejercicios oculares o visuales, «terapia visual», filtros o lentes especiales de colores, no han demostrado ninguna eficacia y solo representan un desgaste de tiempo y económico³⁴. Un aspecto importante del tratamiento consiste en facilitar el desempeño del escolar con dislexia, al darle tiempo adicional en los exámenes escritos para que consiga decodificar las preguntas, copie el material escrito en la pizarra, use *laptops* y programas de texto con correctores gramaticales, grabadoras, libros grabados para disléxicos, prácticamente inexistentes en nuestro país, pero que se pueden obtener en línea (libros para ciegos), y, en fin, las medidas de sentido común que le permitan mejorar el desempeño escolar y la calidad de vida en cada caso en especial.

La mayoría de los niños con dislexia requieren apoyo psicopedagógico además de la terapia específica según el tipo de dislexia que presentan. Además, por las repercusiones emocionales de su dolencia, el deterioro de su autoestima, la ansiedad o la depresión, puede ser necesaria la intervención del psicólogo en este importante aspecto. Al igual que en el resto de los trastornos del neurodesarrollo, un diagnóstico temprano, completo y oportuno conlleva un mejor pronóstico, con mejor respuesta a las intervenciones terapéuticas y de rehabilitación funcional³³.

Disgrafía

La disgrafia, «la discapacidad olvidada de aprendizaje»³⁵, se puede definir como la dificultad para adquirir y desarrollar una o más de las habilidades requeridas para el proceso de escritura, como producción motora de la escritura (formación de letras, velocidad de escritura, organización espacial de la misma), conocimiento de las reglas gramaticales de la escritura (orto-

grafía, sintaxis), capacidades semánticas (presentación escrita clara de la información), y capacidad de organización y construcción temática del discurso escrito, en ausencia de deficiencia mental, privación social o ambiental, o patología psicológica, en el marco de una escolaridad adecuada.

La disgrafia, el trastorno específico de aprendizaje quizá menos estudiado, pero no por eso con menos repercusiones en el desempeño académico y en la calidad de vida del paciente, se puede presentar aislada, aunque por tradición se asocia a la dislexia³⁶ o a la discalculia. Se le reconoce una incidencia del 3-4% en niños en edad escolar, al parecer, por el momento, con mayor prevalencia en el sexo masculino^{37,38}. En un estudio reciente muy cuidadoso³⁵ se encontró una tasa acumulativa del 6,9-14,7%, con predominio 2:1 a 3:1 del sexo masculino sobre el femenino. El 25% de los casos presentaban disgrafia sin dislexia.

Por otra parte, a pesar del compromiso severo de la calidad de vida, el estudio de la disgrafia ha sido relegado por el de la dislexia y por el hecho de que algunos síndromes disléxicos presentan disgrafia como componente de los mismos. Sin embargo, al resolverse la dislexia con la terapia adecuada, persiste la disgrafia como patología aislada. Por otra parte, existen formas de disgrafia que se presentan de manera hereditaria en ausencia de trastorno de desarrollo de lenguaje³⁸, y un porcentaje de casos (mencionados en el párrafo anterior, Katusic³⁵) solo presentan la dificultad para la escritura, lo que hasta cierto punto corrobora que la disgrafia es una entidad fisiopatológica independiente que con frecuencia acompaña y forma parte de síndromes disléxicos. Ello apoya la idea de una etiología común y de la utilización en parte de algunos circuitos cerebrales comunes para la lectura y la escritura.

Como en todos los trastornos de lenguaje o aprendizaje, al planificar la terapia correctiva de un paciente con dificultad para la escritura es de importancia fundamental identificar el tipo o categoría de deficiencia que presenta, para lo cual es útil la clasificación de disgrafía de O'Hare y Brown³⁸:

- *Grafomotora*, en la que aparecen afectadas la legibilidad, la velocidad de escritura, la organización espacial, la puntuación y la utilización de mayúsculas.
- *Fonológica-lingüística*, con compromiso de la organización gramatical y deletreo.
- *Semántica (composicional)*, que afecta al nivel funcional más alto de escritura abstracta-imaginativa, la utilización adecuada de palabras y el empleo de metáforas y analogías.

Una clasificación semejante también contempla tres tipos de disgrafía: disléxica (lingüística), por torpeza motora y por defecto en la comprensión espacial³⁹.

Obviamente, al avanzar en el estudio de la disgrafía como un déficit cognitivo específico, se podrán identificar los mecanismos fisiopatológicos implicados, lo que permitirá proponer una clasificación más racional y menos empírica o descriptiva. No existe en la actualidad una teoría específica sobre la disgrafía, aparte de las basadas en la dislexia o en la agrafia del adulto.

El proceso diagnóstico debe ser semejante al mencionado para la dislexia. Se basa en una historia clínica general que insiste en las diferentes áreas del neurodesarrollo y en dificultades inesperadas para la adquisición y el desarrollo de las habilidades para la escritura en el nivel adecuado para su edad, inteligencia aparente y escolaridad, así como en el hallazgo de dificultades lingüísticas en el procesamiento fonológico. Se deben buscar de forma dirigida otros trastornos comórbidos que puedan

incrementar la sintomatología o interferir con el tratamiento. Los motivos de consulta se refieren, en general, al aprovechamiento escolar con aparición de la sintomatología desde las primeras etapas de la formación escolar, y se observa un retraso en la adquisición de las habilidades correspondientes en comparación con los compañeros de la misma edad, apoyándose en diferentes pruebas psicológicas o neuropsicológicas. Se adoptan las mismas consideraciones señaladas para la dislexia, incluida la identificación de comorbilidades.

Una manera fácil de evaluar la disgrafía en el consultorio consiste en entregar al niño una hoja blanca tamaño carta y pedirle que escriba su nombre en la parte superior, dibuje una figura humana en el medio y, en la parte inferior, escriba una oración de tema libre³⁹.

Una vez establecido el diagnóstico integral de la disgrafía, su tipo específico y, si existieran, los trastornos comórbidos, se debe establecer un plan de intervención terapéutica correctiva dirigida de forma específica e individualizada, dependiendo de los déficits y puntos fuertes que presenta cada paciente de manera individual. En la actualidad no existe evidencia científica de eficacia farmacológica en el caso de la disgrafía, aunque, por supuesto, si existe un trastorno por déficit de atención/hiperactividad asociado, es de fundamental importancia el tratamiento farmacológico del mismo.

Al igual que en el resto de los trastornos del neurodesarrollo, un diagnóstico temprano, completo y oportuno conlleva un mejor pronóstico, con mejor respuesta a las intervenciones terapéuticas y de rehabilitación funcional³³.

Discalculia

Consiste en la dificultad en adquirir y desarrollar una o más de las habilidades requeridas para el procesamiento matemático,

incluidas las capacidades básicas aritméticas (suma, resta, multiplicación y división) y de razonamiento matemático, en ausencia de deficiencia mental, privación social o ambiental, o patología psicológica, en el marco de una escolaridad adecuada⁴⁰. Al igual que el resto de los trastornos específicos de aprendizaje, toda la evidencia epidemiológica, genética y neurobiológica indica un origen cerebral. Constituye una causa de bajo rendimiento escolar que afecta a cerca de un 5-6% de la población escolar^{41,42}, y, a diferencia de los otros trastornos de aprendizaje, muestra un cierto predominio en el sexo femenino⁴³.

En la mayoría de los casos se presenta como un déficit cognitivo aislado, pero, como el resto de los trastornos de aprendizaje, tiene una comorbilidad apreciable con otros déficits del mismo tipo (en especial, el trastorno de aprendizaje del hemisferio derecho) y trastornos neurológicos del desarrollo, aunque con mayor frecuencia (hasta un 25% de los casos) con trastorno por déficit de atención/hiperactividad y con epilepsia⁴². También se ha descrito asociación con otras patologías neurológicas o sistémicas: neurofibromatosis, síndrome del cromosoma X frágil en mujeres, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, fenilcetonuria tratada, diabetes mellitus dependiente de insulina y anemia de células falciformes, entre otras dolencias⁴⁰.

En la gran mayoría de los casos es de origen genético, con una concordancia del 58% en gemelos monocigóticos⁴⁴, y afecta a cerca del 50% de los hermanos de los pacientes. En familiares de pacientes tiene una prevalencia hasta 10 veces superior a la población general⁴⁰.

Manifestaciones clínicas

Los motivos de consulta se refieren, en general, al aprovechamiento escolar con aparición de la sintomatología desde las

primeras etapas de la formación escolar, cuando se hace evidente un retraso en la adquisición de las habilidades aritméticas correspondientes en relación con otros niños de la misma edad. El proceso diagnóstico debe ser semejante al mencionado para la dislexia; se basa en una historia clínica general, con insistencia en las diferentes áreas del neurodesarrollo y en dificultades inesperadas para la adquisición y desarrollo de las habilidades matemáticas en un nivel adecuado para su edad, inteligencia aparente y escolaridad. Se deben buscar de forma dirigida otros trastornos comórbidos que puedan incrementar la sintomatología o interferir con el tratamiento. Para el diagnóstico se pueden utilizar diferentes pruebas psicológicas o neuropsicológicas, con las mismas consideraciones señaladas para la dislexia.

Las manifestaciones clínicas varían con la edad; en el último año de preescolar o el primero de primaria, los afectados presentan errores al contar y memorizar hechos numéricos ($4 + 2 = 6$). Niños mayores adquieren las habilidades básicas para contar, aunque continúan con los problemas de memorización y mantienen su retraso con sus compañeros en las habilidades necesarias para operaciones más complicadas⁴⁵, por lo que pueden recurrir a estrategias alternativas poco eficientes y más retardadas para la resolución de los problemas (p. ej., sumar cinco veces el mismo número en vez de multiplicarlo por 5).

Es importante recordar la posible existencia de factores externos que pueden desembocar en un aprendizaje inadecuado de las matemáticas o agravar la sintomatología de una discalculia preexistente: programas o docentes inadecuados —una realidad tristemente frecuente en nuestro medio en todos los niveles educativos—, grupos escolares excesivamente grandes, ambiente ruidoso con múltiples distractores,

e incluso el cuadro llamado ansiedad para las matemáticas⁴⁶, que afecta aún más al rendimiento matemático en niños con discalculia⁴⁷.

Fisiopatología

Al igual que para el lenguaje, existe una capacidad innata para la adquisición de habilidades numéricas, que se hace evidente desde edades muy tempranas. Diferentes estudios muestran que ambos hemisferios cerebrales tienen un papel en estas habilidades, en especial los lóbulos frontales y parietales, como demuestra su activación en estudios de imagen funcional al efectuar una operación aritmética. Sin embargo, esta activación es diferencial, con predominio frontal inferior izquierdo si la operación consiste en un cálculo exacto dependiente de lenguaje («seis por ocho cuarenta y ocho»), en tanto que una operación de aproximación numérica («¿nueve pesos son más que cuatro?») produce activación de los dos lóbulos parietales.

El razonamiento matemático requiere procesos neuropsicológicos muy complejos que apenas se empiezan a conocer, por lo que no existe un modelo que explique esta habilidad ni sus alteraciones. El primer modelo neuropsicológico propuesto para explicar la discalculia fue el de McCloskey et al., quienes consideraron tres grupos principales de habilidades aritméticas: 1) comprensión de conceptos numéricos; 2) producción de números, y 3) cálculo. Este modelo explica la existencia de déficits aislados en un dominio aritmético específico. El segundo modelo, desarrollado por Dehaene y Cohen⁴⁸, identificó tres elementos cognitivos: 1) verbal; 2) visual, y 3) representación de magnitudes. En este modelo se consideró que las redes neurales aritméticas constan de dos circuitos, uno lingüístico y otro visuoespacial. El procesamiento aritmético simple

se efectuaría por el sistema verbal en el hemisferio izquierdo; las tareas matemáticas más complejas que requieren cálculo de magnitudes y representaciones visuales se llevarían a cabo en la red visuoespacial de ambos lóbulos parietales.

A partir de estos modelos se han desarrollado cuatro hipótesis que pretenden explicar la discalculia. La primera, llamada de «déficit en la representación numérica», explica la discalculia como expresión de una disfunción de las redes neurales (módulo numérico, sentido numérico), sustrato del procesamiento numérico^{49,50}. La segunda hipótesis, «déficit de los procesos mentales de propósito general», explica la discalculia como consecuencia del funcionamiento defectuoso de motores cognitivos de dominio general: habilidades visuoespaciales, memoria de trabajo y razonamiento verbal^{51,52}. En tercer lugar, la «teoría de las magnitudes», propuesta por Walsh⁵³, considera la discalculia como debida a una disfunción de un módulo de procesamiento central de magnitudes, tanto lineales como discretas^{53,54}. La cuarta hipótesis, «déficit del acceso», mantiene que la discalculia se debe a una capacidad deficiente para acceder a la representación de magnitudes utilizando los símbolos numéricos⁵⁵.

Si bien no existe una clasificación definitiva, la categorización más útil es la propuesta por Strang y Rourke (1983, 1985), quienes, al estudiar una población de niños con problemas aritméticos, identificaron tres grupos principales. El *grupo I* mostró dificultades en lectura, escritura y cálculo; el *grupo II* mostró mejor desempeño en matemáticas, aunque las tres áreas estaban afectadas, en tanto que el *grupo III* tenía habilidades promedio en lectura y escritura, pero deficiente capacidad matemática. Desde el punto de vista neuropsicológico, el grupo II demostró pobres capacidades auditivo-perceptuales, en tanto que el

grupo III tuvo alteraciones en las tareas perceptuales táctiles en forma bilateral, en organización espacial y análisis.

Una vez establecido el diagnóstico integral de la discalculia, su tipo específico y, si existieran, los trastornos comórbidos, se debe establecer un plan de intervención terapéutica correctiva dirigida de forma específica e individualizada dependiendo de los déficits y los puntos fuertes que presenta cada paciente de manera individual. En la actualidad no existe evidencia científica de eficacia farmacológica en el caso de la discalculia, aunque, por supuesto, si existe una epilepsia o un trastorno por déficit de atención/hiperactividad asociados, es de fundamental importancia el tratamiento farmacológico de ellos.

Al igual que en el resto de los trastornos del neurodesarrollo, un diagnóstico temprano, completo y oportuno conlleva un mejor pronóstico, con mejor respuesta a las intervenciones terapéuticas y de rehabilitación funcional³³.

Trastorno de aprendizaje no verbal

Es un trastorno poco conocido y menos estudiado, que aún no aparece en el DSM-IV. Compromete el funcionamiento escolar y consiste en un grupo de síntomas secundarios a disrupción de funciones cognitivas del hemisferio derecho, por lo que también se denomina trastorno de aprendizaje del hemisferio derecho. Al haber sido poco estudiado, no se conoce su epidemiología, aunque parece predominar en el sexo masculino⁵⁶.

Manifestaciones clínicas

El trastorno de aprendizaje no verbal (TANV) se describió de manera inicial en un grupo de niños con dificultades para entender el contexto social y para la pragmática verbal, con bajo rendimiento

académico. Se caracteriza por déficits de percepción visual y táctil, así como de la coordinación psicomotora (torpeza motora), y deficiencias del funcionamiento ejecutivo. Las funciones del hemisferio izquierdo se mantienen intactas, por lo que presentan un patrón de puntos fuertes y débiles que derivan en un CI verbal mejor que el CI de ejecución, con buen rendimiento en la lectura y ortografía y mal desempeño en ciencias y aritmética, con deficiencias en la percepción social. Las manifestaciones se modifican con la edad: al principio los afectados son pasivos, con poca interacción con adultos, poco participativos en las comidas y en los juegos; por su psicomotricidad defectuosa pueden sufrir rechazo en casa y en la escuela, con una carga deportiva importante y, por tanto, se retrasan en la adquisición de habilidades escolares tempranas, como recorte con tijeras y coloreo.

En edad escolar tienen dificultades en la copia de letras y números, el dibujo, la pintura, la aritmética y la lectoescritura en lo que respecta a su componente visuoespacial, y en general en las actividades que requieran un procesamiento visuoespacial/visuomotor de cierto grado de exigencia⁵⁷. En resumen, los trastornos de aprendizaje no verbal se caracterizan por tres grupos de déficits: torpeza motora, organización visuoespacial defectuosa y desempeño social comprometido⁵⁸.

Entre los síndromes mejor definidos se encuentran los siguientes:

- *Trastorno de aprendizaje de hemisferio derecho.* Fue descrito por Denckla⁵⁹ en niños con déficits visuoespaciales, en aritmética y en percepción social, y en la exploración neurológica existen al menos tres marcadores de compromiso hemisférico derecho: reflejos, parestias, tono muscular, incoordinación,

temblor, disartria o alteraciones de la marcha. Además, se aprecia dificultad para interpretar gestos y tono afectivo del lenguaje hablado, e hiperactividad motora apreciable, lo que reduce en dificultades para relacionarse socialmente con sus compañeros. Presentan grados variables de discalculia y habilidades visuoespaciales comprometidas, y su CI verbal es mejor que el de ejecución. Denckla acuñó el término *incapacidad de aprendizaje socioemocional*.

- *Síndrome de Gerstmann del desarrollo*. Estos niños presentan discalculia, disgrafía, confusión derecha-izquierda y agnosia digital. Su CI verbal es más elevado y también presentan apraxia construccional.
- *Síndrome de Asperger*. Se menciona porque estos pacientes muestran datos de disfunción hemisférica derecha, con uso limitado de la expresión facial, el componente gestual de lenguaje y el tono afectivo del lenguaje hablado. Tienen dificultad en el uso pragmático del lenguaje —expresivo y receptivo— y escaso contacto visual. Su socialización es defectuosa y se relacionan mejor con los adultos. Aunque presentan buen desarrollo del lenguaje, con excelente gramática y amplio vocabulario, su habla es concreta e incluso pedante; tienen dificultades en su psicomotricidad, son torpes, y en la exploración se encuentra gran cantidad de signos neurológicos blandos; el CI verbal es mejor que el de ejecución. A pesar de sus semejanzas con el TANV, se considera un cuadro diferente^{57,60,61}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Interagency Committee on Learning Disabilities. *Learning disabilities: a report to the U. S. Congress*. Washington DC: Government Printing Office; 1987.
2. Culbertson JL, Edmonds JE. Learning disabilities. En: Adams RL, Parsons OA, Culbertson JL, Nixon SJ, editors. *Neuropsychology for clinical practice*. Washington DC: American Psychology Association; 1996. p. 331-408.
3. Rapin I. *Children with brain dysfunction*. New York: Raven Press; 1982.
4. Rapin I, Dunn M, Allen DA. Developmental language disorders. En: Segalowitz SJ, Rapin I, editors. *Child Neuropsychology, Part II. Handbook of Neuropsychology*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2003. p. 593-660.
5. Lerner JW. Educational interventions in learning disabilities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28(4):326-31.
6. Shaywitz SE, Fletcher JM, Shaywitz BA. Issues in the definition and classification of attention deficit disorder. *Top Lang Disord* 1994;14(1):1-25.
7. Hinshelwood J. Four cases of congenital word-blindness occurring in the same family. *Br Med J* 1907;1(7):608-9.
8. Finucci JM, Childs B. Are there really more dyslexic boys than girls? En: Ansara A, Geschwind D, Albert M, Gartrell N, editors. *Sex differences in dyslexia*. Towson: Orton Dyslexia Society; 1981. p. 1-9.
9. Hynd GW, Cohen M. *Dyslexia: Neuropsychological theory, research, and clinical differentiation*. New York: Grune & Stratton; 1983.
10. Flynn JM, Rahbar MH. Prevalence of reading failure in boys compared with girls. *Psychol Sch* 1994;31:66-71.
11. Wadsworth SJ, DeFries JC, Stevenson J, Gilger JW, Pennington BF. Gender ratios among reading-disabled children and their siblings as a function of parental impairment. *J Child Psychol Psychiatry* 1992;33(40):1229-39.
12. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fletcher JM, Escobar MD. Prevalence of reading disability in boys and girls: results of the Connecticut Longitudinal Study. *JAMA* 1990;264(11):998-1002.
13. Francis DJ, Shaywitz SE, Stuebing KK, Shaywitz BA, Fletcher JM. Developmental lag versus deficit models of reading disability: a longitudinal, individual growth curves analysis. *J Educ Psychol* 1996;88(1):3-17.

14. Scarborough HS. Continuity between childhood dyslexia and adult reading. *Br J Psychol* 1984;75(4):329-48.
15. Pennington BF, Gilger JW. How is dyslexia transmitted? En: Chase CH, Rosen GD, Sherman GF, editors. *Developmental dyslexia: neural, cognitive, and genetic mechanisms*. Baltimore: York Press; 1996. p. 41-61.
16. Artigas-Pallarés. Dislexia: enfermedad, trastorno o algo distinto. *Rev Neurol* 2009;27:48 (Suppl 2):S63-9.
17. Scerri TS, Schulte-Körne G. Genetics of developmental dyslexia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19(2):179-97.
18. Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind NL. Developmental dyslexia: Four consecutive patients with cortical abnormalities. *Ann Neurol* 1985;18:222-33.
19. Williams J, O'Donovan MC. The genetics of developmental dyslexia. *Eur J Hum Genetics* 2006;14(7):681-9.
20. Schumacher J, Hoffmann P, Schmal C, Schulte-Körne G, Nöthen MM. Genetics of dyslexia: the evolving landscape. *J Med Genet* 2007;44(3):289-97.
21. Eden GF, Van Meter JW, Rumsey JM, Woods RP, Zeffiro TA. Abnormal processing of visual motion in dyslexia revealed by functional brain imaging. *Nature* 1996;382(162):66-9.
22. Bradley L, Bryant PE. Categorizing rounds and learning to read – a causal connection. *Nature* 1983;301(132):419-21.
23. Shaywitz BA, Shaywitz SE. Dyslexia. *Continuum* 2002;26(4):36-49.
24. Coltheart M, Curtis B, Atkins P, Haller M. Models of reading aloud: Dual-route and parallel-distributed-processing approaches. *Psychol Rev* 1993;100(6):589-608.
25. Serniclaes W, Sprenger-Charolles L, Carre R, Démonet JF. Perceptual discrimination of speech sounds in developmental dyslexia. *J Speech Lang Hear Res* 2001;44(4):384-99.
26. Tallal P, Stark RE, Mellits ED. Identification of language-impaired children on the basis of rapid perception and production skills. *Brain Lang* 1985;25(4):314-22.
27. Livingstone MS, Rosen GD, Drislane FW, Galaburda AM. Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1991;88(8):7943-7.
28. Stein JF, Walsh V. To see but not to read: the magnocellular theory of dyslexia. *Trends Neurosci* 1997;20(2):147-51.
29. Valdois S, Bosse ML, Ans B, Carbonnel S, Zorman M, David D, et al. Phonological and visual processing deficits can dissociate in developmental dyslexia: Evidence from two case studies. *Read Writing* 2003;16(6):541-72.
30. Nicolson RI, Fawcett AJ. Procedural learning difficulties: reuniting the developmental disorders? *Trends Neurosci* 2007;30(1):35-41.
31. Stein JF. The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia* 2001;7(8):12-36.
32. Siegel LS. Perspectives on dyslexia. *Paediatr Child Health* 2006;11(6):581-7.
33. Calderón-Sepúlveda RF. Trastornos de aprendizaje del desarrollo. En: Martínez y Martínez R, editor. *Salud y enfermedad del niño y del adolescente*. 6.ª ed. México: El Manual Moderno; 2009. p. 1153-6.
34. American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology, Council on Children with Disabilities, American Academy of Ophthalmology, American Academy for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Joint statement-Learning disabilities, dyslexia, and vision. *Pediatrics* 2009;124(7):837-44.
35. Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Barbarest WJ. The forgotten learning disability: Epidemiology of written-language disorder in a population-based birth cohort (1976-1982), Rochester, Minnesota. *Pediatrics* 2009;124(12):1306-13.
36. Berninger VW, Nielsena KH, Abbotta RD, Wijsman E, Raskind W. Writing Problems in Developmental Dyslexia: Under-Recognized and Under-Treated. *J Sch Psychol* 2008;46(1):1-21.
37. Benton AL. Developmental dyslexia: Neurological aspects. En: Friedlander WJ, editor. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press; 1996. p. 1-47.
38. O'Hare AE, Brown JK. Childhood dysgraphia: Part I. An illustrated clinical classification. *Child Care Health Dev* 1989;15(6):79-104.

39. Deuel R. Dysgraphia. *Continuum* 2002; 8(1):37-59.
40. Shalev RS. Dyscalculia. *Continuum* 2002; 26(4):60-73.
41. Gordon N. Children with developmental dyscalculia. *Dev Med Child Neurol* 1992;34(6): 459-63.
42. Gross-Tsur V, Manor O, Shalev RS. Developmental dyscalculia: prevalence and demographic features. *Dev Med Child Neurol* 1996;38(1):25-33.
43. Shalev RS, Gross-Tsur V. Developmental dyscalculia. *Pediatr Neurol* 2001;24(4):337-42.
44. Alarcon M, DeFries JC, Light JG, Pennington BF. A twin study of mathematics disability. *J Learn Disability* 1997;30(7):617-23.
45. Geary DC, Hoard MK, Hanson CO. Numerical and arithmetical cognition: patterns of functions and deficits in children at risk for a mathematical disability. *J Exp Child Psychol* 1999;74(3):213-39.
46. Faust MW, Ashcraft MH, Fleck DE. Mathematics anxiety effects in simple and complex addition. *Math Cogn* 1996;2(1):25-62.
47. Rubinstein O, Tannock R. Mathematics anxiety in children with developmental dyscalculia. *Behav Brain Func* 2010;6(1):46-51.
48. Dehaene S, Cohen L. Towards an anatomical and functional model of number processing. *Math Cogn* 1995;1(1):83-120.
49. Butterworth B. The development of arithmetical abilities. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46(1):3-18.
50. Dehaene S. Précis of the number sense. *Mind Lang* 2001;16(1):16-36.
51. Geary DC, Hanson CO, Hoard MK. Numerical and arithmetical cognition: a longitudinal study of process and concept deficits in children with learning disability. *J Exp Child Psychol* 2000;77(3):236-63.
52. Robinson CS, Menchetti BM, Torgesen JK. Toward a two-factor theory of mathematical disabilities. *Learn Disabil Res Pract* 2002;17(1):81-9.
53. Walsh V. A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity. *Trends Cogn Sci* 2003;7(4):483-8.
54. Cohen-Kados R, Lammertyn J, Izard V. Are numbers special? An overview of chromosomal, neuroimaging, developmental and comparative studies of magnitude representation. *Prog Neurobiol* 2008;84(2):132-47.
55. Rousselle L, Noël M. Basic numerical skills in children with mathematics learning disabilities: a comparison of symbolic vs. non-symbolic number magnitude processing. *Cognition* 2007;102(4):361-95.
56. Vaquerizo-Madrid J, Ramírez-Arenas M, Cáceres-Marzal C. Trastorno del aprendizaje no verbal: estudio clínico y tratamiento farmacológico. *Rev Neurol* 2009;48(Supl 2):S83-7.
57. Rigau-Ratera E, García-Nonell C, Artigas-Pallarés J. Características del trastorno de aprendizaje no verbal. *Rev. Neurol* 2004;38(Supl 1): S33-8.
58. Rourke BP. Neuropsychological assessment of children with learning disabilities: measurement issues. En: Lyons GR, editor. *Frames of reference for the assessment of learning disabilities: New views on measurement issues*. Baltimore: Paul H Brookes Publishing; 1994. p. 475-514.
59. Denckla MB. Executive function: The overlap zone between attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities. *International Pediatrics* 1989;4:155-60.
60. Ryburn B, Anderson V, Wales R. Asperger syndrome: how does it relate to non-verbal learning disability? *J Neuropsychol* 2009;3(2):107-23.
61. Semrud-Clikeman M, Walkowiak J, Wilkinson A, Christopher G. Neuropsychological differences among children with Asperger syndrome, nonverbal learning disabilities, attention deficit disorder, and controls. *Dev Neuropsychol* 2010;35(6):582-600.

LECTURAS RECOMENDADAS

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (V edition). Washington DC: 2000.
- Barnhart A, Davenport E, Epps A, Nordquist D. Developmental coordination disorder. *Phys Ther* 2003;83(2):722-31.
- Bowens A, Smith I. *Childhood dyspraxia: some issues for the NHS*. Nuffield Portfolio Programme Report No 2. Leeds: Nuffield Institute for Health; 1999.

- Chomsky N, Walker E. Introduction: The linguistic and psycholinguistic background. En: Walker E, editor. *Explorations in the Biology of Language*. Montgomery: Bradford Books; 1978. p. 15-26.
- Critchley M. The problem of developmental dyslexia. *Proc R Soc Med* 1963;56(3):209-12.
- Galaburda AM, Livingstone M. Evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Ann NY Acad Sci* 1993;682(22):70-82.
- Geschwind N, Levitsky W. Human brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 1968;1618(3):186-7.
- Gillberg C. Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. *Arch Dis Child* 2003;88(10):904-10.
- Gubbay SS. The clumsy child: a study of developmental apraxia and agnostic ataxia. London: Saunders; 1975.
- Humphreys P, Kaufman WE, Galaburda AM. Developmental dyslexia in women: Neuropathological findings in three cases. *Ann Neurol* 1990;28(8):727-38.
- Laszlo JI. Diagnosis and treatment of perceptual-motor dysfunction: a replay to four evaluation studies. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(1):70-1.
- Macnab JJ, Miller LT, Polatajko HJ. The search for subtypes of DCD: is cluster analysis the answer? *Hum Mov Sci* 2001;20(1):49-72.
- Miyahara M, Register C. Perceptions of three terms to describe physical awkwardness in children. *Res Dev Disabil* 2000;21(4):367-76.
- Nass R. Developmental dyslexia: An update. *Pediatr Rev* 1992;13(2):231-5.
- O'Hare AE, Brown JK. Childhood dysgraphia: Part 2. A study of hand function. *Child Care Health Dev* 1989;15(2):151-66.
- Polatajko HJ, Cantin N. Developmental coordination disorder (Dyspraxia): An overview of the state of art. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 12(3):250-8.
- Polatajko HJ, Fox AM. Final report on the conference: Children and clumsiness: A disability in search of a definition. International consensus meeting. London: Ontario Press; 1995.
- Shoemaker MM, van der Wees M, Flapper B. Perceptual skills of children with developmental coordination disorder. *Hum Mov Sci* 2001;20(2):111-33.
- Smits-Engelsman BC, Niemeijer AS, van Galen GP. Fine motor deficiencies in children diagnosed as DCD based on poor graphomotor ability. *Hum Mov Sci* 2001;20(2):161-82.
- Smyth TR. Impaired motor skill (clumsiness) in otherwise normal children. *Child Care Health Dev* 1992;18(4):283-300.
- Stanovich KE. Cognitive processes and the reading problems of learning-disabled children: Evaluating the assumption of specificity. En: Torgeson J, Wong B, editors. *Psychological and educational perspectives on learning disabilities*. San Diego: Academic Press; 1986. p. 87-131.
- Strang JD, Rourke BP. Arithmetic disability subtypes: The neuropsychological significance of specific arithmetical impairment in childhood. En: Rourke BP, editor. *Neuropsychology of learning disabilities: Essentials of subtype analysis*. New York: Guilford Press; 1985. p. 186-95.
- Strang JD, Rourke BP. Concept-formation/nonverbal reasoning abilities of children who exhibit specific academic problems with arithmetic. *J Clin Child Psychol* 1983;12(1):33-9.
- Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. I: Clinical characteristics. *Pediatrics* 1991;88(13):1211-8.

Trastornos motores y atencionales

TRASTORNO DEL DESARROLLO DE COORDINACIÓN

Se refiere a las manifestaciones clínicas de niños que, sin tener un déficit motor franco ni otros datos de compromiso neurológico, presentan dificultades de coordinación para

atarse las cintas de los zapatos, escribir su nombre o aprender a andar en bicicleta, unas alteraciones motoras que interfieren con las actividades cotidianas del niño y afectan a su rendimiento escolar¹.

Otro de los trastornos neurológicos del desarrollo «olvidados», no es raro, ya que se ha descrito una prevalencia del 5 al 8% de niños en edad escolar, más frecuente en el sexo masculino (2:1), aunque es posible

que esto represente un sesgo de referencia. Como el resto de estos trastornos, puede presentar comorbilidad con uno o más de ellos. Su curso es variable y puede continuar en la adolescencia y la edad adulta (DSM-5).

El DSM-5 caracteriza el trastorno del desarrollo de coordinación como aquel que se manifiesta por alteración marcada en el desarrollo de las habilidades de la coordinación motora. Para establecer el diagnóstico debe interferir con el desempeño escolar y las actividades cotidianas, lo que comprometerá de manera importante la calidad de vida del niño, aun cuando pueda tener un CI elevado.

Criterios diagnósticos del DSM-5

- El rendimiento en las actividades cotidianas que requieren coordinación motora es sustancialmente inferior al esperado para la edad cronológica del sujeto y su coeficiente de inteligencia. Puede manifestarse por retrasos significativos en la adquisición de los hitos motores en el niño (p. ej., caminar, gatear, sentarse), facilidad para que se le caigan los objetos de la mano, «torpeza», mal rendimiento en deportes o caligrafía deficiente.
- El trastorno del criterio A interfiere significativamente con el rendimiento académico o las actividades de la vida cotidiana.
- El trastorno no se debe a una enfermedad médica (p. ej., parálisis cerebral, hemiplejía o distrofia muscular) y no cumple los criterios de trastorno generalizado del desarrollo.
- Si hay discapacidad intelectual (retraso mental), las deficiencias motoras superan a las asociadas habitualmente.

El diagnóstico se establece si afecta de manera significativa al desempeño escolar o las actividades de la vida diaria. Como se

señala en los mismos criterios, no se debe a una lesión neurológica de fondo y, si el niño presenta retraso mental, su coordinación se encuentra por debajo de la esperada para la edad mental del paciente.

Manifestaciones clínicas

Varían con la edad. Los lactantes y los preescolares pueden presentar torpeza y retrasarse en el logro de los diferentes hitos del desarrollo de las habilidades motoras (sentarse, gatear, caminar, anudarse las cintas de los zapatos, abotonarse las camisas, subir y bajar cierres de cremallera). En edad escolar se detectan dificultades en tareas motoras, como armar rompecabezas, construir modelos, jugar a la pelota y escribir.

Se debe insistir aquí en que la ausencia de gateo en un niño que no tiene dificultades en el resto de sus hitos de neurodesarrollo no implica por sí sola un problema neurológico. Poner a gatear durante el recreo en preescolar como un tipo de terapia a niños con dislexia, disgrafía, trastorno de coordinación del desarrollo, etc., o sin ningún problema, solo refleja ignorancia.

El reconocimiento «oficial» de este trastorno se produjo en 1987, cuando apareció en el DSM-III-R, y de nuevo en 1994, en el DSM-IV. En ese mismo año se llevó a cabo el «Consenso de Londres», en el que un grupo internacional de expertos, para uniformar la terminología, acordó darle la denominación de «trastorno del desarrollo de la coordinación»². Aun así, se continúan utilizando términos como «dispraxia del desarrollo»³, sobre todo en neurología, «torpeza»⁴, disfunción perceptomotora⁵ y otros. Su elevada comorbilidad con el TDAH (hasta en un 50% de los pacientes) llevó en los países escandinavos a definir el síndrome DAMP, acrónimo que significa en español «déficits en atención, control motor y percepción»⁶.

Para su diagnóstico no existe una regla de oro. El proceso diagnóstico debe ser semejante al mencionado para la dislexia. Se basa en una historia clínica general, que insiste en las diferentes áreas del neurodesarrollo, con énfasis en dificultades inesperadas para la adquisición y el desarrollo de las habilidades de coordinación motora en el nivel adecuado para su edad, inteligencia aparente y escolaridad. Se deben buscar de forma dirigida otros trastornos comórbidos que puedan incrementar la sintomatología o interferir con el tratamiento.

En la exploración se encuentran los llamados «signos neurológicos blandos», como hipotonía, persistencia de reflejos primitivos, etc. Para complementar el proceso diagnóstico se pueden utilizar diferentes escalas de desarrollo. Entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran las siguientes:

- En casa: vestirse, ponerse los calcetines, subir y bajar cierres, ponerse los zapatos, el derecho en el pie derecho, atarse las cintas.
- En la escuela: escritura lenta y desordenada, dificultades para utilizar tijeras o pegamento, dibujos «inmaduros», toma defectuosa del lápiz, bajo rendimiento en educación física y deportes, se cae de la butaca en el salón, tropieza con objetos.
- Durante el juego: correr con pasos torpes, caídas frecuentes, dejar caer objetos, dificultad para imitar posiciones corporales y el seguimiento de órdenes motoras de 2-3 pasos, equilibrio inadecuado, torpeza para trepar en estructuras de juego, dificultad para andar en bicicleta, patinar, lanzar, agarrar bolas al vuelo o dar patadas a pelotas⁷, lo que redundará en un rendimiento deportivo deficiente⁸, que, en muchos colegios e instituciones con una carga deportiva, pueden ser causa de marginación y re-

chazo sociales, con las consiguientes consecuencias emocionales.

Las alteraciones con el grafismo (escritura) o el dibujo pueden ser manifestaciones que promueven la consulta. Con frecuencia se pueden acompañar de dificultades para sostenerse o hacer fuerza con el puño y para vestirse^{9,10}.

Todas estas manifestaciones, que corresponden a muchos de los elementos del test de evaluación neurológica rápida (QNST), tienen una fisiopatología heterogénea, ya que pueden aparecer de forma secundaria a alteraciones de programación motora, de la propiocepción, del *timing* o de la secuenciación de las contracciones musculares¹. Según las diferentes manifestaciones sintomáticas, Macnab et al.¹¹, en su análisis de una población de niños con este diagnóstico, identificaron cinco grupos o subtipos: 1) con déficit de coordinación motora gruesa y mayor fina, buen equilibrio y capacidades visuoperceptivas normales; 2) con dificultades en la discriminación de movimiento y posición de los miembros superiores y en el equilibrio, a pesar de una buena integración visuomotora y visuoperceptiva; 3) con mayor compromiso motor y dificultades cinestésicas (discriminación de movimiento y posición) y visuales; 4) con funcionamiento deficiente de sus habilidades visuales, y 5) con bajo rendimiento en velocidad de carrera y en agilidad, aunque buen desempeño de las capacidades visuoperceptivas. El reconocimiento de estos grupos permitirá adecuar e individualizar la intervención correctiva dirigida.

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Este trastorno (TDAH) constituye el cuadro neuroconductual más común en la población pediátrica y representa una de las principales causas —si no la más común—

de bajo rendimiento escolar. Tiene una prevalencia aproximada del 7% de niños en edad escolar y su presentación clínica incluye manifestaciones de *distraibilidad*, *hiperactividad e impulsividad*, que comprometerán el funcionamiento escolar, familiar, social y, en su caso, laboral. Según el tipo y la gravedad del cuadro, sus manifestaciones se pueden iniciar desde la edad preescolar, y en un porcentaje elevado, persistir en la adolescencia y la edad adulta, con el consiguiente deterioro de la calidad de vida, por el propio TDAH o por sus frecuentes patologías comórbidas.

Etiología

Desde el punto de vista etiológico, gran mayoría de los casos tienen un origen genético; numerosos estudios en gemelos han mostrado una heredabilidad del 77% (un 23% por factores epigenéticos). Se considera un trastorno de origen poligénico, en el que se han identificado mutaciones de los genes de los receptores de la dopamina *DRD4* y *DRD5*, del transportador de la dopamina *DAT1* y de otros agentes que participan en la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica, o que intervienen en la transmisión sináptica y en la neuroplasticidad. Sin embargo, al igual que en otros TND (disfasias, autismo), los resultados han sido inconsistentes y frustrantes^{12,13}, y es una simplicidad absoluta afirmar que el TDAH se debe a la mutación de un gen específico. Predomina en el sexo masculino (2,45:1) sin diferencias de género en subtipos de TDAH o comorbilidad. Los padres y hermanos de niños con TDAH tienen un riesgo del padecerlo 2 a 8 veces mayor. Si bien la causa más frecuente es de origen genético —como el resto de los TND—, se trata de un síndrome que puede tener etiologías muy variadas. Los factores no genéticos

representan una proporción mínima de las causas de TDAH (TDAH «secundario»¹⁴); entre los más frecuentes se encuentran los traumatismos craneoencefálicos, en especial aquellos que resultan en contusión de la corteza prefrontal.

Entre los factores de riesgo para el TDAH se encuentran adversidad psicosocial, premadurez, estrés emocional y consumo de tabaco o alcohol durante la gestación como factores ambientales de riesgo. El azúcar, los chocolates, los aditivos alimenticios o los estilos de crianza no desempeñan ningún papel en la fisiopatología de la dolencia. El control se dirige a los cuadros de origen no genético y a reducir la participación de los factores epigenéticos. Es importante la orientación prenatal para impedir la exposición materna al tabaco y el alcohol, el tratamiento psicológico del estrés y la evitación de que el niño, desde los primeros meses/años de su desarrollo, esté en contacto con materiales que contengan plomo, como juguetes u otros utensilios. Para reducir el riesgo de trauma craneoencefálico (TCE) se deben aplicar medidas de seguridad en el hogar, en el automóvil, la escuela o el medio en general. Los estudios de RM cuantitativa han demostrado diferencias anatómicas en relación con los controles normales en partes del cerebelo y del cuerpo caloso, del volumen cerebral total y del hemisferio derecho y el caudado, así como cambios morfológicos y de volumen de la corteza cerebral^{15,16}.

Cuadro clínico

Las manifestaciones cardinales del TDAH, labilidad atencional, inquietud motora excesiva e impulsividad, constituyen el fundamento de los criterios diagnósticos aceptados universalmente, establecidos en el *Manual Diagnóstico y Estadístico*

(DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría¹⁷ y que se describen a continuación:

- Un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad, que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo, según se caracteriza por:
 - **Inatención:** persistencia durante al menos 6 meses de seis (o más) de los síntomas siguientes con un grado de gravedad discordante con el nivel de desarrollo, que inciden directamente de manera negativa sobre las actividades sociales y académico-laborales. **Nota:** Los síntomas no son solamente una manifestación de comportamiento oposicionista, desafío, hostilidad o incapacidad para comprender tareas o instrucciones. Para adolescentes mayores y adultos (17 años y mayores) se requieren al menos cinco síntomas. Así, a menudo, el sujeto:
 - Falla en atender con cuidado detalles o comete errores por descuido en tareas escolares, trabajo u otras actividades (p. ej., pasa por alto detalles, el trabajo no es preciso).
 - Tiene dificultad para mantener la atención en tareas o actividades de juego (p. ej., tiene dificultad para mantenerse concentrado durante conferencias, conversaciones o lecturas prolongadas).
 - No parece escuchar cuando se le habla directamente (p. ej., la mente parece estar en otro lado, aun en ausencia de distracciones obvias).
 - No completa las instrucciones y no termina tareas escolares, trabajos u obligaciones en el sitio de trabajo (p. ej., inicia tareas, pero rápidamente pierde la atención y se distrae con facilidad).
 - Tiene dificultad para organizar tareas y actividades (p. ej., dificultad para manejar tareas secuenciales o para mantener materiales y pertenencias en orden; trabajo desordenado, desorganizado; pobre manejo del tiempo; incapacidad de respetar plazos o fechas límite).
 - Evita, le disgusta o es reticente para dedicarse a tareas que requieren esfuerzo mental sostenido (trabajos escolares o tareas; para adolescentes mayores y adultos, preparar informes, completar formularios, revisar artículos largos).
 - Pierde cosas necesarias para sus tareas o actividades (p. ej., materiales escolares, lápices, libros, herramientas, carteras, llaves, papeles, lentes, teléfonos celulares).
 - Se distrae con facilidad por estímulos extraños (para adolescentes mayores y adultos puede incluir pensamientos no relacionados).
 - Es olvidadizo en actividades diarias (p. ej., haciendo trabajos, encargos; para adolescentes mayores y adultos, devolver llamadas, pagar cuentas, mantener citas).
- **Hiperactividad e impulsividad:** persistencia durante al menos 6 meses de seis (o más) de los síntomas siguientes con un grado de gravedad discordante con el nivel de desarrollo, que inciden directamente de manera negativa sobre las actividades sociales y académico-laborales. **Nota:** Los síntomas no son solamente una manifestación de comportamiento oposicionista, desafío, hostilidad o incapacidad para comprender tareas o instrucciones. Para adolescentes mayores y adultos (17 años y mayores) se requieren, al menos, cinco síntomas. Así, a menudo:

- Mueve las manos o los pies, da palmadas, tamborilea con los dedos o se remueve en el asiento.
 - Abandona el asiento cuando se espera que permanezca sentado (abandona su puesto en el aula, la oficina u otro lugar de trabajo, o en situaciones en las que se espera que permanezca en su sitio).
 - Corre o trepa en situaciones en que es inapropiado (Nota: en adolescentes o adultos puede limitarse a sensación de inquietud).
 - Es incapaz de dedicarse con tranquilidad a juegos o actividades de descanso.
 - «Se mueve de un lado a otro», actúa como «impulsado por un motor» (p. ej., es incapaz o se siente incómodo manteniéndose quieto durante periodos largos de tiempo, como en restaurantes o juntas; otros lo pueden considerar inquieto o difícil de seguir el ritmo).
 - Habla en exceso.
 - Emite la respuesta antes de que se haya completado la pregunta (p. ej., completa las frases de otras personas, no puede esperar turno en las conversaciones).
 - Tiene dificultad para esperar su turno (p. ej., mientras hace cola).
 - Interrumpe o se entromete (en conversaciones, juegos u otras actividades; usa las cosas de otras personas sin pedir o recibir permiso; para adolescentes y adultos, puede entrometerse en, o hacerse cargo de, lo que otros hacen).
 - Varios de los síntomas de inatención o hiperactividad/impulsividad estaban presentes antes de los 12 años de edad.
 - Varios de los síntomas de inatención o hiperactividad/impulsividad se encuentran presentes en dos o más situaciones (p. ej., en casa, la escuela o el trabajo; con amigos o parientes; en otras actividades).
 - Existe evidencia clara de que los síntomas interfieren con, o reducen la calidad de, el funcionamiento social, académico o laboral.
 - Los síntomas no se presentan de manera exclusiva durante el curso de esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por otro trastorno mental (trastornos del afecto, de ansiedad, disociativo o de personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias).
- Especifique:*
- 314.02 (F90.2) Presentación combinada:** si durante los últimos 6 meses se satisfacen los criterios A1 y los criterios A2.
- 314.00 (F90.0) Presentación predominantemente inatenta:** si durante los últimos 6 meses se satisfacen los criterios A1, pero no los criterios A2.
- 314.01 (F90.1) Presentación predominantemente hiperactiva/impulsiva:** si durante los últimos 6 meses se satisfacen los criterios A2, pero no los criterios A1.
- Especifique si:*
- En remisión parcial: cuando se satisficieron previamente todos los criterios, pero durante los últimos 6 meses se cumplen en menor número, y los síntomas aún producen alteraciones del funcionamiento social, académico o laboral.
- Especifique la gravedad actual:*
- Leve:** se encuentran presentes en exceso pocos, o ninguno, de los síntomas requeridos para establecer el diagnóstico, y los síntomas solo dan lugar a impedimentos menores en el funcionamiento social o laboral.
- Moderado:** los síntomas de impedimento funcional se encuentran entre «leve» y «severo».

Severo: se encuentran presentes muchos síntomas en exceso de los requeridos para establecer el diagnóstico, o se encuentran presentes varios síntomas particularmente severos, o los síntomas producen impedimento marcado en el funcionamiento social o laboral.

Las manifestaciones clínicas varían con la edad: en preescolar predominan las conductas de hiperactividad e impulsividad; cerca de los 11-12 años disminuyen las manifestaciones de hiperactividad y se sustituyen por inquietud subjetiva, remolineos, movimientos de pies y manos, etc.; en la adolescencia y la edad adulta, las manifestaciones prominentes son las de inatención y, secundariamente, de impulsividad.

Es de importancia recordar que, conforme se avanza en edad, como consecuencia de los problemas académicos y las repercusiones de sus conductas negativas, el cuadro clínico del paciente se complica con conflictos familiares, académicos y sociales. El afectado presenta cada vez más trastornos psiquiátricos agregados, que, en la edad adulta, constituyen el motivo principal de consulta en quienes no recibieron diagnóstico de TDAH a menor edad. Por otra parte, el TDAH se puede presentar asociado con trastornos oposicionista desafiante, de conducta disocial, de ansiedad, de depresión, de aprendizaje y lenguaje, epilepsia y otros trastornos neurológicos del desarrollo. Se puede precipitar o empeorar por la administración de antiépilépticos, como fenobarbital y primidona.

Entre los factores que favorecen el pronóstico a largo plazo se encuentran el diagnóstico y el tratamiento correctos y oportunos, un buen cociente intelectual y factores psicosociales favorables.

El diagnóstico del TDAH es clínico y se basa en las conductas mencionadas. No existe un estudio paraclínico ni test psicológicos o neuropsicológicos diagnós-

ticos. La utilidad de las escalas disponibles (p. ej., Conners, SNAP IV, Vanderbilt) es de apoyo para vigilar la respuesta terapéutica. Los síntomas y signos del TDAH no se suelen detectar y diagnosticarse antes de los 4-5 años. No obstante, hay un grupo de manifestaciones antes de los 3 años que son precursoras del cuadro clínico típico, de utilidad para el diagnóstico y el inicio temprano de estrategias de intervención, como llanto excesivo, irritabilidad, patrones anormales de sueño, problemas de alimentación, agitación motora o variaciones en la respuesta a los estímulos.

Comorbilidad

La heterogeneidad del TDAH también se refleja en su elevada y variada comorbilidad, lo que contribuye a deteriorar más la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Por ello, es de suma importancia identificar las diferentes comorbilidades en el paciente con TDAH, porque su presencia se traduce en un deterioro ulterior del funcionamiento educativo y social^{18,19}; los niños con TDAH tienen un desempeño inferior al de sus compañeros en determinaciones de inteligencia y funcionamiento²⁰, además de un rendimiento escolar caracterizado por calificaciones más bajas, reprobaciones, apoyo extraescolar y acomodo en grupos especiales²¹. Por otra parte, es importante señalar la frecuencia de dichas comorbilidades: del 59 al 87% de escolares con diagnóstico de TDAH tienen al menos un trastorno comórbido, el 32% dos, y del 11 al 20% presentan tres o más^{22,23}. Debe tenerse presente que las comorbilidades aumentan con la edad. A edades superiores, los síntomas prominentes, motivo de consulta, corresponden a los trastornos comórbidos, por lo que se debe insistir especialmente en la historia si en estas edades se piensa en un TDAH subyacente.

En la edad escolar, los trastornos comórbidos más frecuentes son oposicionista desafiante (54-67%), disocial (20-56%), de ansiedad (10-46%), depresión mayor (15-32%) y trastorno bipolar (6-20%)^{24,25}. También son frecuentes los trastornos específicos de aprendizaje, los tics y los trastornos del sueño y de la eliminación.

En el estudio clásico MTA²⁶, se encontró que solo el 31% de los escolares presentaban TDAH sin comorbilidad; el 40% mostraba trastorno oposicionista desafiante; el 38%, trastornos de ansiedad/depresión; el 14%, trastorno de conducta disocial, y el 11%, tics. En un estudio reciente de población, Larson et al.²⁷ encontraron una prevalencia del 8,2% de TDAH en la población pediátrica entre 6 y 17 años. De ellos, el 46% presentaba algún trastorno de aprendizaje (el 5% en controles); el 27%, un trastorno de conducta (el 2% en controles); el 18%, ansiedad (el 2% en controles); el 14%, depresión (el 1% en controles), y el 12%, problemas de lenguaje (el 3% en controles), en todos ellos con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). De la población con TDAH, el 33% tenía un trastorno comórbido; el 16%, dos trastornos, y el 18%, tres o más. Al analizar factores de riesgo, estos autores encontraron que la presencia de tres o más comorbilidades fue mayor en niños de condición socioeconómica baja (el 30% frente al 8% de nivel socioeconómico alto). El grupo con TDAH presentaba mayores problemas escolares, años de repetición, pobre comunicación con sus padres y competencia social deficiente. Otra comorbilidad que con frecuencia se ignora durante la evaluación del paciente con TDAH es el trastorno del desarrollo de la coordinación (dispraxia del desarrollo), que se encuentra en cerca del 50% de los escolares²⁸ con afectación importante de su calidad de vida²⁹.

Los tics y, en especial, el trastorno de la Tourette muestran una relación mutua: la prevalencia de TDAH en este cuadro puede ser hasta de un 40%³⁰, en tanto que los tics, transitorios, crónicos o de la Tourette, aparecen hasta en un 10% de los pacientes con TDAH. En contra de lo que se consideraba, la aparición de tics en un escolar con TDAH no es secundaria al medicamento estimulante (MFD) ni es contraindicación para el mismo; de hecho, tales medicamentos siguen siendo los de primera línea en estos pacientes³¹.

Aunque generalmente no se interroga de manera específica con respecto a problemas de sueño, hasta un 50-80% de los padres de niños con TDAH los refieren. Los más frecuentes son dificultades para iniciar o mantener el sueño, que provocan menor duración del mismo. Su prevalencia varía según el subtipo del TDAH: los de tipo combinado tienen más problemas de sueño, pero los del tipo predominantemente inatento pueden sufrir más somnolencia diurna o hipersomnia^{32,33}. Si bien no existe un problema de sueño asociado de manera específica al TDAH³⁴, los niños con TDAH, independientemente de las comorbilidades, presentan una arquitectura anormal de su sueño, diferentes patrones de sueño-vigilia, y problemas de sueño con menor eficiencia y disminución de la calidad del sueño que pueden complicar la presentación clínica del TDAH³⁵. A ello se añade el retraso en el inicio del sueño secundario a estimulantes y la resistencia para acostarse encontrada en trastornos de ansiedad o afectivos. Es obvio que el subtipo de TDAH influye en las características de las alteraciones del sueño: el TDAH combinado tendrá más complicaciones de esta clase que el TDAH de predominio inatento, en el que el sueño puede ser similar al de los sujetos de control. Se han encontrado trastornos de iniciación del sueño con

una latencia de sueño de 24 min frente a 13,5 en los controles; de su mantenimiento, con mayor número de despertares o disminución del índice de despertar, y trastornos del despertar. Goraya et al.³⁶ encontraron, en un grupo de niños con TDAH, que el 24% presentaba apnea obstructiva de sueño, el 30% tenía movimientos periódicos de piernas durante el sueño, el 24% mostraba resistencia de las vías aéreas superiores y el 15% padecía síndrome de hipoventilación obstructiva del sueño. En su clásico metaanálisis, Sadeh et al.³⁷ encontraron como único hallazgo consistente el trastorno de movimientos periódicos de las extremidades. El resto de alteraciones de sueño se asociaron al TDAH por las alteraciones comórbidas.

La enuresis nocturna, poco mencionada, pero que se presenta en más del 14% de pacientes en edad escolar con diagnóstico de TDAH, disminuye de manera importante al establecerse el tratamiento para este trastorno³⁸. La atomoxetina ha demostrado un efecto favorable importante sobre la enuresis nocturna en el TDAH^{39,40}. La incontinencia diurna urinaria y la encopresis, generalmente leve, que hemos encontrado en nuestra experiencia personal en pacientes con TDAH y CI prácticamente normal desaparecen al establecer el tratamiento farmacológico.

El TDAH solo o, sobre todo, asociado con comorbilidad representa un riesgo importante de uso-abuso-dependencia de sustancias. Lee et al.⁴¹, en su cuidadoso metaanálisis, encontraron, con relación a los controles, el doble de uso de nicotina, el triple de probabilidad de dependencia a nicotina en la adolescencia, casi el doble de uso y abuso de alcohol, y tres veces la probabilidad de uso y abuso de marihuana, cocaína y otras drogas. La comorbilidad con trastorno oposicionista desafiante/trastorno disocial incrementa el riesgo.

En lo que respecta a conducta criminal, se ven más comprometidos los pacientes con TDAH comórbido con trastorno disocial. No obstante, los pacientes con TDAH solo o comórbido con trastorno oposicionista desafiante tienen mayor riesgo que la población general de conductas delictivas⁴². Ginsberg et al.⁴³ encontraron una prevalencia del 40% en prisioneros con condenas prolongadas, acompañado de comorbilidad apreciable con uso y abuso de sustancias y trastornos afectivos/ansiedad y de personalidad, lo que debe tenerse en cuenta para programas de apoyo a estos detenidos.

La prevalencia de las diferentes comorbilidades es semejante en diferentes países y culturas, aunque puede variar según los tipos y edades de población y los criterios utilizados, así como factores socioeconómicos⁴⁴⁻⁴⁷.

En vista de la frecuente comorbilidad, siempre que se valore a un niño que pudiera tener TDAH se deben descartar otras condiciones comórbidas de tipo emocional (ansiedad, depresión, trastorno oposicionista desafiante, disocial), de la conducta alimenticia, del neurodesarrollo (disfasias del desarrollo, trastornos del espectro autista), trastornos específicos de aprendizaje, dispraxia del desarrollo (trastorno del desarrollo de la coordinación) o problemas neurológicos (tics, trastornos del sueño)⁴⁸.

En general, la comorbilidad psiquiátrica se modifica con la edad. Con la adolescencia se puede presentar depresión, ansiedad, problemas de conducta y abuso de sustancias, así como trastorno de personalidad antisocial^{49,50}; es frecuente que el adolescente o el adulto acudan a los profesionales de salud por los problemas debidos a sus trastornos psiquiátricos comórbidos y no a su TDAH como problema de fondo. La mayoría de los estudios de comorbilidad se efectuaron en centros o

clínicas especializados; la comorbilidad se considera menor en la población atendida en consultorios particulares.

Diagnóstico diferencial

La ansiedad y la depresión en la población escolar pueden presentarse con datos de inquietud motora excesiva y deficiencias atencionales; el trastorno oposicionista desafiante y el de conducta también se pueden confundir con el TDAH. Se debe tener presente que las principales patologías con las cuales se debe efectuar un diagnóstico diferencial son las que también se encuentran asociadas con mayor frecuencia al TDAH. El retraso mental, el autismo y, en preescolares, las disfasias del desarrollo se pueden acompañar de conductas semejantes. También se debe considerar entre los diagnósticos diferenciales la hiperactividad y agresividad observada en síndromes postraumáticos, postencefálicos o post-hipóxicos.

Tratamiento

Debe estar encaminado a:

- Promover el desarrollo normal del niño y el adolescente.
- Eliminar comportamientos inadecuados.
- Tratar los problemas asociados.

Para la promoción del desarrollo normal, deberá informarse y educar a pacientes, familiares, maestros y compañeros en relación con el TDAH y las condiciones relacionadas, desarrollar la autoestima del paciente y ayudar a normalizar la interacción adulto-paciente y compañeros-paciente.

El eje terapéutico es el tratamiento farmacológico. En nuestro país, el medicamento de primera línea, por su eficacia y seguridad, es el metilfenidato (MFD). De las formulaciones disponibles, las de liberación prolongada (Concerta[®], Ritalin

LA[®]) son las más efectivas y convenientes, con excelentes resultados en la mayoría de los pacientes. No hay una dosis universal; se sugiere empezar con 0,3 mg/kg de peso y elevar de manera progresiva la dosis hasta el control óptimo o la aparición de efectos secundarios. En contra de las versiones expresadas sin fundamento, el metilfenidato no solo no causa adicción, sino que los pacientes con TDAH sometidos a tratamiento reducen en un 85% el riesgo de uso de sustancias. Por otra parte, la duración prolongada no permite mucha flexibilidad en el horario, ya que, al ser estimulante, interfiere con el sueño nocturno, lo que puede provocar aumento de los síntomas de inatención, inquietud motora excesiva, impulsividad, irritabilidad, etc.

Una alternativa —«de primera línea de segunda elección»— es la atomoxetina (ATX, Strattera[®]), en dosis óptima de 1,8 mg/kg de peso al día. En las 24 h de duración de su efecto, este medicamento es de gran utilidad en muchos pacientes en los cuales las conductas inadecuadas al despertar y hasta salir de casa rumbo a la escuela, al igual que las presentes por la tarde y noche, cuando terminó el efecto de los estimulantes, afectan a la calidad de vida del paciente y de sus familiares. Otro aspecto favorable es que, si se presentan efectos secundarios, el medicamento se puede administrar por la noche sin detrimento de su efectividad y sin modificar las características del sueño nocturno. Como opción de tercera línea se indica la imipramina (0,5 a 2 mg/kg de peso al día). No existe en la actualidad la menor evidencia farmacogenómica para, mediante un análisis genético, predecir la respuesta a uno u otro medicamento^{51,52}.

Si la respuesta farmacológica es adecuada, no se requiere intervención psicológica; solo en presencia de algún trastorno oposicionista desafiante, de conducta

disocial, específico de aprendizaje, retardo mental o alteraciones emocionales se requiere evaluación y/o intervención psico/neuropsicológica o, en su caso, psiquiátrica.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnhart A, Davenport E, Epps A, Nordquist D. Developmental coordination disorder. *Phys Ther* 2003;83(2):722-31.
- Polatajko HJ, Fox AM. Final report on the conference: Children and clumsiness: A disability in search of a definition. International consensus meeting. London: Ontario Press; 1995.
- Bowens A, Smith I. Childhood dyspraxia: some issues for the NHS. Nuffield Portfolio Programme Report No 2. Leeds: Nuffield Institute for Health; 1999.
- Gubbay SS. The clumsy child: a study of developmental apraxia and agnostic ataxia. Londres: Saunders; 1975.
- Laszlo JI. Diagnosis and treatment of perceptual-motor dysfunction: a replay to four evaluation studies. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(1):70-1.
- Gillberg C. Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. *Arch Dis Child* 2003;88(10):904-10.
- Polatajko HJ, Cantin N. Developmental coordination disorder (Dyspraxia): An overview of the state of art. *Semin Pediatr Neurol* 2006;12(3):250-8.
- Miyahara M, Register C. Perceptions of three terms to describe physical awkwardness in children. *Res Dev Disabil* 2000;21(4):367-76.
- Smits-Engelsman BC, Niemeijer AS, van Galen GP. Fine motor deficiencies in children diagnosed as DCD based on poor graphomotor ability. *Hum Mov Sci* 2001;20(2):161-82.
- Shoemaker MM, van der Wees M, Flapper B. Perceptual skills of children with developmental coordination disorder. *Hum Mov Sci* 2001;20(2):111-33.
- Macnab JJ, Miller LT, Polatajko HJ. The search for subtypes of DCD: is cluster analysis the answer? *Hum Mov Sci* 2001;20(1):49-72.
- Bishop DVM. Genes, cognition, and communication. *Ann NY Acad Sci* 2009;1156:1-18.
- Banaschewski T, Becker K, Scherag S. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psych* 2010;19(3):237-57.
- Gerring JP, Brady KD, Chen A, Vasa R, Grados M, Bandeen-Roche KJ, et al. Premorbid prevalence of ADHD and development of ADHD after closed head injury. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(6):647-54.
- Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61(14):1361-9.
- Levin H, Hanten G, Max J. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder following traumatic brain injury in children. *J Develop Behav Pediatr* 2007;28(11):108-18.
- APA. DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: APA; 2013.
- Ostrander R, Crystal DS, August G. Attention deficit-hyperactivity disorder, depression, and self- and other-assessments of social competence: a developmental study. *J Abnorm Child Psychol* 2006;34(8):773-87.
- Hurtig T, Ebeling H, Taanila A. ADHD and comorbid disorders in relation to family environment and symptom severity. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;168(4):362-9.
- Campbell SB, Werry JS. Attention deficit disorder (hyperactivity). En: Quay HC, Werry JS, editors. *Psychopathologic disorders of childhood*. New York: Wiley & Son; 1986. p. 1-35.
- Lahey BB. Are attention-deficit disorders with and without hyperactivity similar in dissimilar disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1984;23(4):302-9.
- Szatmari P, Offord DR, Boyle MH. Ontario Child Health Study: Prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30(2):219-30.
- Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):162-70.
- Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder

- with conduct, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiat* 1991;148(6):564-77.
25. Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2008.
 26. MTA. A 14-month randomized clinical of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA cooperative group. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(11): 1073-86.
 27. Larson K, Russ SA, Kahn RS. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* 2011;127(5):462-70.
 28. Kadesjö B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;42(5):487-92.
 29. Gillberg C, Kadesjö B. Why bother about clumsiness? The implication of having developmental coordination disorder (DCD). *Neural Plasticity* 2003;10(1):59-68.
 30. Cohen DJ, Leckman JF, Pauls D. Neuropsychiatric disorders of childhood: Tourette's syndrome as a model. *Acta Paed* 1997;422(Suppl 4):106-11.
 31. Roessner V, Robatzek M, Knapp G, Banaschewski T, Rothenberger A. First-onset tics in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of stimulants. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(7):616-21.
 32. Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *J Am Acad Child Psychiatry* 1998;38(13):1285-93.
 33. Chiang HL, Gau SSF, Ni HC. Association between symptoms and subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder and sleep problems/disorders. *J Sleep Res* 2010;19:535-45.
 34. Corkum P, Davidson F, Macpherson M. A framework for the assessment and treatment of sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 2011;58(7):667-83.
 35. Spruyt K, Gozal D. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2011;11(6): 565-77.
 36. Goraya JS, Cruz M, Valencia I. Sleep study abnormalities in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2005;40:42-6.
 37. Sadeh A, Pergamin L, Bar-Haim Y. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev* 2006;10(4): 381-98.
 38. Shreeram S, He JP, Kalaydjian A. Prevalence of enuresis and its association with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder among US children: results from a nationally representative study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:35-41.
 39. Shatkin JP. Atomoxetine for the treatment of pediatric nocturnal enuresis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:443-7.
 40. Sumner CR, Schuh KJ, Sutton VK. Placebo-controlled study of the effects of atomoxetine on bladder controlling children with nocturnal enuresis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;16(7):699-711.
 41. Lee SS, Humphreys KL, Flory K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2011;31(4): 328-41.
 42. Sibley MH, Pelham WE, Molina BS. The delinquency outcomes of boys with ADHD with and without comorbidity. *J Abnorm Child Psychol* 2009;39(1):21-32.
 43. Ginsberg Y, Hirvikoski T, Lindfors N. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among longer-term prison inmates is a prevalent, persistent and disabling disorder. *BMC Psychiatry* 2006;10:112-6.
 44. Ishii T, Takahashi O, Kawamura Y, Ohta T. Comorbidity in attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57(5):457-63.
 45. Souza I, Pinheiro MA, Denardin D. Attention-deficit/Hyperactivity disorder and comorbidity in Brazil. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13(3):243-8.
 46. Adewuya AO, Famuyiwa OO. Attention deficit hyperactivity disorder among Nigerian primary school children: Prevalence and comorbid conditions. *Eur Child Adolesc Psych* 2007;16(1):10-5.

47. Bakare MO. Attention deficit hyperactivity symptoms and disorder (ADHD) among African children: a review of epidemiology and co-morbidities. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)* 2012;15(4):358-61.
48. AAP. ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011;128(12):1007-22.
49. Fischer M, Barkley RA, Smallish I. Young adult follow-up of hyperactive children: self-reported psychiatric disorders, comorbidity, and the role of childhood conduct problems and teen CD. *J Abnorm Child Psychol* 2002;30(5):463-75.
50. Huh Y, Choi I, Sunyoung K. A comparison of comorbidity and psychological outcomes in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig* 2011;8(1):95-101.
51. McGough JJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacogenomics. *Biol Psychiatry* 2005;57(12):1367-73.
52. Kieling C, Genro JP, Hutz MH, Rohde LA. A current update on ADHD pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2010;11:407-19.
- Martínez R, editor. La salud del niño y del adolescente. 5.ª ed. México: El Manual Moderno; 2005. p. 1173-94.
- Calderón-González R. El niño con disfunción cerebral. México: Limusa; 1998.
- Calderón-González R. Spectrum of attention deficit disorders. Neurological and neuropsychological basis. *Int Pediat* 1993;8(2):189-98.
- Eiland LS, Guest AL. Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 2004;38(2):86-90.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE. Molecular genetics of Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.
- Gómez-Plascencia J. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. En: Martínez y Martínez R, editor. Salud y enfermedad del niño y del adolescente. 6.ª ed. México: El Manual Moderno; 2009. p. 1159-62.
- Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Lancet* 2003;362(9397):1699-707.
- Staller J, Faraone SV. Attention-deficit/hyperactivity disorder in girls: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2006;20(2):107-23.
- Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics* 2004;113(2):206-16.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Biederman J, Wilens T, Mick E. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999;104(2):162-9.
- Calderón-González R, Calderón-Sepúlveda RF. Trastornos del neurodesarrollo. En: Martínez y

Autismo

El autismo constituye una condición devastadora del funcionamiento cognitivo y social en la población pediátrica, con compromiso severo de la calidad de vida, que afecta de manera significativa a la dinámica familiar. Aunque la presentación clásica no es difícil de diagnosticar, en la mayoría de los pacientes existe un retraso de años en su diagnóstico e intervención.

El autismo, como el resto de los TND, es un síndrome con múltiples causas

genéticas y no genéticas. Como en estos trastornos, las manifestaciones clínicas pueden tener un espectro de sintomatología y gravedad. Por ello, para referirse a esta condición, con mayor frecuencia se utiliza el término «trastornos del espectro autista» (TEA)¹, en el que se englobaban el trastorno autista (autismo clásico), el trastorno de Asperger, el autismo no especificado y el trastorno desintegrativo infantil (DSM-IV-TR, ICD-10). En la última edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico* (DSM-5) de la Asociación

Americana de Psiquiatría (APA), en vez del término anterior «trastornos generalizados del desarrollo» aparece el de «trastornos del espectro autista», en el que se incluyen los anteriores y se desechan los de Asperger y de Rett².

Todos los TEA son de origen neurobiológico y están relacionados fenomenológicamente. Se definen desde el punto de vista conductual, de manera independiente del cociente intelectual o de otros déficits motores o sensoriales, y comparten, como características sobresalientes: a) déficits persistentes en la comunicación e interacciones sociales y b) patrones restringidos de comportamientos, intereses y actividades². Como se ha señalado, estas manifestaciones se presentan en un espectro de gravedad y sus características de presentación definen cada tipo de TEA: en un extremo de gravedad se puede tener a un paciente con discapacidad intelectual severa, no verbal y autoagresividad, y, en el otro extremo, a un profesional o un científico con CI superior a lo normal³.

Convencionalmente se excluye el trastorno de Rett, ya que se demostró que su etiología se debía a mutaciones del gen *MECP2* en el cromosoma Xq28⁴. Por el contrario, los demás trastornos no tienen una etiología específica, genética o no genética, y se definen en bases conductuales.

ANTECEDENTES

Leo Kanner, psiquiatra de origen vienés, describió en Baltimore en 1943 a 11 niños con un síndrome conductual no descrito con anterioridad, caracterizado por incapacidad fundamental para relacionarse con otros, incapacidad para utilizar el lenguaje con fines de comunicación y un deseo obsesivo de resistencia al cambio. También presentaban un intenso temor a objetos comunes (p. ej., triciclos, batidoras) y un marcado

entusiasmo —casi manía— por ciertos objetos o temas. Este autor consideró que tenían buen potencial cognitivo, con memoria y habilidades visuoespaciales excelentes. Todos mostraban un patrón irregular de alimentación. Inicialmente pensó en un origen congénito, describió el perímetro cefálico aumentado en cerca de la mitad de ellos y refirió el desarrollo de crisis convulsivas en uno de ellos. Comentó que todos procedían de familias con inteligencia y logros elevados, con una condición socioeconómica elevada. Describió a los padres como «obsesivos» y orientados al detalle, y notó también que algunos de los padres y hermanos habían tenido retraso de lenguaje y algunos síntomas de autismo⁵.

Por su parte, Hans Asperger, en Viena, describió en 1944 un grupo de niños que presentaban como características comunes problemas en la integración social y en la comunicación no verbal, así como una preocupación egocéntrica con intereses desusados y circunscritos. Asperger llamó a este cuadro «psicopatía autística». Estos niños también presentaban dificultades en empatía y trastornos de coordinación motora⁶. El reconocimiento global de este diagnóstico permaneció latente hasta que Lorna Wing lo difundió en la literatura internacional⁷. La distinción básica entre autismo y Asperger se basaba (hasta el DSM-IV-TR) en que los pacientes con trastorno de Asperger tienen una inteligencia normal y un desarrollo normal del lenguaje, aunque presentan anomalías del mismo, como el trastorno semántico-pragmático.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Inicialmente considerado muy raro, el mismo Kanner anticipó que la frecuencia del autismo sería posiblemente mayor ante la posibilidad de muchos casos no diagnosticados de manera correcta⁵. En los

diferentes estudios epidemiológicos iniciales, se consideraba una prevalencia de 4 a 5 por 10.000 nacimientos⁸. Sin embargo, al aplicar criterios diagnósticos más sistematizados (DSM-IV), se han encontrado tasas de prevalencia de 20 a 40/10.000⁹, en tanto que, si se incluye lo que se ha denominado fenotipo autista extendido, se pueden encontrar tasas tan elevadas como 100/10.000, lo que corresponde al 1% de los nacimientos (el 0,3% autismo, el 0,5% síndrome de Asperger, el 0,5% autismo inespecífico)¹⁰. En los hermanos, el riesgo de recurrencia es del 2 al 8%, mucho mayor que la prevalencia en la población general, y que sería superior si muchos padres no renunciaran a ulteriores embarazos.

Dado el incremento del 556% en su prevalencia en EE. UU. de 1991 a 1997 (Stokstad citado por Muhle et al.), la prensa amarillista ha llegado a hablar de una «epidemia» de autismo, y la elevada magnitud actual en relación con los estudios iniciales se ha atribuido erróneamente a diferentes factores ambientales (vacunas, por el mercurio orgánico que contenían como conservador o como causantes de infecciones crónicas intestinales). Estas posibilidades se han descartado en su totalidad^{11,12}, y el incremento solo se puede explicar por un mejor conocimiento de las manifestaciones clínicas de los TEA, el mayor número de profesionales de la salud preparados para diagnosticarlos y la precisión mejorada de los criterios diagnósticos¹³.

También contribuye al reconocimiento el hecho de que pacientes con CI normal pueden presentar TEA, al igual que la mejor identificación de los mismos en pacientes con otra patología neurológica primaria, como síndrome de West, de Tourette y esclerosis tuberosa, entre otros, que se mencionarán más adelante.

Si se considera el género, la prevalencia del autismo es cuatro veces más elevada en el sexo masculino, en tanto que el trastorno de

Asperger aparece con una frecuencia hasta 10 veces mayor en este mismo sexo. No existe una explicación para este predominio¹⁴.

Existe una prevalencia semejante en todas las razas, culturas y estratos socioeconómicos¹⁵. Definitivamente, el autismo constituye, por su frecuencia, un problema importante de salud pública, y su atención representa un costo económico importante para cualquier país; en especial, incide de manera muy significativa en la calidad de vida del paciente y de su familia.

ETIOLOGÍA

Como todos los trastornos neurológicos del desarrollo, los TEA son síndromes, aunque en su gran mayoría tienen origen genético. Los estudios de gemelos y la aparición familiar del autismo indican un importante, complejo y heterogéneo componente genético. Estos estudios han permitido describir el autismo como el trastorno neuropsiquiátrico «más genético», con una concordancia entre gemelos monocigóticos determinada inicialmente superior al 60% para el autismo «clásico»¹⁶, en tanto que, si se valora el gemelo discrepante con los criterios modernos del autismo inespecífico, la concordancia se eleva al 82-92% en gemelos dicigóticos y al 1-10% en monocigóticos, con un riesgo de recurrencia en hermanos del 2-3% y una heredabilidad superior al 90%^{17,18}. No obstante, al no ser del 100%, supone que existen factores ambientales y epigenéticos —factores de riesgo no identificados hasta la fecha— que modulan la expresión de algunos de los múltiples genes implicados. Solo muy pocos casos se pueden considerar secundarios a factores ambientales, como infecciones prenatales (rubéola, citomegalovirus), teratógenos y antecedentes obstétricos. En la mayoría de las ocasiones de supuesta hipoxia perinatal existe una relevancia prácticamente nula¹⁹.

El autismo es una patología que se considera de origen poligénico, para la cual diferentes estudios consideran que hay más de 10 genes que interactúan para producir el autismo. Se han descrito múltiples genes y alteraciones cromosómicas con una cantidad de sitios de susceptibilidad en diferentes cromosomas¹⁷. Diferentes componentes y mecanismos genéticos pueden estar actuando sobre distintos pacientes, por lo que se pueden encontrar fenotipos autistas resultantes de diferentes genes o diversas combinaciones de genes en distintas familias, lo que explicaría la gran heterogeneidad clínica, genética y neurobiológica.

La frecuencia de trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de comunicación y dificultades en el funcionamiento social en pacientes no autistas de pacientes con autismo^{20,21} se puede interpretar como debida a la expresión de algunos genes relacionados, sin llegar a coincidir en ellos todos los necesarios para desarrollar el autismo. Al parecer, el mecanismo genético de «variaciones del número de copias» puede ser responsable en gran número de casos²².

Existen múltiples estudios de ligadura (*linkage*) que analizaron pedigrís con numerosos afectados que, de manera reproducible, identifican diversos sitios cromosómicos. Solo existe evidencia parcial de causalidad en tres genes: el de las neuroliquininas, en particular la 3 (*NLGN3*), *SHANK3* y *CNTNAP2*^{23,24} y, probablemente, el *SLC25A12*²⁵. Es interesante saber que la familia de las neuroliquininas pertenece al grupo de proteínas de adhesión celular y tiene una localización postsináptica; junto con las neurexinas, de localización presináptica, tienen un papel importante en la inducción y la maduración de las sinapsis, en especial glutamatérgicas y gabaérgicas. Por otra parte, el gen *SHANK3* codifica una proteína adaptadora de la densidad

postsináptica en neuronas excitadoras, y la expresión del gen *SLC25A12* provoca proliferación dendrítica, que incluye espinas, en tanto que el gen *CNTCAP2* codifica una neurexina cuya mutación deriva en regresión de lenguaje, retraso mental, autismo y epilepsia temporal refractaria al tratamiento médico y quirúrgico²⁶.

Recientemente se describieron, de manera simultánea por parte de tres grupos diferentes^{27,28,29}, distintas variaciones funcionales del gen *CNTNAP2*, que de manera inequívoca implican este gen como causa de un subgrupo específico de autismo en la población general, el autismo tipo 1, como lo denominó Stephan²⁴. Todos estos hallazgos señalan como uno de los mecanismos fisiopatológicos fundamentales el desarrollo y el funcionamiento anormales de sinapsis, quizá predominantemente gabaérgicas y glutamatérgicas, lo que puede representar una contribución muy importante a la vía final común de múltiples y heterogéneas combinaciones de genes de susceptibilidad, que deriva finalmente en los «autismos»³⁰. Sin embargo, no se han encontrado genes que expliquen la variación en los trastornos cognitivos, ya que en los rasgos (*traits*) complejos humanos influyen numerosos genes que interactúan entre sí y con el ambiente para producir un fenotipo específico³¹.

Por otra parte, existen varias patologías causadas por mutaciones de genes únicos que se acompañan de autismo en una proporción mucho mayor que la población general: por ejemplo, síndrome de Joubert, esclerosis tuberosa, 25-60%, sobre todo si las tuberosidades predominan en las los lóbulos temporales; neurofibromatosis tipo I, 4%; síndrome de X frágil, 15 a 30%; síndrome de Angelman, 40%; síndrome de Timothy, 60%; duplicaciones del cromosoma 15q11-13 de herencia materna^{32,33}; en total, todos

los casos de origen demostrable, genético o por un daño cerebral (p. ej., síndrome de rubéola congénita) solo constituyen menos del 10% de los casos³², pero pueden ser de utilidad para identificar mecanismos fisiopatológicos mediados por los genes involucrados en la patología de fondo.

En los estudios neuropatológicos y de neuroimagen, entre las áreas en las que con mayor frecuencia se encuentran alteraciones figuran los lóbulos frontales, la amígdala y el cerebelo, si bien hasta la fecha no se ha descrito un hallazgo neuropatológico o de neuroimagen universalmente asociado al autismo, lo que refleja la heterogeneidad genética. Como se ha mencionado, la etiología del autismo implica una interacción entre susceptibilidad genética (mediada por múltiples genes) y factores ambientales que alteran la sofisticada cascada de eventos que se llevan a cabo durante el desarrollo del cerebro^{34,35} y que producen —entre otros cambios— un aumento de la sustancia gris cortical y una disminución de la sustancia blanca cerebral, y las consiguientes alteraciones de la organización funcional intrínseca del cerebro³⁶.

Se puede tener una mejor idea de lo complejo de la etiología y la fisiopatología si se establece una analogía con las epilepsias, en cuanto a heterogeneidad genética, etiológica fisiopatológica e incluso especificidad terapéutica. Por ello, al igual que de «epilepsias», se puede hablar de «autismos»³⁰.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como se señaló antes, los TEA se caracterizan por una combinación de conductas manifestadas por dificultades para relacionarse socialmente y para la comunicación verbal y no verbal, y por un rango limitado de comportamientos e intereses. La expresión de estas conductas se modifica con la edad.

Los TEA se caracterizan por una gran heterogeneidad de las manifestaciones clínicas. No obstante, las conductas que definen los TEA se pueden agrupar en las categorías mostradas a continuación, que, aunque semejantes a las del DSM-IV-TR, como se verá adelante, conforman los nuevos criterios diagnósticos del DSM-5.

Déficits persistentes en comunicación e interacciones sociales

Ausencia de múltiples comportamientos no verbales que participan en la interacción y comunicación sociales: contacto visual, expresiones faciales, posturas y gestos corporales; dificultades para establecer y continuar relaciones con sus pares; ausencia de atención compartida y de reciprocidad emocional. Los niños pequeños pueden ignorar a sus compañeros, aislarse o interaccionar con ellos, pero como objetos, no como personas participantes activamente en el juego. Con la edad pueden desarrollar conductas sociales torpes, ser «empalagosos», abrazan y besan a desconocidos. La comunicación defectuosa compromete las habilidades verbales y las no verbales. Puede haber retraso o ausencia del lenguaje hablado (agnosia auditiva verbal) u otros tipos de disfasia del desarrollo. Los afectados pueden emitir algunas palabras aisladas, muy inteligibles, pero fuera de contexto comunicativo; algunos niños presentan ecolalia inmediata o mediata, que no necesariamente progresa a un buen desarrollo de lenguaje. Los que desarrollan lenguaje tienen dificultad para iniciar o mantener una conversación, o utilizan el lenguaje de manera estereotipada, o presentan lenguaje idiosincrásico o una deficiencia en la utilización social del mismo —ironía, humor, doble sentido (déficit semántico-pragmático)³⁷—. También puede ser muy deficiente el juego imaginativo.

Patrones restringidos, repetitivos de comportamiento, intereses y actividades

Los sujetos pueden tener conductas ritualistas o rutinas específicas, no funcionales, inflexibles en su adherencia a ellas. La resistencia al cambio se puede mostrar en las reacciones, a veces catastróficas, al alterar la posición de juguetes o mobiliario o introducir desviaciones en el camino a casa. Pueden presentarse posturas extravagantes o manierismos motores repetitivos y estereotipados, como caminar de puntillas, movimientos de aleteo, balanceo, giro sobre su eje, etc. Los pacientes pueden mostrar una preocupación persistente por partes de objetos, invertir horas en girar la rueda de un cochecito de juguete, abrir y cerrar una puerta o accionar un interruptor, así como revelar intereses marcadamente restringidos e intensos (expertos en astronomía o dinosaurios, hablando incesantemente de ellos) o vincularse estrechamente a un objeto inanimado que no sueltan en ningún momento.

Regresión

En el 15-20% de los pacientes se describe entre los 14 y 24 meses de edad un periodo de detención del neurodesarrollo, seguido de regresión de las habilidades ganadas, sobre todo el lenguaje, muchas veces de una manera insidiosa, cuyo inicio pasa desapercibido; si se llega a consultar al pediatra, no se encuentran anomalías francas hasta que el niño queda no verbal, deja de responder a la voz de sus padres y son evidentes las pérdidas de juego imaginativo, interés en juguetes y socialización; el niño «se retrae a su mundo»^{38,39}. Se desconocen las causas o mecanismos de esta regresión. Ocasionalmente, dicha regresión se puede presentar en niños mayores con lenguaje y el resto del neurodesarrollo

normales, con un deterioro agresivo; en estos niños se aplica el término «trastorno desintegrativo infantil»⁴⁰. En ambos casos debe efectuarse un diagnóstico diferencial muy preciso para descartar la posibilidad de una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central, pues en esta edad muchas de ellas tienen su presentación clínica.

Manifestaciones asociadas

Además de las características descritas, que conforman los criterios diagnósticos de los diferentes TEA, con frecuencia se encuentran otras manifestaciones: cerca del 50% de los pacientes con TEA presentan retardo mental variable de moderado a profundo; el sexo femenino muestra mayor frecuencia de retardo mental más severo. La prevalencia comunicada con anterioridad era del 75%, pero el reconocimiento cada vez mayor de pacientes con TEA con inteligencia normal ha redundado en una menor frecuencia de retraso mental¹⁹. Independientemente del CI, que puede ser de muy elevado a muy bajo, el perfil de las habilidades neuropsicológicas es variable. Algunos pacientes con autismo pueden presentar un desempeño extraordinario en áreas de funcionamiento cognitivo muy reducido (*idiots savants*): hiperlexia, por la cual leen muchísimo, con una comprensión mínima o nula de lo leído; capacidad de calcular raíces cuadradas o cúbicas de números grandes mentalmente de manera rápida, de aprenderse de memoria un directorio o de tocar instrumentos y de repetir obras con mínima o nula instrucción musical, u otras habilidades artísticas sobresalientes.

Junto con el retardo mental, la epilepsia es la condición neurológica que con más frecuencia se encuentra en el

autismo (hasta en un 42%)^{41,42}, con mayor prevalencia en los pacientes con retraso mental, motor o de lenguaje. En el autismo se han descrito todos los modelos de crisis epilépticas. En un estudio reciente con 10 años de seguimiento, se encontró una frecuencia del 25% en autismo primario; el 61% de los pacientes presentaron crisis parciales, y el 68% de los pacientes con epilepsia tuvieron un EEG epileptiforme antes del inicio de las crisis⁴³. La presentación de la epilepsia sigue un curso bifásico; es más frecuente en los primeros 5 años de vida, con un pico adicional después de los 10 años de edad. En la selección de los medicamentos antiepilépticos puede influir la posible interacción con otros fármacos que pudieran estar administrando, por lo que son de utilidad los medicamentos de amplio espectro que tengan interacciones mínimas o nulas como el levetiracetam.

Desde el trabajo inicial de Kanner⁵, se ha descrito macrocefalia en pacientes con autismo. Sin embargo, a pesar de diversos informes intermitentes aislados, solo a finales del siglo XX se comenzó a estudiar de forma sistemática, y se encontró en el 14-24% de los pacientes⁴⁴, junto con una tendencia a que los padres tuvieran un mayor tamaño craneal. En parientes no autistas se observó también una mayor prevalencia de macrocefalia⁴⁵, por lo que esta manifestación se puede considerar como un endofenotipo o marcador fenotípico de un subgrupo de pacientes con TEA⁴⁶, no solo de autismo clásico, ya que Gillberg y De Souza encontraron macrocefalia en el 25% de individuos con síndrome de Asperger y en el 10% en aquellos con autismo.

Por otra parte, se ha encontrado que lactantes y preescolares con autismo tienen un crecimiento cerebral excesivo, en especial en los lóbulos frontales, durante

los primeros años de vida, que se sigue por una tasa muy disminuida de crecimiento cerebral⁴⁷. Este aumento en el crecimiento cerebral se ha considerado secundario a un mayor número de columnas corticales⁴⁸, y de neuronas y glía en la corteza⁴⁹, lo que puede ser la causa de compromiso de las regiones implicadas en el funcionamiento de orden elevado social y de comunicación, procesamiento emocional y lenguaje⁴⁷.

Son frecuentes la hiperactividad motora, la distraibilidad y la impulsividad, que pueden justificar el diagnóstico de TDAH (que según el DSM-5 ya se puede diagnosticar en presencia de autismo), y la respuesta es muy buena al tratamiento con metilfenidato, lo que ayuda a un mejor aprovechamiento de sus terapias. Los afectados pueden presentar agresividad y autoagresividad, *temper tantrums*. Otros pacientes pueden tener un umbral muy alto para el dolor y su autoagresividad es tan acusada que puede causar mutilaciones, con manifestación de hipersensibilidad a sonidos particulares, como el de la licuadora o la aspiradora, y respuesta a los mismos con conductas catastróficas; también se han descrito respuestas exageradas a la luz al encender una lámpara. Los pacientes pueden ser muy sensibles a la consistencia de los alimentos y aceptar solamente algunos, o a la textura de la ropa nueva, con lo que se incomodan cuando los cambian de vestimenta. Son frecuentes alteraciones múltiples del sueño, así como las del desarrollo motor, ya que hasta en el 50% de los pacientes se encuentra un trastorno del desarrollo de la coordinación (dispraxia del desarrollo)¹⁹. En la adolescencia y en la edad adulta, es común encontrar cuadros de ansiedad y depresión, como reacción de los pacientes al percibir las limitaciones que les imponen sus déficits.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Para satisfacer los criterios diagnósticos, los síntomas deben encontrarse presentes antes de los 3 años de edad. Sin embargo, es frecuente que los padres noten desde el nacimiento o en las primeras semanas de vida manifestaciones sutiles, al observar que sus hijos no tienen interés por la interacción social, no establecen contacto visual, no siguen los movimientos de los padres, no tienen sonrisa social ni atención compartida; a los 2 años se hacen evidentes las deficiencias funcionales⁵⁰. El autismo se puede diagnosticar a menor edad, antes de la aparición de los síntomas clásicos de los 2-3 años⁵¹, sobre todo por la aparente efectividad de intervenciones conductuales y educativas tempranas. Sin embargo, el diagnóstico se establece generalmente entre los 4 y los 5 años de edad y, por desgracia, en muchos casos a edades posteriores. Se debe pensar en este diagnóstico en niños con retardo en adquisición y desarrollo de lenguaje, hiperactividad, trastornos de conducta o retraso general en su neurodesarrollo¹⁹.

A continuación se describen los nuevos criterios diagnósticos del DSM-5 para los trastornos del espectro autista.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

- Déficit persistentes en comunicación y en interacción sociales en múltiples contextos, manifestados por los siguientes, ya sea en la actualidad o en la historia (los ejemplos son ilustrativos, no exhaustivos):
 - Déficit en reciprocidad socioemocional, que van de, por ejemplo, aproximación social anormal y deficiencias en el intercambio conversacional a disminución para compartir intereses, emociones o afecto, e incapacidad para iniciar interacciones sociales o responder a ellas.
 - Déficit en comportamientos comunicativos no verbales utilizados en la interacción social, que van de, por ejemplo, comunicación verbal y no verbal deficientemente integradas a anomalías en el contacto visual y lenguaje corporal o déficit en la comprensión y utilización de gestos, hasta una carencia total de expresiones faciales y comunicación no verbal.
 - Déficit en desarrollar, mantener y comprender relaciones que varían de, por ejemplo, dificultades para ajustar el comportamiento para adecuarse a diferentes contextos sociales a dificultades para compartir juego imaginativo o para hacer amigos, hasta ausencia de interés en sus pares.

Especifique la gravedad actual:

La gravedad se basa en problemas en la comunicación social y patrones restringidos, repetitivos, de comportamiento.

- Patrones restringidos, repetitivos, de comportamiento, intereses o actividades, manifestados por al menos dos de los siguientes, ya sea en la actualidad o en la historia (los ejemplos son ilustrativos, no exhaustivos):
 - Movimientos estereotipados o repetitivos, empleo de objetos o de lenguaje (p. ej., estereotipias motoras simples, alinear juguetes o golpear objetos, ecolalia, frases idiosincrásicas).
 - Insistencia en lo mismo, adherencia inflexible a rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal (p. ej., molestia extrema por cambios pequeños, dificultades con las transiciones, patrones rígidos de pensamiento, rituales de saludo,

necesidad de tomar la misma ruta o la misma comida diariamente).

- Intereses sumamente restringidos anormales en intensidad o en foco (p. ej., fijación intensa, o preocupación con objetos desusados, intereses excesivamente circunscritos o perseverativos).
- Hiperreactividad o hiporreactividad a estímulos sensoriales o interés desusado en aspectos sensoriales del ambiente (p. ej., aparente indiferencia a dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicos, olfateo o manipulación —toque— excesiva de objetos, fascinación visual con luces o movimiento).

Especifique la gravedad actual:

La gravedad se basa en alteraciones de la comunicación social y en patrones restringidos, repetitivos, de comportamiento.

- Los síntomas deben estar presentes en el periodo temprano del desarrollo (pero pueden no manifestarse por completo hasta que las demandas sociales superen las capacidades limitadas o enmascarse por estrategias aprendidas después en la vida).
- Los síntomas causan alteración clínicamente significativa en áreas sociales, ocupacionales u otras de funcionamiento actual.
- Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por retraso global del desarrollo. Con frecuencia coexisten discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista; para establecer diagnóstico de comorbilidad de trastorno del espectro autista y discapacidad intelectual, la comunicación social deberá estar por debajo de lo esperado para el nivel general de desarrollo.

Nota: En individuos con diagnósticos bien establecidos del DSM-IV de trastorno autista, trastorno de Asperger o trastorno generalizado del desarrollo sin otra especificación, se deberá establecer el diagnóstico de trastorno del espectro autista. Los individuos que tienen marcados déficits en comunicación social, pero no satisfacen otros criterios de trastorno del espectro autista, deberán ser evaluados en cuanto a trastorno de comunicación social (pragmática).

Especifique si:

Con o sin alteración intelectual acompañante.

Con o sin alteración acompañante de lenguaje asociado a una condición médica o genética conocida o un factor ambiental. (Nota de codificación: Utilice códigos adicionales para identificar la condición médica o genética asociada.)

Asociado con otros trastornos del neurodesarrollo, mentales o conductuales. (Nota de codificación: Utilice códigos adicionales para identificar los trastornos del neurodesarrollo o conductuales asociados.)

Con catatonía (refiérase a los criterios para catatonía asociada con otro trastorno mental). (Nota de codificación: Utilice el código adicional 293.89 [F06.1].) Catatonía asociada con trastorno del espectro autista, para indicar la presencia de catatonía comórbida.

Debe tenerse presente que estos criterios no deben utilizarse para hacer un cuestionario y ocuparse en exceso de las conductas presentes para llegar al diagnóstico. Como su nombre indica, son criterios estadísticos obtenidos de una población, que sirven simplemente de guía para efectuar una cuidadosa semiología en el proceso diagnóstico de cada paciente individual. Por otra parte, debe recordarse que *no existe ninguna conducta específica o diagnóstica de autismo por sí sola: todas*

estas conductas se pueden encontrar en cualquier niño con algún problema neurológico del desarrollo.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Se requiere un esfuerzo interdisciplinario coordinado por el neurólogo pediatra o el paidopsiquiatra, con intervención de neuropsicólogos, psicólogos y terapeutas de lenguaje. Es de suma importancia una historia detallada de todos los aspectos del neurodesarrollo, una precisa y cuidadosa semiología de las alteraciones conductuales referidas por los padres, y en su caso profesores, así como una exploración física y neurológica muy cuidadosas. La observación de las habilidades sociales y de comunicación en ambientes estructurados y no estructurados suministra mucha información.

Existe una diversidad de entrevistas estructuradas, que no deben emplearse como instrumentos directos de diagnóstico, sino que sirven para ampliar el interrogatorio y, con una aplicación periódica, valorar los avances en las diferentes áreas. No existe una entrevista perfecta, y se debe utilizar aquella con la que el profesional se encuentre más familiarizado.

No existe una prueba psicológica, neuropsicológica, EEG, estudio de laboratorio o de neuroimagen que sean diagnósticos, si bien en casos específicos se pueden usar de forma dirigida para contribuir en el proceso de diagnóstico diferencial o de las condiciones asociadas. Siempre se debe tener presente la posibilidad y, por tanto, no dejar de diagnosticar una patología subyacente, como síndrome de X frágil, esclerosis tuberosa, etc.

TRATAMIENTO

Si bien el autismo es una condición para la cual no existe una cura, la intervención correctiva establecida de manera individual

con base en las deficiencias y puntos fuertes de su funcionamiento neuropsicológico mejorará de manera apreciable la calidad de vida a largo plazo del niño con TEA. El pronóstico mejora con un diagnóstico precoz.

Se requiere un equipo interdisciplinario. La intervención educativa se debe dirigir a optimizar el funcionamiento social y de comunicación, y el intelectual. Existe una evidencia creciente de que la intervención correctiva dirigida establecida de forma temprana mejora el pronóstico. La intervención conductual temprana e intensiva es de beneficio, aunque deben desarrollarse programas dirigidos a los síntomas centrales del autismo. También son de utilidad programas como el TEACCH y otras aproximaciones dirigidas a optimizar en lo posible el desarrollo de las habilidades sociales y de comunicación no verbales⁵². Debe enfatizarse la terapia de lenguaje, ya que, como antes se señaló, quizá el principal factor pronóstico a largo plazo es el desarrollo de lenguaje.

Dado que se desconoce la fisiopatología del autismo, no existe ningún fármaco que corrija los mecanismos subyacentes al trastorno y actúe sobre los déficits sociales, de comunicación o cognitivos del autismo. La risperidona ha mostrado cierto efecto directo sobre ellos, y algunos autores⁵³ sugieren, sobre bases teóricas de modulación de la plasticidad neuronal, una administración temprana de medicamentos bloqueadores de la recaptura de serotonina. En este contexto, la intervención farmacológica sería de utilidad si: 1) interviniera en la regulación de los procesos tempranos del neurodesarrollo; 2) incrementara favorablemente la plasticidad cerebral, y 3) fomentara la respuesta del niño afectado a las intervenciones conductuales⁵³.

En la inatención y la hiperactividad, el fármaco de primera línea es el metilfenidato. La clonidina también ha mostrado

cierta utilidad. La atomoxetina parece tener resultados prometedores. Para los comportamientos estereotipados y repetitivos se emplean fluoxetina y fluvoxamina, en tanto que la risperidona ha mostrado ser muy útil en el tratamiento de la agresión, la autoagresión y los *temper tantrums*; su efecto persiste hasta 6 meses⁵⁴. La risperidona ha mostrado especial utilidad en el tratamiento de irritabilidad, ansiedad, agresión y conductas repetitivas y estereotipadas, para las que también han mostrado respuesta los bloqueadores selectivos de la recaptura de serotonina, sobre todo la fluoxetina. Estos medicamentos son aplicables a los trastornos afectivos en adolescentes y adultos con síndrome de Asperger⁵⁵. Para el lenguaje hemos utilizado piracetam (Nootropil®), con buenos resultados en varios casos; para inducción del sueño, al igual que otros autores, hemos recurrido a melatonina (3-5 mg como dosis única media hora antes de la hora de dormir), con buenos resultados.

La utilización farmacológica debe ser prudente: muchos pacientes no requieren tratamiento medicamentoso⁵⁶, y debe tenerse presente que, hasta el momento, no existe ningún medicamento que «cure» el autismo. La intervención farmacológica está encaminada a corregir síntomas específicos, como hiperactividad, agresividad, autoagresión, conductas obsesivas, epilepsia, ansiedad, depresión, etc.

PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

El autismo es un proceso continuo, aunque, con la edad, las manifestaciones clínicas de todo tipo se van modificando en su expresión. De este modo, en la adolescencia, y más en la edad adulta, ya no se presenta la imagen que se tiene del paciente con autismo.

Se han realizado muy pocos estudios de seguimiento a largo plazo. El pronóstico

es mejor para pacientes que tienen un CI superior a 70, pero incluso en ellos no es muy favorable. Existe una variación importante en la evolución a largo plazo, aunque de una forma u otra persisten diferentes déficits de funcionamiento social y conductuales, y habilidades deficientes de lectura y escritura; cerca de un 10% de los afectados desarrollarán epilepsia en la edad adulta.

En el grupo estudiado por Mouridsen et al.⁵⁷, el 48% acudieron a consulta psiquiátrica y en el 17% de los casos se estableció un diagnóstico psiquiátrico comórbido. Es evidente que la intervención correctiva dirigida, en especial, a los déficits de lenguaje y conducta elevará la calidad de vida: el pronóstico es mejor en niños que a los 5 años desarrollan lenguaje funcional o tienen buen CI. Sin embargo, la inteligencia elevada no necesariamente se asocia a una vida independiente en la edad adulta, ni los CI verbal y de ejecución son indicadores pronósticos consistentes. Se ha observado gran variabilidad individual en la calidad de vida, ya que persisten las deficiencias sociales y conductuales, y las dificultades que afectan de manera negativa a la posibilidad de un desenvolvimiento satisfactorio social o laboral. Pocos de los afectados pueden llevar una vida independiente, tener amigos o un trabajo permanente⁵⁸. Es importante señalar que el CI no forma parte de los criterios diagnósticos, y que muchos pacientes con trastorno de Asperger o con autismo leve (autismo «no especificado», autismo funcional), gracias a una favorable conjunción de circunstancias, pueden llegar a cursar niveles académicos elevados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy M, Bolton PF, Pickles A. Personalities traits of the relatives of autistic probands. *Psychol Med* 2000;30(14):1411-24.

2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th. ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
3. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord* 2001;31(1):5-17.
4. Amir RE, van der Veyver IB, Wan M. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein. *Nat Genet* 1999;23(2):185-8.
5. Kanner L. Autistic disturbances of affective content. *Nervous Child* 1943;2:217-50.
6. Asperger H. Die "Autistischen psychopathen" im kindersalter. *Arch Psychiatrie Nervenkrankheiten* 1944;117(2):76-136.
7. Wing L. Asperger's syndrome: A clinical account. *Psychol Med* 1981;11:115-30.
8. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism. En: Volkmar FR, editor. *Autism and pervasive developmental disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p. 32-63.
9. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* 2003;33(4):365-82.
10. Baird G, Simonoff E, Pickles A. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet* 2006;368(8):210-5.
11. Fombonne E, Cook EH. MMR and autistic enterocolitis: consistent epidemiological failure to find and association. *Mol Psychiatry* 2003;8(2):133-4.
12. Thompson WW, Price C, Goodson B. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med* 2007;357(13):1281-92.
13. Wazana A, Bresnahan M, Kline J. The autism epidemic: fact or artifact? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(46):721-30.
14. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry* 2005;162(12):1133-41.
15. Raznahan A, Bolton P. Autism spectrum in childhood. *Child Psychiatr Dev Disord* 2008;36(5):489-92.
16. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995;25:63-77.
17. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet* 2001;2: 943-55.
18. Veenstra-Van der Weele J, Cook EH Jr. Molecular genetics of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry* 2004;9(9):819-32.
19. Charman T. Autism spectrum disorders. *Psychiatry* 2008;7(6):331-4.
20. Hollander E, King A, Delaney K, Smith CJ, Silverman JM. Obsessive-compulsive behaviors in parents of multiplex autism families. *Psychiatry Res* 2003;117(1):11-6.
21. Smalley SL, McCracken J, Tanguay P. Autism, affective disorders, and social phobia. *Am J Med Genet* 1995;60(1):19-26.
22. Beaudet AL. Autism: highly heritable but not inherited. *Nat Med* 2007;13(6):534-6.
23. Varoqueaux F, Aramuni G, Rawson RL. Neuroligins determine synapse maturation and function. *Neuron* 2006;51(7):741-54.
24. Stephan DA. Unraveling autism. *Am J Hum Genet* 2008;82(1):7-9.
25. Lepagnol-Bestel AM, Maussion G, Boda B. SLC25A12 expression is associated with neurite outgrowth and is upregulated in the prefrontal cortex of autistic subjects. *Mol Psychiatry* 2008;13(4):385-97.
26. Strauss KA, Puffenberger EG, Huentelman MJ. Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin-associated protein-like 2. *N Engl J Med* 2006;354(9):1370-7.
27. Alarcon M, Abrahams BS, Stone JL. Linkage, association, and gene-expression analyses identify *CNTNAP2* as an autism-susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2008;82(2):150-9.
28. Arking DE, Cutler DJ, Brune CW. A common genetic variant in the neurexin superfamily member *CNTNAP2* increases familial risk of autism. *Am J Hum Genet* 2008;82(2):160-4.
29. Bakkaloglu B, O'Roak BJ, Louvi A. Molecular cytogenetic analysis and resequencing

- of *Contactin Associated Protein-Like 2* in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet* 2008;82(3):165-73.
30. Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17(1):103-11.
 31. Bishop DVM. Genes, cognition, and communication. *Ann NY Acad Sci* 2009;1156:1-18.
 32. Geschwind D. Autism: Many genes, common pathways? *Cell* 2008;135(4):391-5.
 33. Kelleher RJ, Bear MF. The autistic neuron: troubled translation? *Cell* 2008;401-6.
 34. Costa e Silva JA. Autism, a brain developmental disorder: some new pathophysiological and genetics findings. *Metab Clin Exper* 2008;57(Supl 2):S40-3.
 35. Bonilha L, Cendes F, Rorden C. Gray and white matter imbalance – Typical structural abnormality underlying classic autism? *Brain Develop* 2008;30:396-401.
 36. Kennedy DP, Courchesne E. The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *Neuroimage* 2008;39:1877-85.
 37. Rapin I, Dunn M, Allen DA. Developmental language disorders. En: Segalowitz SJ, Rapin I, editors. *Handbook of Neuropsychology*, 2nd ed., vol. 8, part II. Amsterdam: Elsevier Science; 2003. p. 593-630.
 38. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. I. Clinical characteristics. *Pediatrics* 1991;88(12):1211-8.
 39. Lord C, Shulman C, Di Lavore P. Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45(10):936-55.
 40. Fombonne E. Prevalence of childhood disintegrative disorder. *Autism* 2002;6(1):149-57.
 41. Giovanardi-Rossi P, Posar A, Parmeggiani A. Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain Dev* 2000;22(1):102-6.
 42. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 2002;1(3):352-8.
 43. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Develop* 2007;29(5):486-90.
 44. Deutsch CK, Joseph RM. Brief report: cognitive correlates of enlarged head circumference in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2003;33:209-15.
 45. Fidler DJ, Bailey JN, Smalley SL. Macrocephaly in autism and other pervasive developmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:737-40.
 46. Zappella M. The cranial circumference in autism. En: Coleman M, editor. *The neurology of autism*. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 91-100.
 47. Courchesne E, Pierce K. Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int J Devl Neuroscience* 2005;23(5):153-70.
 48. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy AE. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002;58(5):428-32.
 49. Courchesne E, Karns C, Davis HR. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001;57(3):245-54.
 50. Charman T, Baird G. Practitioner review: diagnosis of autism spectrum disorder in 2- and 3-year-old children. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43(4):289-305.
 51. Stone WL, Lee EB, Ashford L. Can autism be diagnosed accurately in children under 3 years? *J Child Psychol Psychiatry* 1999;40(3):219-26.
 52. Aldred C, Green J, Adams C. A new social communication intervention for children with autism: pilot randomized controlled treatment study suggesting effectiveness. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:1420-30.
 53. Bethea TC, Linmarie S. Early pharmacological treatment of autism: a rationale for developmental treatment. *Biol Psychiatry* 2007;61(6):521-37.
 54. McDougle C, Stigler KA, Erickson CA, Posey DJ. Pharmacology of autism. *Clin Neurosci Res* 2006;6(15):179-88.
 55. Myers SM, Johnson CP. Management of children with autistic spectrum disorders. *Pediatrics* 2007;120(11):1162-82.
 56. Rapin I. Autism. *N Engl J Med* 1997;337:97-104.
 57. Mouridsen SE, Rich B, Isager T, Nedergaard NJ. Psychiatric disorders in individuals diagnosed with infantile autism as children: a case control study. *J Psychiatr Pract* 2008;14(1):5-12.

58. Howlin P, Goode S, Hutton J, Rutter M. Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45(5):212-29.

LECTURAS RECOMENDADAS

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition, Text revision. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.

Gillberg C, Steffenburg S. Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions: a population-based study of 46 cases followed through puberty. *J Autism Dev Disord* 1987;17(2):273-87.

Magiati I, Charman T, Howlin P. A two-year prospective follow-up study of community-based early intensive behavioural intervention and specialist nursery provision for children with

autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(5):803-12.

McCracken JT, McGough J, Shah B. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002;347(4):314-21.

Miles JH, Hadden LL, Takahashi TN. Head circumference is an independent clinical finding associated with autism. *Am J Med Genetics* 2000;95(4):339-50.

Volkmar FR, Lord C. Diagnosis and definition of autism and other pervasive developmental disorders. En: Volkmar FR, editor. *Autism and pervasive developmental disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p. 1-25.

World Health Organization. *Mental disorders; a glossary and guide to their classification in accordance with the 10th revision of the international classification of diseases-research diagnostic criteria (ICD-10)*. Geneva: WHO; 1993.

www.medilibros.com

Neurociencias y enfermedad mental

Adolfo Jarne Esparcia

INTRODUCCIÓN

Desde el mismo nacimiento de la medicina como disciplina en el siglo v a. C. ha existido un modelo que explica la enfermedad mental en términos de trastorno del organismo. En el siglo XIX, este modelo concretó su posición en el pensamiento de estas dolencias como enfermedades del cerebro, y solo hace apenas 30 años, en el marco de las neurociencias, hemos comenzado a investigar lo que esconde esta afirmación. En este capítulo se aborda la historia y las bases epistemológicas de este camino, así como sus dificultades, centrándolo en las aportaciones desde la perspectiva de la tecnología de la neuroimagen, el cognitivismo entendido como procesamiento de la información y, principalmente, la neuropsicología. Se ejemplifica con el caso de la esquizofrenia.

LAS TRES TRADICIONES

En 1968, cuando ya se había comenzado a desarrollar el interés por el estudio de la historia de la psiquiatría y en esta disciplina el psicoanálisis era aún el modelo de referencia, un psiquiatra psicoanalista norteamericano de origen húngaro publicó de forma póstuma, ya que había fallecido 4 años antes, una «historia de la psiquiatría» que ha permanecido como un libro de

referencia para las personas interesadas en la evolución del pensamiento occidental sobre la locura. En este texto, Alexander desarrollaba la idea de que, a lo largo de la historia occidental, se habían dado tres maneras básicas de conceptualizar la locura: los conceptos mágico, orgánico y psicológico.

Según su descripción, en el primer caso, la explicación de la enfermedad mental se realizaba desde el denominado «pensamiento mágico», según el cual, de forma intuitiva, la enfermedad se asocia con variables y hechos no científicamente relacionados, como la religión, los espíritus o los astros. La concepción orgánica hunde sus raíces en la idea de que la enfermedad mental no se diferencia de cualquier otra y, por lo tanto, se puede explicar por los procesos anatómicos y fisiológicos que se dan en el organismo, regidos por las leyes de la física y la química. Finalmente, la visión psicosocial localiza la causalidad de estas enfermedades en los procesos mentales, tanto conscientes como inconscientes, y en la interacción de estos con los acontecimientos biográficos y vitales que se van desarrollando a lo largo de la existencia de cualquier ser humano.

Alexander¹, como buen psicoanalista, creía que esta última concepción era la más avanzada y la que permitía profundizar en

las causas reales de estas enfermedades. No obstante, él mismo llamaba la atención sobre el hecho de que, a lo largo de la historia, los tres conceptos parecían haber coexistido y convivido de forma simultánea, solo que en cada momento histórico uno de ellos ha prevalecido sobre los otros. Si en pleno siglo II d. C. había un equilibrio entre la concepción mágica y la organicista (representada entonces por el modelo hipocrático), 10 siglos más tarde, en el XII, en plena Edad Media europea, la concepción mágico-religiosa era prevalente, aunque ello no significaba que se hubiera abandonado la organicista. De hecho, en esta época, en las incipientes universidades europeas de entonces, los médicos estudiaban la melancolía como una enfermedad de la bilis negra, tal como explicaban los viejos libros hipocráticos que habían sobrevivido en las bibliotecas de los monasterios a cinco siglos de oscuridad. La concepción psicosocial siempre estuvo presente de una u otra manera. Desde siempre, el hombre pensó que los problemas en su comportamiento y su mente tenían que ver con el ambiente, la mente y las cosas que le pasaban, las alegrías, los problemas, las relaciones familiares... «tal como nos va la vida», como dice la sabiduría popular.

Lo curioso es que, en pleno siglo XXI, la coexistencia de estas tres tendencias parece seguir vigente. La mayoría de nuestros pacientes con trastornos y enfermedades mentales están bajo medicación psicofarmacológica, con la esperanza de que la modificación de su bioquímica cerebral les ayude en su problema (concepción organicista). Al mismo tiempo visitan al psicólogo, porque el autocontrol de sus procesos mentales, la introspección sobre ellos y sus circunstancias vitales y el apoyo emocional (concepción psicológica) forman, con la medicación, el tándem terapéutico adecuado. Aun así, no por ello dejan de

rezar a su Dios, sea cual sea su religión, o de realizar ritos sanadores, porque también tienen esperanza en algo mágico y/o espiritual (concepción mágica).

Alexander, en su texto, dejaba las puertas abiertas hacia el futuro, hacia lo que los años venideros traerían en la investigación en enfermedad mental. Casi 50 años más tarde ya tenemos una aproximación a la respuesta: sin abandonar las otras concepciones, parece que la historia se ha escorado hacia la tradición organicista en forma de neurociencias.

DE LOS HUMORES A LAS VÍAS PREFRONTALES

Al contrario de lo que se pueda pensar, la tradición organicista, es decir, la concepción de las enfermedades mentales como enfermedades con origen en algún problema o fallo en el funcionamiento del organismo, es tan antigua como la propia cultura occidental. Cuando en el siglo V antes de nuestra era, en las ciudades de la península que hoy día llamamos Grecia, nacía el sistema de pensamiento en cuanto a la concepción del mundo y nuestro conocimiento de él y la ciencia, que configura el núcleo del pensamiento occidental, también surgía nuestra concepción del cuerpo, su estructura y funcionamiento, y sus alteraciones y remedios; es decir, la medicina tal como epistemológicamente la concebimos hoy día. Al conjunto de conocimientos que entonces se fueron acumulando sobre esta materia se le llamó *Corpus Hipocraticum*, en honor al mítico primer médico considerado padre de la medicina occidental. El *Corpus Hipocraticum*, con su progresivo enriquecimiento y complejidad, fue el modelo de referencia para la medicina hasta ya comenzado el siglo XVIII, en que lentamente fue sustituido por la medicina moderna, que nacía al albur de las ideas de

la Ilustración. En consecuencia, tuvo una presencia más o menos visible durante casi 23 siglos.

En el *Corpus Hippocraticum*, la idea general y central sobre las enfermedades mentales era que no se diferenciaban para nada del resto de las enfermedades, de forma que los mismos mecanismos, originariamente basados en la teoría de los humores y la evolución de esta, que explicaban unas eran válidos también para las otras. Para un médico hipocrático, la melancolía, la depresión, estaba relacionada con la distribución y la proporción en el organismo de la bilis negra, y los síntomas histéricos tenían que ver con el desplazamiento de los órganos reproductores de la mujer fuera de su posición. La forma de tratarlas era, en consecuencia, coherente con los principios que regían el tratamiento de cualquier enfermedad.

Aquello fue lo que aprendieron y enriquecieron con la teoría de los temperamentos, por ejemplo, los médicos romanos, lo que se enseñaba en las primitivas facultades de medicina de las universidades aún medievales europeas, y fue la doctrina «oficial» durante la Edad Moderna tanto en el Viejo como en el Nuevo Mundo. Como ya hemos comentado, convivió con otras concepciones, en ocasiones extraordinariamente fuertes, como la mágica/demonológica durante los siglos xv y xvi.

En el siglo xviii, al amparo de la Ilustración y de la Revolución francesa, se produjo el primer cambio importante en la concepción de la enfermedad mental. Los médicos, especialmente bajo la influencia de la escuela francesa, se convirtieron en auténticos psiquiatras y sentaron las bases de la semiología y la fenomenología psiquiátrica, y se produjo el inicio de la identificación de síndromes psicopatológicos lejos ya de la estructura hipocrática. En el siglo xix, la psiquiatría, bajo el paraguas

de los psiquiatras de cultura germánica, estableció los fundamentos de la clasificación y nosología psiquiátrica que nos ha conducido a los actuales sistemas DSM e ICD. Es interesante observar que estos psiquiatras alemanes fundamentaron la epistemología de la clasificación de las enfermedades mentales en la identificación de síntomas y en el curso clínico del trastorno, es decir, en fenómenos clínicos y no en modelos etiológicos o de causalidad de las mismas, por la sencilla razón de que los desconocían.

Debemos a Wilhelm Griesinger (1817-1868), personaje situado en la encrucijada entre la psiquiatría romántica y la nueva medicina, la afirmación de que la enfermedad mental surge del funcionamiento morbos del cerebro, y que, aunque la anatomía patológica no encuentre lesiones, «sin embargo, es admitido generalmente por razones fisiológicas». Habían transcurrido 24 siglos desde la localización de las enfermedades mentales en el organismo hasta su colocación oficial en el órgano del cerebro. Ante la dificultad, en ese momento, de probar esta afirmación, los psiquiatras posteriores prefirieron seguir centrándose en la clínica, como es el caso del Emil Kraepelin (1856-1926), o bien dar entrada a nuevas concepciones, entre ellas las psicoanalíticas (Sigmund Freud, 1856-1939), prevalentes durante la primera mitad del siglo xx, y las de corte social, con un cénit en las décadas de los sesenta a los ochenta.

En la década de los ochenta se reinició con gran fuerza el interés en las bases organicistas de las enfermedades mentales, con un cierto detrimento frente a las psicologistas o psicosociales que habían dominado el siglo xx. Es difícil situar un punto de inflexión. Probablemente, el artículo de Johnstone², «The dementia of dementia praecox», publicado en 1977 en

Acta Psychiatrica Scandinavica, sea un buen punto de partida. La hipótesis era que Kraepelin tenía razón, y la esquizofrenia podría ser un trastorno de origen cerebral con daño estructural y manifestación clínica en las funciones cognitivas.

El cambio de orientación fue posible porque, en ese momento, 100 años después de Griesinger y Kraepelin, se estaba en disposición de probar la afirmación del primero, o al menos de intentarlo, y ello gracias a la emergencia de una nueva área de estudio: las neurociencias. Desde ellas ya no se plantean las enfermedades mentales como dolencias genéricas del cerebro, sino que se intenta un acercamiento más preciso a su realidad, por ejemplo, con el planteamiento de la hipótesis de las alteraciones en el lóbulo frontal como una de las posibles etiologías de la esquizofrenia. Habían transcurrido 26 siglos desde que un médico afirmó que eran enfermedades del cuerpo hasta la propuesta de que son dolencias de vías cerebrales específicas. Piense el lector si el recorrido ha sido largo o no y si ha valido la pena.

NEUROCIENCIAS, PSICOPATOLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

De lo dicho anteriormente se deduce que, en este momento, la psicopatología como ciencia que estudia la mente y el comportamiento enfermo, y la psiquiatría como disciplina médica aplicada se encuentran fuertemente influidas e imbuidas de la concepción organicista centrada en el cerebro como el órgano responsable precisamente de esta mente y comportamiento. La psicología, una ciencia de conocimiento, también participa de forma importante en este modelo, como veremos más adelante. Sin embargo, no sucede lo mismo con la psicología clínica, ya que, por definición, su campo de competencia no se sitúa en

las terapias y las técnicas biológicas, relacionadas o no con el cerebro, sino en las mentales y las psicosociales.

La posición de la psiquiatría es lógica si se piensa que, en los dos últimos siglos, ha hecho un esfuerzo enorme por aproximarse a la medicina, de la que históricamente había quedado algo relegada como especialidad «extraña» que compartía su interés por lo orgánico con otros muchos campos muy diferentes. Baste recordar que los primeros psicoanalistas, entre ellos el mismo Freud, eran médicos y provenían de la medicina. Cuando la psiquiatría se ha acercado a la medicina lo ha hecho centrándose en su órgano diana lógico, el cerebro, y curiosamente sin entrar, hasta hoy, en contradicción ni competición con la neurología.

Las neurociencias forman una amalgama de conocimiento, técnicas de investigación y modelos y técnicas de intervención que provienen de muchos campos, cuyo único elemento de unión es el interés común por el sistema nervioso central (SNC) y sus productos, que es lo mismo que decir por la vida inteligente y su capacidad para adaptarse al ambiente (comprendiendo no solo al hombre, por descontado).

De esta forma, en la denominación «neurociencias» se amparan realidades muy diferentes según el campo de aplicación y el área concreta de estudio. Por ejemplo, las neurociencias no se suelen centrar en los mismos problemas cuando se trata de investigaciones básicas que si se buscan aplicaciones, especialmente clínicas; el primer campo está mucho más desarrollado que el segundo. Así sucede, especialmente, en relación con las enfermedades mentales, como veremos más adelante.

En referencia a estas últimas, no hay que confundir las neurociencias con la concepción organicista en general. La mayoría de las aportaciones en la investigación

organicista de las enfermedades mentales provienen de campos ya estructurados antes de que se acuñara la misma palabra de «neurociencia», fundamentalmente la genética y la bioquímica. Esta última, en su investigación sobre los neurotransmisores y su aplicación a la psicofarmacología, fue el área príncipe y marcó la tendencia organicista a partir de la década de los cincuenta, con la incorporación posterior de las otras áreas de estudio. De hecho, la bioquímica y la neuroquímica son las únicas que siguen produciendo contenidos de aplicabilidad inmediata, mientras que las demás áreas son, hoy por hoy, básicamente improductivas en cuanto a la terapéutica, situadas en un nivel básico de investigación, con algunas incursiones en las posibilidades diagnósticas.

Por su parte, la genética sigue las grandes líneas de investigación en su evolución general desde el inicial planteamiento mendeliano, aunque con resultados manifiestamente menores en sus hallazgos y aplicaciones a las enfermedades mentales que las otras áreas de las ciencias de la vida. Últimamente se están produciendo algunos acercamientos prometedores e interesantes entre el planteamiento genético

y las neurociencias puras. Se ha trabajado así en torno a la posibilidad de relacionar marcadores genéticos con respuesta neuropsicológica, tanto en el fenotipo de las enfermedades del estado del ánimo como en la respuesta terapéutica a los fármacos antidepresivos³.

En nuestra opinión, las neurociencias de las enfermedades mentales, dejando aparte la genética y la bioquímica, que como ya hemos comentado tienen otra tradición, se concretan en tres grandes áreas de estudio e investigación que constituyen fuentes de aportaciones: desde las técnicas de neuroimagen, neurorradiológicas y neurofisiológicas; desde el cognitivismo como procesamiento de la información, y desde la neuropsicología. Antes de analizar las aportaciones respectivas de cada una de estas áreas al conocimiento de la enfermedad mental, es necesario conocer el modelo general y sus limitaciones.

MODELO GENERAL DE LAS ENFERMEDADES MENTALES

En el [cuadro 14.1](#) se expone el modelo general para la explicación de las enfermedades mentales desde la concepción

Cuadro 14.1 Modelo general de las enfermedades mentales. Esquizofrenia

Predisposición genética¹

Primera barrera

Neuroanatomía¹
Neurofisiología²
Bioquímica³
Hormonas¹

Segunda barrera

Neuropsicología³
Procesamiento de la información²

Tercera barrera

Sintomatología³
Clínica y subtipos³
Curso³
Pronóstico³

¹Nivel de datos escaso.

²Nivel de datos medio.

³Nivel de datos alto.

organicista, incluidas las aportaciones de las neurociencias. Naturalmente, este modelo no pretende explicar todos los mecanismos presumiblemente implicados en la aparición y el mantenimiento de la enfermedad mental, sino solo la parte que hipotéticamente correspondería a los procesos biológicos, sin excluir los propiamente psicológicos (mentales y comportamentales) y los sociales en cualquier nivel.

Como se puede ver en el **cuadro 14.1**, se trata de un modelo que se organiza en forma de cascada, donde los fenómenos relacionados con la genética desencadenan la secuencia que termina, tras un largo viaje, en la presencia cronicada de la enfermedad, una situación que suele ser frecuente en las enfermedades mentales. Cada escalón es una consecuencia de todos los anteriores y condiciona el siguiente, y, por lo tanto, también los posteriores a este. Por ejemplo, presuponemos que algún tipo de mecanismo genético determina posibles alteraciones estructurales en la anatomía del SNC, hoy en día aún desconocidas, y que estos cambios se relacionan de alguna manera con una neurofisiología también alterada. El resultado último es una unidad, un fenómeno que se manifiesta de forma biológicamente holística, aunque lo estudiemos por fragmentos.

Acumulamos datos de cada etapa y de la conexión y las relaciones con las demás etapas. Lógicamente, son más fáciles de estudiar las relaciones entre etapas más cercanas que entre las alejadas entre sí por muchos pasos. Así, en la esquizofrenia, relacionamos bien la sintomatología con el curso clínico, pero tenemos poco conocimiento de la relación entre la fisiología del cerebro y el curso clínico. Por lo tanto, el nivel de conocimientos varía también notablemente de una enfermedad a otra, como se analizará más adelante.

En este esquema hemos ejemplificado el nivel de datos de que disponemos para

cada etapa en el caso de la esquizofrenia. Como se puede observar, existen niveles en los que se acumulan bastantes datos, mientras que en otros niveles los datos son escasos. Así, disponemos de un buen conocimiento de las características clínicas de la enfermedad, pero no sabemos casi nada de sus bases genéticas o de la relación con el sistema hormonal. El auténtico problema para las neurociencias reside, en nuestra opinión, en los grandes «saltos» que es preciso dar conceptualmente a lo largo de este proceso y que están ejemplificados por las líneas continuas; en efecto, sabemos con cierta precisión el modo en que los neurotransmisores pueden interactuar con algunas hormonas o la relación que existe entre el subtipo de esquizofrenia y el curso clínico de la enfermedad, pero no de qué forma la predisposición genética se concreta en estructuras anatómicas alteradas que, además, no visualizamos bien (¿un trastorno en la migración celular?) (primera barrera). Desconocemos cómo actúan los procesos bioquímicos y eléctricos, la fisiología cerebral, para transformarse en memoria, lenguaje, capacidad de razonar, es decir, el modo en que el cerebro se convierte en mente (¿la mente es una propiedad emergente o es el producto directo del cerebro funcionando?) (segunda barrera). Finalmente, somos básicamente ignorantes acerca de la transformación de los procesos mentales normales en psicopatológicos (¿es el delirio una mera alteración bioquímica de la dopamina?) (tercera barrera). Estos son nuestros obstáculos en este momento.

ESCALERA DE LA ADVERSIDAD

Los acontecimientos más importantes en los últimos 50 años en el campo de la enfermedad mental pueden resumirse en cuatro: irrupción de la psicofarmacología como procedimiento útil en el tratamiento

de la misma, desaparición del hospital mental como institución total (manicomio) y su sustitución por abordajes comunitarios, adopción unánime de un único sistema de clasificación (DSM e ICD) y aumento significativo de la investigación en este campo, especialmente desde las neurociencias.

Este último aspecto es muy importante, ya que significa la dedicación de una gran cantidad de esfuerzo en personas y dinero hacia la comprensión y el abordaje de las enfermedades mentales. Es cierto que esta dedicación no siempre es «desinteresada», ya que muy frecuentemente está mediatizada por los intereses de la industria farmacológica y no de la población⁴, y olvida con igual frecuencia los aspectos psicosociales de la enfermedad. No obstante, ello no le resta ningún mérito, especialmente si se realiza desde la perspectiva de las neurociencias, en la que, como ya hemos dicho, las aplicaciones son actualmente escasas en este campo.

Sin embargo, no todos los trastornos mentales reciben igual dedicación. Se podría decir que atraen más o menos atención según un cierto criterio de gravedad. Como el nivel de conocimientos que almacenamos sobre un trastorno tiene que ver con la intensidad en su investigación, se establece así una especie de escalera en que los

primeros puestos están ocupados por las enfermedades que suscitan mayor interés en neurociencias y acaparan la mayoría de los artículos en las revistas especializadas. Lo curioso es que el patrón de investigación (obtención de neuroimágenes, exploración neuropsicológica, búsqueda de la relación de estas con la clínica, etc.) se va extendiendo hacia el resto de patologías con un mismo patrón.

En el **cuadro 14.2** se puede observar esta escalera, en la que, desde la perspectiva de las neurociencias, los niveles superiores lo ocupan las psicopatologías sobre las que tenemos más información y a las que se dedica mayor investigación. Casi la mitad de los proyectos de investigación se centran en la esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo (trastorno bipolar y depresión mayor) recogen una cuarta parte de los mismos y el resto de las patologías se reparten el cuarto restante.

La tabla se puede leer también como la expresión del peso que se otorga al factor organicista en la etiología del trastorno. Así, hoy en día concebimos la esquizofrenia y el trastorno bipolar como expresión básicamente de un trastorno en el cerebro, mientras que sospechamos que los factores psicosociales son capitales en los trastornos de ansiedad, dentro del contexto de la multicausalidad de todos ellos.

Cuadro 14.2 Ordenación de las psicopatologías según la intensidad en el esfuerzo en investigación en neurociencias

- Esquizofrenia
- Trastorno bipolar
- Depresiones mayores
- Trastorno obsesivo-compulsivo
- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
- Reacciones postraumáticas (trastorno por estrés postraumático)
- Psicopatías y sus ramificaciones (parafilias)
- Fenómenos disociativos
- Otros trastornos de ansiedad (fobias, fobia social, trastorno por ansiedad generalizada)

LA ESQUIZOFRENIA COMO PARADIGMA

La esquizofrenia se ha constituido en el paradigma de la nueva concepción de las enfermedades mentales como dolencias cerebrales, y absorbe una cantidad importante de los recursos y la literatura que a ellas se dedican. En este sentido, resulta revelador el proceso histórico de esta enfermedad, porque ilustra en gran medida el camino que pueden seguir las otras.

Probablemente presente desde la misma historia de la humanidad, la esquizofrenia fue descrita en el siglo XIX con la denominación de «demencia precoz» por Kraepelin. Este médico, padre de la psiquiatría moderna, sistematizó e integró varios cuadros clínicos descritos por otros médicos con anterioridad y en los que creyó observar un sustrato común. Con su denominación, quiso remarcar la importancia que adquirirían las funciones cognitivas/cerebrales en su posible génesis. Sin embargo, acabó por imponerse el nombre de «esquizofrenia» que le dio Bleuler, para destacar los aspectos de alejamiento de la realidad que presentan los enfermos.

Durante un siglo, la atención se centró en la descripción y sistematización de su clínica (síntomas, subtipos, curso, etc.), sin prestar demasiada importancia a su etiología ni siquiera para el psicoanálisis, que siempre la vio como algo farragoso y difícil de conceptualizar desde su modelo y prefirió hablar de psicosis en general. Durante el periodo 1960-1980 se dio gran importancia a los aspectos sociales, familiares, etc. implicados en la enfermedad, hasta el punto de que la corriente antipsiquiátrica vio en ella la expresión de huida individual ante una sociedad básicamente alienadora^{5,6}. Desde entonces se han multiplicado de forma exponencial los recursos dedicados a su investigación, principalmente desde la perspectiva organicista, hasta la situación

actual, en que constituye la enfermedad mental príncipes en cuanto a la dedicación que se le presta.

Hoy se considera básicamente una enfermedad multicausal, en la que los aspectos cerebrales juegan el papel más importante. En nuestra opinión, puede definirse como una enfermedad del cerebro, una encefalopatía de origen aún desconocido. No obstante, en su caso, más que en otros tipos de enfermedades, los aspectos familiares, microsociales e incluso macrosociales, como las expectativas y creencias sobre la enfermedad mental, desempeñan también una función importante.

Si aplicamos el modelo general de la neurociencias aplicadas a las enfermedades mentales, nos encontraríamos con tres grandes grupos de investigaciones que realizan aportaciones a la comprensión cerebral de la esquizofrenia.

Aportaciones desde las técnicas de neuroimagen y neurofisiológicas

Uno de los aspectos más sobresalientes de la investigación en medicina y en neurociencias es el gran avance en las últimas décadas en tecnología con aplicaciones en la investigación y la clínica. En la esquizofrenia, ello se concreta en la aplicación de técnicas histológicas y bioquímicas especialmente relacionadas con las de neuroimagen y neurofisiológicas. Los hallazgos, todavía demasiado indefinidos y difusos, constituyen un avance con respecto a la concepción de esta enfermedad hace solo 25 años.

Ahora sabemos que, probablemente, en el SNC de los enfermos de esquizofrenia hay un menor número de neuronas, que son de menor tamaño y que, especialmente, tal vez mantengan una conectividad menor y/o aberrante en algún sentido en comparación con las personas que no padecen la enfermedad. Los estudios de neuroimagen

detectan sistemáticamente dilatación ventricular (III ventrículo) y algunas alteraciones no muy específicas en la simetría hemisférica cerebral. Todo ello se interpreta como indicador de pérdida neuronal. Finalmente, los estudios de función cerebral describen un patrón de hipoactividad y/o hipoperfusión o circulación sanguínea más baja de lo normal en los lóbulos frontales y en el córtex frontal anterior, así como hiperperfusión o incremento de la circulación sanguínea en el cerebelo, el tronco del encéfalo y el tálamo de los pacientes, en lo que parece un modelo mixto de hipoactividad frontal relacionada con síntomas negativos, e hiperactividad subcortical y posterior asociada a la presencia de síntomas positivos y motores.

Aportaciones desde el cognitivismo como procesamiento de la información

Los modelos cognitivos que entienden el cerebro como un gran ordenador, el mejor de todos ellos, ya que es el padre de los mismos, conciben la actividad mental básicamente como un protocolo de procesamiento de la información que llega al cerebro y que este utiliza para responder a las exigencias del ambiente, adaptarse al mismo y modificarlo en su beneficio. Este modelo está interesado básicamente en el estudio de las funciones mentales afectadas, el tipo de proceso implicado/alterado y la fase del proceso afectado/alterado.

En cuanto al primer aspecto, existe una alta coincidencia en que en la esquizofrenia se evidencia una alteración en la atención, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas como base primordial, lo que es convalidado por los estudios en neuropsicología, como veremos. Con respecto al tipo de proceso alterado, el problema que presenta este modelo es que los hallazgos de laboratorio en las diferentes funciones

se acumulan y superponen, y es difícil darles un sentido global. Así, en el tiempo de reacción se observa el efecto entrecruzamiento⁷. En la percepción se obtiene un déficit de la organización perceptiva, con predominio de las respuestas fragmentarias sobre las respuestas globales. Las alteraciones en la atención y la memoria son extensas y ampliamente demostradas. Entre las primeras destaca que los enfermos esquizofrénicos son especialmente sensibles a la distracción, posiblemente por sobreinclusión⁸. Además, presentan alteraciones en la capacidad selectiva, en la atención sostenida, una inadecuada política de asignación de recursos atencionales⁹ y un déficit en el procesamiento de control en cuanto al ensanchamiento o restricción de la atención, al igual que en trastornos en el almacén sensorial^{10,11}. Finalmente, en lo referente a la memoria, se ha descrito déficit en el proceso de transferencia desde el primer registro al almacén de corto plazo y un bajo rendimiento en la memoria a largo plazo, especialmente si la tarea requiere la extracción de contenidos semánticos. En relación con el lenguaje, se describe un déficit semántico y pragmático de los discursos, pero sin alteración en los procesos de codificación estrictamente lingüísticos (fonológicos y morfológicos).

Los diferentes trabajos encuentran también una alteración en el equilibrio entre el procesamiento mental de tipo automático, que básicamente se mantiene intacto, y el controlado, que parece deficitario, lo que puede estar en la base de algunas alteraciones típicas, como las alucinaciones. Por último, en cuanto respecta a la tercera cuestión, al parecer las alteraciones se pueden observar en cualquier fase de los procesos mentales, ya sean las iniciales de filtro atencional, las intermedias de codificación y almacenamiento de la información, o las finales de elaboración conceptual y función ejecutiva.

Aportaciones desde la neuropsicología

La neuropsicología es, quizá, entre las disciplinas de las neurociencias, la que más ha contribuido al conocimiento de la estructura cognitiva de la esquizofrenia. Desde su perspectiva, la enfermedad se concibe como un cuadro deficitario en el rendimiento en las funciones cognitivas, que, lógicamente, impide una correcta adaptación y respuesta al medio. Este es básicamente un modelo de rendimiento, lo que implica que está interesado tanto en el estudio de las funciones implicadas como en la tasa de rendimiento de las mismas.

Al contrario que en los otros dos modelos expuestos hasta el momento, esta visión propone que los hallazgos conducen a posibles aplicaciones clínicas con relevancia para la terapéutica y el curso de

la enfermedad. En concreto, la elaboración de programas de rehabilitación cognitiva que abordan la posible recuperación y/o mejora de las funciones cognitivas supone ayuda en la capacidad de integración social de los enfermos y en su mejoría clínica general. Estos programas se aplican por separado o en el conjunto de programas más integrales, que se consideran, hoy en día, imprescindibles en el abordaje de la esquizofrenia, especialmente crónica.

La configuración de las funciones implicadas se resume en el **cuadro 14.3**. Como se puede observar, estas funciones coinciden plenamente con los hallazgos comentados, hasta el punto de que se puede decir que el síndrome cognitivo básico de alteración en la esquizofrenia lo forman alteraciones en la atención, especialmente sostenida, en la memoria de trabajo y en las

www.medilibros.com

Cuadro 14.3 Patrón de alteración de las funciones superiores en la esquizofrenia

Patrón primario. Alteración por déficit siempre presente en algún grado

- Funciones atencionales
 - Atención sostenida
- Funciones de memoria
 - Memoria verbal
 - Memoria de trabajo
 - Memoria a corto plazo
- Funciones ejecutivas
 - Funciones ejecutivas clásicas
 - Pensamiento abstracto
 - Comprensión compleja
 - Manejo de la información

Patrón secundario. Alteración por déficit que se añade al primario en algunos casos crónicos con mayor gravedad

- Funciones práxicas
 - Praxias constructivas
- Funciones visuoespaciales
 - Reconocimiento de caras/estados de ánimo
 - Discriminación visuoespacial
- Funciones visuomanuales
 - Complejas

Patrón genérico de funcionamiento cognitivo

- Sin afectaciones afásicas, apráxicas, gnósticas
- En cada función cognitiva se mantienen intactas las tareas más sencillas; las más complejas están afectadas
- Patrón general de lentificación cognitiva

funciones ejecutivas, en lo que se ha denominado «síndrome disejecutivo en la esquizofrenia». Secundariamente se encuentran alteraciones en las tareas más complejas de otras funciones, como las visuomanuales o el reconocimiento de caras y afectados, y siempre se evidencia una lentificación general de la cognición.

Modelos explicativos

Se ha discutido ampliamente el tipo de síndrome neuropsicológico cerebral al que se asemeja este patrón, aunque sea por analogía. Parece claro que no se corresponde con el característico de las demencias degenerativas primarias, de tipo enfermedad de Alzheimer, que presentan un déficit neuropsicológico mucho más severo en cuanto a la gravedad y al número de las funciones implicadas. Durante un tiempo se pensó que se asemejaba al propio de las demencias subcorticales, como el presente en la enfermedad de Parkinson, pero pronto quedó claro que las diferencias entre ellos superan a las analogías. Existe un cierto consenso acerca de que el conjunto de datos conduce a lo que parece un patrón de disfunción frontal, o más específicamente de disfunción frontobasal, ya que las afectaciones parecen corresponderse no solo con funciones altas de integración con localización en los lóbulos frontales, sino también con alteraciones en las vías que conectan dichas zonas prefrontales con núcleos subcorticales. Finalmente, se ha propuesto la expresión alteración en el sistema frontosubcorticocerebeloso para denominar a una hipotética alteración que recorrería las vías nerviosas en sentido longitudinal, y que, por lo tanto, constituiría una afectación general más que focal, de integración de funciones superiores más que específicas.

No se conoce la causa de la esquizofrenia, y tampoco se conocen las bases

cerebrales demostradas más allá de los datos apuntados en las líneas anteriores y que continúan siendo altamente hipotéticos. Algunos autores propugnan una alteración en un procesador central cerebral para el que no tenemos más que la denominación, ya que no podemos proponer mecanismos y vías cerebrales específicas para el mismo. Un grupo de teorías interesantes propugna una afectación básica en la capacidad de mentalización y en las teorías de la mente, por lo tanto, en la capacidad de representar de forma correcta los propios estados mentales y los de los demás. Tal vez la teoría más interesante que se ha propuesto en las últimas dos décadas sea la teoría del neurodesarrollo. Esta propugnaría una alteración estructural sutil, tan sutil que hasta ahora no la hemos descubierto, en la formación del neuroeje durante la etapa embrionaria del futuro enfermo, posiblemente propiciada por algún tipo de factor genético, que tendría como consecuencia un sistema nervioso central vulnerable y muy sensible a los ataques, tanto de tipo biológico como posibles problemas durante el parto y/o procesos víricos en la madre, como estresores psicosociales.

Este SNC tendría dificultades crecientes para responder a las progresivas demandas del ambiente, al principio tan simples como prenderse del pezón de la madre y succionar o mantener la cabeza erguida, pero que alcanzarán una gran complejidad conforme el niño crezca (caminar, hablar, detectar emociones en sí mismo y los demás, socialización, pensamiento abstracto, etc.). Este organismo vulnerable puede quebrar ante la primera exigencia seria, la comunicación con sus semejantes, y se presentaría entonces el autismo de los 18 meses; también tener dificultades durante la infancia y presentarse como un niño «extraño», «alejado», y quebrar durante el final de la adolescencia y el principio de

la juventud, cuando se produce la última reorganización del SNC y el ambiente es más exigente con el sujeto (estudios, primeras experiencias emocionales de pareja, trabajo, etc.), con lo que se manifestaría la esquizofrenia, de típica aparición en esta edad, o bien en la edad adulta, con posible caso de esquizofrenia de aparición tardía. Todo ello sucede entre factores desfavorecedores, como el estrés o una mala expresión de las emociones en la familia, o bien protectores, como la ausencia de estrés o una buena protección emocional familiar. En cualquier caso, se trata de un modelo que, aunque acumula de forma creciente muchos datos en su favor, aún no está confirmado.

LAS OTRAS PSICOPATOLOGÍAS

Un esquema parecido al desarrollado para la esquizofrenia se puede establecer para cada una de las demás psicopatologías, siguiendo las reglas que hemos mencionado antes. En primer lugar, la intensidad de los esfuerzos investigadores decrece progresivamente en función de la psicopatología y, por lo tanto, de su gravedad, disfuncionalidad y frecuencia. Además, en cada psicopatología se acumulan los datos recogidos sobre la base de la neuroimagen (anatómicos y fisiológicos funcionales) y los derivados de la exploración neuropsicológica, y, así, de rendimiento cognitivo. Finalmente, aunque se realizan analogías interesantes, en ninguna psicopatología existe hoy una firmeza y una consistencia de datos tales que permitan formular una hipótesis robusta de daño cerebral específico. Ello nos sitúa en un marco de coexistencia de varias hipótesis débiles para cada psicopatología.

No es este el lugar, dado el propósito introductorio del capítulo, en el que se deban analizar los datos y las hipótesis

para cada psicopatología. Se recomienda al lector interesado la búsqueda y lectura de los resultados de las exploraciones neuropsicológicas y de rendimiento cognitivo realizadas a enfermos con trastornos bipolar y con depresión mayor, y sus consecuencias en la generación de hipótesis de la implicación de áreas y vías cerebrales en las alteraciones de los estados de ánimo, especialmente de nuevo los lóbulos frontales, el córtex orbitofrontal y sus conexiones con el sistema límbico y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, así como la posibilidad de que el estrés y los cambios ambientales produzcan cambios cerebrales relacionados con la variación del estado del ánimo y los pensamientos.

El trastorno obsesivo-compulsivo está considerado un buen banco de pruebas para la revalidación de las hipótesis cerebrales de la enfermedad mental, muy centradas de nuevo en los lóbulos prefrontales y en un tipo peculiar de procesamiento cognitivo de la información que proviene del ambiente, así como de fallos extremadamente sutiles en funciones como la memoria inmediata y las funciones ejecutivas de inhibición del comportamiento. En este sentido, son extraordinariamente interesantes las investigaciones sobre las bases cerebrales del trastorno por estrés postraumático. Esta situación es la más pura en la que observar el modo en que la exposición a un acontecimiento externo al propio SNC desencadena una serie de cambios importantes y disfuncionales en la mente y el comportamiento de los seres humanos (experiencias de reexperimentación, conductas de evitación, activación de síntomas ansiosos de origen en el SNC, etc.) como consecuencia de presumibles cambios cerebrales. Dicho de otra forma, nos ofrece la oportunidad de estudiar la línea de interacción cerebro (mente)-ambiente, en el sentido inverso ambiente-cerebro (mente), en lo

que epistemológicamente puede constituir una de las vías de demostración más sólidas de esta interacción.

Finalmente, si bien la literatura es cuantitativamente menor, no por ello son menos interesantes las investigaciones desde la perspectiva de la neurociencia sobre fenómenos psicopatológicos como la disociación, la psicopatía, las parafilias o los trastornos por angustia (crisis de angustia), fobias sociales y otros trastornos de personalidad.

Tal como hemos comentado, la repercusión de la investigación de las neurociencias en el tratamiento de las enfermedades mentales es escasa más allá de la psicofarmacología, que abarca el 90% del arsenal terapéutico en este campo. No obstante, se hace necesario mencionar otras tres técnicas existentes hoy. Tanto la terapia electroconvulsiva, los denostados electroshocks, como la psicocirugía o la neurocirugía tienen una prescripción muy limitada en salud mental y prácticamente quedan relegadas a cuadros psicóticos, depresiones graves y trastornos obsesivo-compulsivos con graves disfunciones en la vida diaria y/o el nivel de sufrimiento, y cuando haya fracasado todo el instrumental psicofarmacológico y psicoterapéutico disponible. Por otro lado, se están probando nuevas técnicas electrofisiológicas no invasivas, como la estimulación magnética transcraneal, en el tratamiento de la depresión y la terapia lumínica también indicada en las depresiones estacionales. Aunque la estimulación eléctrica comienza

a usarse con cierta regularidad en algunas enfermedades neurológicas, no existe base para su aplicación en trastornos mentales.

CONCLUSIÓN

A pesar del gran avance que el modelo general de las neurociencias ha supuesto en la comprensión de la enfermedad mental, los hallazgos en este campo son menores y poco estructurados en comparación con otras áreas, como los trastornos neurológicos. Dentro de este modelo, las técnicas neuropsicológicas han revelado ser muy potentes para conocer los rendimientos cognitivos de las personas que padecen enfermedades mentales, aunque parece que un buen conocimiento de la etiopatogenia de las mismas provendrá de los avances en neuroimagen, donde los hallazgos son, en la actualidad, poco estructurados y de difícil integración. Así mismo, las implicaciones en la terapéutica también parecen limitadas.

Muy frecuentemente se comenta que las estrellas y el cerebro constituyen las últimas fronteras para el ser humano. Dentro del cerebro, las enfermedades mentales constituyen la frontera de la frontera, el límite más alejado. Por ello, los profesionales, investigadores y/o clínicos, que estamos vinculados a ella de alguna forma misteriosa, nos sentimos frecuentemente invadidos por un sentimiento ambivalente de desánimo ante la parquedad y la lentitud de los resultados, y el desafío y la belleza de lo desconocido. Así es la naturaleza humana.

Caso clínico 14.1 Evaluación exploratoria en paciente con trastorno depresivo crónico

Se le ha realizado exploración neuropsicológica por indicación del Dr. S. a T. M., de 67 años de edad, con la finalidad de explorar las funciones cognitivas para descartar posible proceso de deterioro de las mismas. A la paciente, además de la exploración clínica, se le ha aplicado la *batería neuropsicológica Barcelona*, la *prueba de reproducción a la copia y de memoria de la figura de Rey* y el *test de atención de Stroop*.

Exploración clínica neuropsicológica

Paciente de 67 años de edad, diestra, con baja escolaridad, sin antecedentes familiares y personales médicos de interés. En tratamiento psiquiátrico por trastorno depresivo desde hace más de 30 años, que se agudizó cuando hace 6 años murió su hija menor. Actualmente en tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico de apoyo. Los familiares plantean que desde hace 6 meses han observado en ella una progresiva actitud de indiferencia, apatía, pérdida de interés y de impulso, acompañadas de lapsus de memoria que hasta el momento no se han traducido en alteración de la funcionalidad diaria.

En la exploración clínica, la paciente se muestra algo molesta con estas preocupaciones de sus familiares y niega la presencia de cualquier patología, especialmente la relativa a pérdida de funciones superiores. Identifica su estado mental y personal como el habitual, y solo reconoce una ligera pérdida de impulso y una cierta apatía, aunque tiene tendencia a restarle importancia y no lo relaciona con nada concreto, excepto la propia evolución de la edad.

No se han presentado episodios de desorientación, excepto algunas

confusiones en el día de la semana, y hasta hace poco tiempo conducía su automóvil, aunque ahora no lo hace porque «se me hace pesado». No se evidencian dificultades en el manejo de dinero ni en el uso de la ropa y la comida, su nivel de adaptación al funcionamiento diario no parece alterado y en la exploración clínica tampoco se evidencian alteraciones de la memoria a corto plazo ni de la de largo plazo, aunque da la sensación de que la paciente ha aumentado el uso de estrategias para compensar los posibles problemas de memoria, como uso de notas escritas, etc.

Desde el punto de vista clínico, lo más llamativo es una cierta expresión de tristeza con apagamiento del impulso vital y actitud de negación de la posible sintomatología cognitiva.

Exploración neuropsicológica

Batería neuropsicológica

PIEN-Barcelona

Orientación: sin alteración en persona, espacio y tiempo.

Lenguaje oral: fluente y con buen contenido informativo. No existe alteración en la denominación y repetición. Ligera alteración en la comprensión de elementos complejos.

Lenguaje leído y escrito: no se observan alteraciones.

Praxias: no presentan alteración.

Atención y control mental: no se evidencia déficit.

Memoria: no se evidencian resultados deficitarios ni en la memoria verbal de fijación y a corto término tanto espontánea como con ayuda, si bien es cierto que en la memoria a corto término se observa una

caída de resultados que se interpreta como la presencia de mayor dificultad para evocar la información que para memorizarla. La memoria visual (de reproducción y evocación) se mantiene conservada.

Cálculo: rendimientos mínimos en la capacidad de cálculo y deficitarios en problemas aritméticos (dificultades de comprensión).

Funciones ejecutivas: las capacidades de comprensión (semejanzas-abstracción y comprensión-abstracción) se presentan conservadas.

Figura de Rey

Copia

Tipo: normal, el que le corresponde.

Puntuación: rendimiento normal. Sin alteraciones visuoespaciales y visuomanuales.

Memoria

Tipo: normal, aunque minoritario a su edad.

Puntuación: rendimiento deficitario. Posible alteración de memoria.

Test de Stroop

Rendimientos normales para su edad.

Conclusión

Los datos provenientes de la exploración clínica y de la psicométrica no avalan la presencia actual de un proceso

de deterioro progresivo de funciones superiores, ya que los rendimientos alcanzados en las diversas pruebas se sitúan, en general, en la normalidad, y no hay evidencia de pérdida funcional. No obstante, hay que resaltar que se han encontrado resultados deficitarios en una prueba de memoria visual en la recuperación de la información, y rendimientos bajos, aunque no deficitarios, en otra prueba de memoria verbal, también en la recuperación y en la comprensión compleja. A ello hay que añadir la actitud negadora de la paciente de dichos problemas. Aunque no constituye, por sí mismo, un criterio de deterioro, se realizan las siguientes recomendaciones.

- Realizar un seguimiento clínico de estos aspectos con nueva exploración neuropsicológica dentro de 5 meses.
- Proceder a una valoración de la influencia de los aspectos emocionales sobre dichas dificultades, ya que la configuración neuropsicológica de las mismas puede indicar la influencia de factores relacionados con el estado del ánimo (depresión) sobre los procesos cognitivos.
- Valorar el inicio de una posible medicación con facilitadores de las funciones cognitivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander FC. Historia de la Psiquiatría. Barcelona: Espasa; 1970.
2. Johnstone EC, Crow TJ, Frith ED, Stevens M, Kreef L, Husband J. The dementia of dementia praecox. Acta Psychiatr Scand 1977; 57(4):305-24.
3. Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán I, Camarena B, Cortés-Penagos C, Herrera-Abarca

- JE, Martínez-Medina P, et al. The role of clinical variables, neuropsychological performance and SLC6A4 and COMT gene polymorphisms on the prediction of early response to fluoxetine in major depressive disorder. J Affect Disord 2010;127(1-3):343-51.
4. Talarn A. Globalización y salud mental. Barcelona: Herder; 2007.
 5. Laing RD. Esquizofrenia y presión social. Barcelona: Tusquets; 1972.

6. Szasz THE. Schizophrenia. The sacred symbol of Psychiatry. New York: Syracuse University Press; 1976.
 7. Rodnick EH, Shakow D. Set in the schizophrenic as measured by a composite reaction time index. *Am J Psychiat* 1940;97:214-25.
 8. Chapman MCA. Disorder of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol* 1961;34:103-16.
 9. Sacuzzo DP, Hirt M, Spencer TJ. *J Abnorm Psychol* 1974;83(5):512-22.
 10. Yoon JH, Rokem AS, Silver MA, Minzenberg MJ, Ursu S, Cameron S. Diminished orientation-specific surround suppression of visual processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35(6):1078-84.
 11. Braff DL. Update on the consortium on the genetics of schizophrenia (COGS). *Biol Psychiatry* 2008;63:236S.
- Jarne A, Talarn A. *Manual de psicopatología clínica*. Barcelona: Paidós; 2000.
- Joseph R. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, Clinical Neuroscience*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
- Kolb B, Whishaw IQ. *An Introduction to Brain and Behavior*. 3rd ed. New York: Worth Publishers; 2010.
- Panksepp J. *Textbook of biological psychiatry*. Hoboken: Wiley-Liss; 2004.
- Rojo E, Tabares R. *Manual Práctico de Cognición de la Esquizofrenia y el Trastorno Bipolar*. Madrid: Ars Medica; 2007.
- Sadock VA, Sadock BJ. *Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría*. 10.ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2008.
- World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization; 1992.
- Yudofsky SC, Hales RE. *Essentials of Neuropsychiatry and Behavioral Neurosciences*. 2nd ed. Washington: The American Psychiatric Press; 2010.

LECTURAS RECOMENDADAS

American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson; 2001.

Neurociencia de las adicciones

Emilio Ambrosio Flores

INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes campos de estudio de las neurociencias es el de las conductas motivadas. Habitualmente, los organismos responden a ciertos estímulos externos o internos mediante la puesta en marcha de una serie de mecanismos fisiológicos que promueven la aparición de conductas dirigidas a objetivos. Entre las más estudiadas de este tipo figuran las conductas que regulan la ingesta de comida y de bebida, la de la reproducción y la parental, que suelen ser desencadenadas por estímulos naturales, así como la de las adicciones, que suelen aparecer en respuesta a estímulos artificiales (drogas de abuso, juegos de azar, videojuegos, etc.). En este caso, esos estímulos pueden denominarse también *reforzantes positivos* o *reforzadores* (según la terminología de las disciplinas que analizan experimentalmente la conducta), cuando su presencia facilita la repetición de una conducta dirigida a objetivos que es favorable para el organismo. Esa facilitación conlleva ciertos cambios en el sistema nervioso central (SNC) que implican el establecimiento de conexiones entre los sistemas neuronales que regulan la percepción del estímulo reforzante positivo y los que ejecutan la respuesta dirigida a objetivos. Por ello, los procesos neurales que hacen

que, en última instancia, aumente la probabilidad de aparición de una conducta favorable de entre las del repertorio de un organismo dado se conocen, en conjunto, por *reforzamiento*.

Tanto los reforzadores naturales como los artificiales parecen incidir en los mismos sistemas neuronales. De este modo, a consecuencia de un uso indebido por parte de los humanos de esos estímulos reforzantes, se produce una alteración en los sistemas que regulan el reforzamiento natural, lo que se traduce en la aparición de comportamientos poco saludables que persisten a pesar de sus consecuencias adversas y, en algunas personas, desembocan en el trastorno conocido como *adicción*. Sabemos mucho más de las adicciones químicas que de las no químicas, porque las primeras suponen un grave problema psicosocial en muchas sociedades modernas. No obstante, las segundas no son menos importantes, especialmente la adicción a los juegos de azar.

Desde el ámbito de la neurociencia de la conducta y, más propiamente, de la farmacología de la conducta (una disciplina que se nutre de conocimientos provenientes de la farmacología y de la psicología del aprendizaje con animales como sujetos experimentales, pero cuyos principios se

aplican también al comportamiento humano), una de las aportaciones fundamentales fue la demostración de que las drogas de abuso funcionan como reforzadores positivos. Así, se comprobó que, en condiciones adecuadas, los animales se autoadministraban la mayoría de las drogas que producen dependencia en los humanos. En estas drogas se incluyen psicoestimulantes, opiáceos, barbitúricos, benzodiacepinas, alcohol, nicotina y disolventes volátiles de abuso. Otras drogas psicoactivas que no crean dependencia en humanos no son autoadministradas por los animales. Una excepción a esta regla es la de los alucinógenos y cannabinoides naturales, no autoadministrados espontáneamente por los animales (si hay una autoadministración previa de otra droga, los cannabinoides sí lo son tras la sustitución de la droga inicial, y también lo son algunos cannabinoides sintéticos).

Es importante destacar también que los efectos reforzantes positivos de las drogas se manifiestan en los animales de laboratorio sin necesidad de producir ninguna disfunción «emocional» a través de modificaciones genéticas o ambientales. Los animales se autoadministran drogas libremente, sin que sea precisa ninguna inducción experimental de tipo «psicopatológico», como la creación de condiciones ambientales adversas o estresantes. Del mismo modo, no es necesaria una historia previa de tolerancia (fenómeno que aparece en un organismo cuando ya no se producen efectos a una dosis de sustancia dada) o de síndrome de abstinencia para la autoadministración de drogas en animales. Estos datos no apoyan una concepción de la drogodependencia en términos de disfunciones psicológicas y/o de la personalidad (suponiendo que existe una cierta personalidad prodrogadicta, aunque aún no ha sido identificada como tal), ni tampoco

la función preponderante de la tolerancia y la necesidad de aliviar la sintomatología del síndrome de abstinencia como los factores esenciales en el mantenimiento de la drogadicción. La adquisición de tolerancia obligaría a incrementar la dosis de droga, lo que, a su vez, acentuaría el síndrome de abstinencia. No obstante, es preciso hacer notar que no todas las drogas producen síndrome de abstinencia, y que, a veces, incluso las que lo inducen se toman de forma tan poco continuada y en dosis tan pequeñas que es improbable la aparición de este síndrome. Además, es conocido que en algunas drogas, como el alcohol, los sujetos (ya sean animales o humanos) caen en periodos voluntarios de abstinencia, aunque tengan la droga disponible todo el tiempo. Por ello, en contraste con el enfoque farmacológico tradicional de que la adicción a drogas está determinada por los fenómenos de tolerancia y síndrome de abstinencia (que, como hemos dicho, solo pueden aplicarse a algunas sustancias y en circunstancias particulares), hoy se resalta la importancia de la conducta de búsqueda y posterior autoadministración de drogas como el factor común a todo tipo de drogodependencia.

Es preciso decir también que los estímulos ambientales parecen asociarse con las citadas propiedades de las drogas mediante procesos de condicionamiento clásico (o pavloviano). Diversos estudios han demostrado que la asociación de estímulos que eran previamente neutros con los efectos de drogas psicoactivas hace que esos estímulos adquieran propiedades como reforzadores secundarios. Así, en muchas personas, la función de los estímulos condicionados es muy destacada. Hay miles de estímulos que pueden ser asociados con los efectos de las drogas. Entre ellos están olores, sonidos y sensaciones que aparecen durante el consumo

de la droga y que predicen los efectos de la misma. Los estímulos condicionados son capaces, por sí mismos, de producir la sintomatología del síndrome de abstinencia o de los efectos placenteros. Esta capacidad de los estímulos condicionados varía con cada persona y cada tipo de droga. Tal es la fuerza de los estímulos condicionados que, a medida que progresa la dependencia, las personas estrechan su repertorio conductual y tienden a hacer las cosas de una manera estereotipada, siempre de la misma forma y con la misma gente, curiosamente igual que los pacientes con trastornos obsesivo-compulsivos.

Por otro lado, la complejidad de las respuestas condicionadas de las personas adictas es un factor muy importante para el mantenimiento y las recaídas en la drogadicción. En relación con las recaídas, está claro que hoy en día no hay problema en desintoxicar y recuperar físicamente a un paciente, cualquiera que sea su adicción. Sin embargo, a menudo, el porcentaje de recaídas es, lamentablemente, muy alto. Se piensa que este fracaso en el mantenimiento de una abstinencia duradera es debido a los cambios cerebrales que han podido producirse en la persona y a la influencia poderosa de los muchos estímulos condicionados a los efectos positivos de las drogas. Así, por ejemplo, en los fumadores, la textura del cigarro, el sabor y el humo ejercen poderosos efectos reforzantes condicionados sobre el consumo de tabaco, posiblemente por los miles de emparejamientos previos entre esos estímulos y el estímulo incondicionado primario, la nicotina.

Por último, es preciso también señalar que los estímulos ambientales condicionados parecen estar también implicados en el desarrollo de la tolerancia y sensibilización (fenómeno de potenciación del efecto de una droga, que suele aparecer

cuando un sujeto recibe pequeñas dosis de esa sustancia en días alternos durante un cierto periodo de tiempo) a los efectos de varias drogas (como opiáceos, alcohol, anfetamina y cocaína). En muchos estudios se ha demostrado que la tolerancia y la sensibilización pueden ser específicas para cada situación. Es decir, aparecen en mayor grado cuando la droga es administrada siempre en el mismo entorno.

El conocimiento actual de muchas de las propiedades de las drogas de abuso se ha debido, en gran parte, al desarrollo de modelos animales adecuados capaces de reproducir en el laboratorio los componentes esenciales de la drogadicción humana. Los modelos más importantes son: autoestimulación eléctrica intracranial, autoadministración intravenosa de drogas y condicionamiento de la preferencia por un lugar. Con el empleo de estos modelos animales se ha investigado mucho sobre los posibles mecanismos neurobiológicos que están operando en sus efectos reforzantes positivos, ya sea ante estímulos naturales o artificiales. En las páginas que siguen trataremos de exponer resumidamente lo que conocemos de algunos aspectos considerados importantes en la adicción a drogas.

BASES NEUROBIOLÓGICAS DEL ABUSO DE DROGAS

Sistema mesocorticolímbico dopaminérgico

La aplicación de diversos procedimientos neurobiológicos, como los de lesiones electrolíticas, administración intracerebral de sustancias, marcado de receptores de neurotransmisores, microdiálisis, medidas del metabolismo cerebral, etc., en los modelos animales ha demostrado la participación de determinadas regiones cerebrales como correlatos neuronales de conductas adictivas.

Así, hoy se admite que un sustrato neural básico que mantiene conductas adictivas radica en el *sistema mesocorticolímbico dopaminérgico*. Se llama así a un conjunto de conexiones entre estructuras cerebrales pertenecientes al cerebro medio, que harían de estación de salida (área tegmental ventral, sustancia negra, etc.), y al cerebro anterior (cuerpo estriado, amígdala, tálamo, hipocampo, cortezas prefrontal y cingulada, etc.), que serían la diana. Este sistema de conexiones neuronales parece regular las sensaciones placenteras inducidas por reforzadores naturales y artificiales y, comúnmente, también se llama sistema o circuito cerebral de la recompensa o del reforzamiento¹ (fig. 15.1).

Uno de los neurotransmisores más importantes en este circuito es la dopamina. Se piensa que la función principal de ese neurotransmisor en ese circuito es avisar de que se va a producir una sensación placentera si se desarrolla una conducta determinada. Si al realizar un comportamiento determinado el sujeto encuentra

que la sensación es positiva, se incrementa la probabilidad de que se repita la conducta que produce placer y, de este modo, ese comportamiento se va haciendo habitual en el repertorio del individuo. Datos provenientes de diversas investigaciones con animales sugieren que, probablemente, en las primeras exposiciones a la mayoría de las drogas se produce un incremento de la liberación de dopamina. Con el consumo crónico, sin embargo, esa liberación es mucho menor o no se produce.

Los mecanismos últimos por los que la dopamina participa en las acciones reforzadoras de las drogas aún no se conocen bien y han resultado ser más complejos de lo que en un principio parecía, porque se lleva muchos años trabajando en ellos. No obstante, un hecho ya contrastado en la literatura científica es que el consumo crónico de drogas produce una reducción de los receptores dopaminérgicos del subtipo D2. Dado el hecho de que la dopamina nos permite conocer con anticipación que se puede producir una sensación positiva

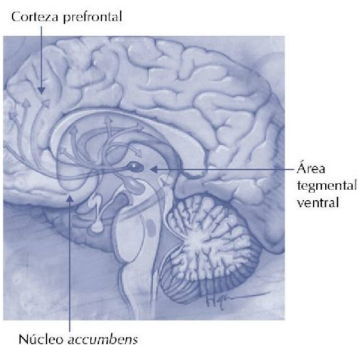


FIGURA 15.1 Dibujo de un corte sagital cerebral en el que se señalan las principales áreas cerebrales que parecen estar especialmente implicadas en la dependencia de drogas. De los dos circuitos indicados en el dibujo, en el oscuro se señalan tres regiones: el área tegmental ventral, el núcleo *accumbens* y la corteza prefrontal, que configuran lo esencial del sistema mesocorticolímbico dopaminérgico.

si se hace una conducta, se piensa que este neurotransmisor está relacionado con la aparición del «deseo» de consumir, mientras que la reducción de los receptores del subtipo D2 contribuye, posiblemente, al mantenimiento de la conducta adictiva, porque el consumo crónico genera una disfunción de la comunicación neuronal dopaminérgica que se amplía progresivamente y, aunque el sujeto repita una y otra vez esa conducta para tratar de alcanzar las mismas sensaciones placenteras que tenía cuando se iniciaba en el consumo, ya no es posible obtenerlas.

Aunque las drogas de abuso sean químicamente diferentes, por lo común afectan al neurotransmisor dopamina de un modo u otro, porque, en general, los neurotransmisores se modulan entre sí. A modo de ejemplo, los psicoestimulantes favorecen directamente la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* a través de proyecciones enviadas desde el área tegmental ventral. Por su parte, los opiáceos actúan sobre receptores opioides del subtipo *mu*, inhibiendo las interneuronas gabaérgicas del área tegmental ventral, lo que se traduce en una estimulación de las neuronas dopaminérgicas de esta área que se proyectan al núcleo *accumbens*. En el caso del alcohol, no se conocen receptores específicos para esta droga, pero sus efectos se ejercen a través de la interacción con diferentes sistemas de neurotransmisores, entre los que destacan, además del dopaminérgico, el del GABA, glutamato y opioides. Así sucede igualmente con la nicotina, cuyos efectos, además de por los receptores nicotínicos de la acetilcolina, parecen estar regulados por varios sistemas de neurotransmisores, entre los que se incluyen la dopamina, la serotonina y los opioides, así como el sistema neuroendocrino, principalmente a través de la liberación de adrenalina y cortisol al torrente circulatorio. En lo que se refiere

a los cannabinoides, se piensa que sus acciones reforzadoras positivas se ejercen primariamente sobre los receptores CB1 del área tegmental ventral, los ganglios basales, el hipocampo, la corteza y el cerebelo; también son conocidas las conexiones anatómicas y funcionales del sistema cannabinoide endógeno con el sistema opioide y con el dopaminérgico, principalmente. Por último, las drogas de síntesis promueven, así mismo, la liberación de dopamina, además de serotonina, en el núcleo *accumbens* y otras estructuras desde terminales nerviosos que provienen del área tegmental ventral. En lo que respecta a reforzadores naturales, como la comida y el sexo, es posible que sus acciones reforzantes requieran también el núcleo *accumbens* y la dopamina; en ratas macho se ha descrito que los niveles extracelulares de este neurotransmisor aumentan en esa región cerebral en tareas de condicionamiento operante con comida y durante la cópula.

Es preciso indicar, finalmente, que el consumo crónico de drogas puede producir neuroadaptaciones a largo plazo en el circuito cerebral del reforzamiento, lo que puede explicar que la búsqueda de esas sustancias y el deseo de consumirlas sigan persistiendo transcurrido un periodo de tiempo largo. Algunos de los cambios neuroadaptativos que de manera más consistente aparecen en los estudios preclínicos son, a modo de ejemplo, y empezando por los psicoestimulantes, que la retirada de estas drogas va asociada a una disminución de las transmisiones de dopamina y serotonina en el núcleo *accumbens*, así como a una elevación de la transmisión del neuropéptido CRF (*corticotropin releasing factor*) en la amígdala. En lo que se refiere a los opiáceos, la ausencia de la droga conlleva una disminución de la transmisión opioide en el núcleo *accumbens* y en la amígdala, pero un aumento de la transmisión noradrenérgica en el *locus caeruleus* y del CRF en la

amígdala. En cuanto al alcohol, se sabe que la retirada de esta droga provoca cambios en los sistemas gabaérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos y glutamatérgicos. En relación con la nicotina, es conocido que la dependencia de esta droga conlleva un aumento de los niveles de receptores muscarínicos de la acetilcolina, que, paradójicamente, están desensibilizados. Por último, en humanos, los estudios de neuroimagen muestran que el consumo crónico de drogas produce una disminución de la transmisión dopaminérgica, que es relativamente duradera en el tiempo y que está asociada a una reducción de la actividad metabólica en regiones cerebrales del lóbulo frontal².

Sistemas neuroendocrino e inmune

El consumo de drogas también afecta a los sistemas neuroendocrino e inmune, además de al nervioso. Está cada día más admitido, por otro lado, que esos tres sistemas están funcionalmente muy relacionados y que, en realidad, constituyen un único sistema que, de manera integrada, coordina todas las respuestas que el organismo precisa a fin de atender las diversas situaciones que se le pueden presentar en el devenir diario. Una de ellas es el estrés, que, a través de su afectación de eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y del sistema nervioso autónomo, induce cambios en el sistema inmunitario, como, por ejemplo, inmunosupresión.

Las drogas, en general, afectan por sí mismas a ambos sistemas y, con frecuencia, el mantenimiento de su consumo crónico conlleva también estrés, resultando en mayores efectos adversos, incluidos los de menor resistencia a las infecciones, neuroinflamación y neurotoxicidad. Por citar algunos datos de ejemplo, tanto el alcohol como la droga sintética MDMA (metilendioximetanfetamina, popularmente llamada éxtasis) activan células gliales, como

microglia y astrocitos, lo que se traduce en la liberación de citocinas y mediadores inflamatorios que causan neurotoxicidad. En el caso del alcohol, se ha demostrado, además, que es capaz de interactuar con uno de los principales receptores del sistema inmune en el cerebro, los receptores TLR (*toll-like receptors*) de las células gliales³, cuya estimulación promueve vías de señalización que conducen a la liberación de mediadores inflamatorios y daño neural.

Por su parte, también se ha descrito que los psicoestimulantes y los opiáceos incrementan la actividad astrocítica y microglial en la corteza cerebral⁴, e inducen la liberación de factores proinflamatorios⁵. Además, la cocaína promueve la liberación de citocinas⁶ e incrementa la transcripción del factor nuclear kappa B (NF- κ B), que controla numerosos genes involucrados en la respuesta inflamatoria.

VULNERABILIDAD A LOS EFECTOS ADICTIVOS DE LAS DROGAS

Uno de los aspectos difíciles de entender entre los muy complejos que se dan en las adicciones es la mayor vulnerabilidad a los efectos adictivos de los reforzadores positivos en unas personas que en otras. Se desconocen las posibles causas de este fenómeno, pero tratamos de explicarlo refiriéndonos a la tremenda influencia que pueden tener distintos factores psicosociales y al hecho de que puede haber una susceptibilidad muy diferente a los efectos de los reforzadores en cada sujeto. Cuando los reforzadores son drogas de abuso, sus efectos se traducen en modificaciones de la comunicación de redes neuronales que regulan comportamientos que son importantes para la supervivencia de la especie, como la ingesta de comida y bebida, el cuidado de la descendencia y la reproducción. Estas actividades suelen ser placenteras de forma natural. Al actuar

las drogas sobre los circuitos neurales que participan en esas actividades naturales placenteras, es como si «secuestraran», poniéndolos a su servicio, esos circuitos cerebrales. Mientras afectan a esas redes neuronales naturales, las drogas van produciendo neuroadaptaciones específicas que cambian el cerebro de una forma muy sutil, hasta llegar a un momento en que queda «marcado», sensibilizado, por las drogas.

En realidad, estrictamente hablando, tras el consumo continuado de estas sustancias, el cerebro de las personas ya nunca es igual al que se refiere a su relación con ellas. En cierto modo, aunque la persona esté deshabitada, su cerebro sigue sensibilizado de forma permanente. Esa marca, esa sensibilización, es la que hace vulnerable al sujeto para el consumo de drogas tras una abstinencia prolongada y provoca recaídas, ya sea por el consumo de pequeñas dosis de droga, por la presencia de estímulos ambientales y psicosociales asociados al consumo previo de drogas o, simplemente, por recuerdos asociados a su consumo. Esto explica también que las personas adictas a drogas ya no sean libres de tomar decisiones acerca de consumir o no esas sustancias: son las drogas las que controlan su comportamiento, y no ellas mismas. Así, aunque una persona se mantenga abstinentemente durante muchos años, no debe olvidar que es potencialmente más vulnerable que otra antes no adicta, debido a la permanente susceptibilidad que queda en su sistema nervioso central.

Factores biológicos que pueden facilitar el inicio de conductas adictivas

Un aspecto importante relativo a los sustratos neuronales que pueden participar en el inicio de la conducta adictiva es el de la mayor o menor susceptibilidad de los mismos ante los efectos reforzantes positivos

de las drogas. Ciertamente, uno de los correlatos fisiológicos de la mayor facilidad para la adquisición de conductas adictivas parece estar basado en variaciones en la funcionalidad de algunos sistemas de neurotransmisores. Así, datos obtenidos con metodologías de neuroimagen sugieren que una mayor presencia de receptores del subtipo D2 de dopamina en el cerebro de las personas puede ser un factor protector ante los efectos reforzantes positivos de los psicoestimulantes. Resultados provenientes de la investigación preclínica apuntan en la misma dirección e incluyen, además, a los sistemas glutamatérgico y opioideérgico entre los neurotransmisores cuya función disminuida puede participar en una mayor susceptibilidad a la dependencia de drogas.

La variabilidad en la funcionalidad de los sistemas de neurotransmisores es probablemente congénita (influida directamente por genes específicos o indirectamente por factores epigenéticos durante el desarrollo perinatal) y puede afectar no solo a los sistemas de neurotransmisores, sino también a todos aquellos procesos que regulan la farmacocinética y la farmacodinamia de las drogas, y que resultan en respuestas fisiológicas adversas tras las primeras exposiciones, provocando la no facilitación de la continuación del consumo en algunos individuos, y actuando, en última instancia, como factores protectores. Así sucede, por ejemplo, en los polimorfismos funcionales de las enzimas alcohol-deshidrogenasa (ADH) y aldehído-deshidrogenasa (ALDH). Como sabemos, la enzima ADH metaboliza el alcohol a acetaldehído, mientras que la ALDH transforma el acetaldehído en ácido acético y agua. Si se produce una mutación en el alelo ALDH2, se traduce en una acumulación de acetaldehído en el organismo, por pérdida de la actividad enzimática hepática,

lo que es aversivo para los sujetos y, de este modo, las personas deficientes en este gen beben menos cantidades de alcohol, no suelen ser consumidores habituales y prácticamente no caen en el alcoholismo⁷. A su vez, una mutación en el alelo ADH2 genera un aumento del metabolismo de alcohol a acetaldehído, que también hace disminuir el consumo de alcohol. Aunque la frecuencia alélica de estas variantes es muy baja en las poblaciones europeas⁸, puede haber variaciones alélicas en estas poblaciones que participen en los efectos aversivos inducidos por drogas y que aún no conocemos bien.

Otros datos sugieren que el gen *CaMKIV* puede estar relacionado con una vulnerabilidad a los efectos reforzantes de la cocaína. La ausencia de este gen incrementa la sensibilidad a este psicoestimulante, y se puede considerar un gen protector contra la cocaína. Saccone et al.⁹ han demostrado que una variante en el gen del receptor nicotínico duplica el riesgo de adicción a la nicotina.

Hay que indicar, por último, que la susceptibilidad biológica individual a la drogadicción también puede estar asociada a alteraciones psicopatológicas previas. De hecho, son comunes los casos de diagnóstico dual en los que están presentes drogadicción y diversos trastornos psicológicos; es decir, desarreglos neurales previos que el sujeto no conoce pueden promover un mayor consumo de una droga determinada y hacer que la persona tenga, además del trastorno psicológico, drogadicción. No obstante, hay que decir que es difícil estimar la influencia relativa de los trastornos psicopatológicos en el desarrollo de la drogodependencia, porque el abuso de drogas puede causar, en sí mismo, desórdenes psicológicos, y se sigue debatiendo el significado etiológico de las patologías psicológicas preexistentes en la

progresión hacia la dependencia de drogas. A pesar de este debate, hay consenso general en que la drogadicción y los desórdenes psicopatológicos coexisten, y que el tratamiento de los trastornos psicopatológicos mejora apreciablemente los resultados del tratamiento de la drogodependencia.

Factores que pueden facilitar el reinicio en la adicción

No parece haber dudas de que la búsqueda de sensaciones placenteras es uno de los componentes esenciales de la motivación inicial para la aparición de una conducta adictiva, pero, una vez iniciada, el mantenimiento de la adicción requiere también otras fuentes de reforzamiento. Desde un punto de vista puramente motivacional, la adicción es un proceso en el que se ha desarrollado un estado de afecto negativo, en el sentido de que toda dependencia, ya sea de una actividad, una función social, una droga e incluso un objeto, exige haber experimentado sentimientos de carencia afectiva en la ausencia de aquello de lo que se depende. A grandes rasgos, el grado de dependencia puede estimarse como proporcional a la cantidad de afecto negativo que se ha sentido. Diversos sistemas de neurotransmisores pueden participar en el desarrollo de ese estado de afecto negativo. Muy posiblemente, una vez que el sujeto es ya dependiente, la liberación de dopamina y otros neurotransmisores por el consumo de drogas o incluso por efecto de los estímulos condicionados puede ser especialmente importante para los sujetos, más aún que cuando el consumo no era crónico. Es como si hubiese un cambio en el procesamiento del hedonismo implícito en muchos aspectos de la vida. Este cambio en la capacidad hedonística de la persona caracteriza la sintomatología llamada *anhedonia*, síntoma común en la

dependencia de las principales drogas de abuso, así como la *disforia*. Parece así que el cambio en el procesamiento del hedonismo supera a los efectos reforzantes positivos agudos (no crónicos) de las drogas, de manera que lo único importante en la vida es volver a sentir las sensaciones placenteras que estas transmiten.

Como podemos suponer, la búsqueda compulsiva de la droga y el ansia por sentir de nuevo y repetidamente sus efectos (*craving*, en inglés) son estados cognitivos y motivacionales difíciles de estudiar en el laboratorio. En sujetos humanos, solamente se tienen los informes subjetivos de los pacientes y, en animales, la inferencia de esos estados es muy indirecta. No obstante, con la experimentación animal se pueden reproducir en parte algunos de los componentes más importantes de las recaídas en el consumo de drogas. Uno de los mejores modelos es el de extinción. Como indica su nombre, consiste en extinguir la conducta de autoadministración de una droga y reiniciar la búsqueda de la misma después. Cuando los sujetos aprenden que la droga no está disponible, sus esfuerzos por conseguirla disminuyen rápidamente. Después de un tiempo de abstinencia, a los sujetos se les presentan estímulos específicos que inducen el reinicio de la búsqueda de la droga. Este reinicio es una medida operativa en animales de la recaída en su consumo. El grado de conducta de búsqueda se mide por el esfuerzo, según el número de presiones de palanca en procedimientos de condicionamiento operante, que hace el animal para conseguir la droga en presencia de esos estímulos específicos, aunque nunca la reciba. Este modelo animal es útil para evaluar los cambios en el estado motivacional del sujeto en ausencia de la droga.

Hay, sobre todo, tres tipos de factores que reinician la búsqueda de la droga en animales: los estímulos condicionados, el es-

trés y dosis bajas de la droga que los sujetos se autoadministraban antes de la extinción. Estos tres factores también reinician el consumo en humanos tras una abstinencia prolongada, por lo que se piensa que en este modelo animal puede obtenerse información válida sobre los procesos neurobiológicos que sustentan las recaídas en humanos. Si comentamos con un poco más de detalle lo que se refiere a cada uno de estos tres factores, diremos que, en lo que respecta al efecto de dosis bajas de droga sobre la vuelta al consumo, todos conocemos a personas que después de muchos meses de abstinencia de nicotina, por poner un ejemplo, han recaído en el tabaquismo simplemente por fumar un solo cigarrillo en una reunión social. El efecto de esa única dosis de nicotina es tan reforzante que es capaz de reiniciar por sí solo la conducta adictiva, con consumos muy abultados en los primeros días. Estos efectos son fácilmente reproducibles en animales después de la extinción de la conducta de autoadministración. Este fenómeno se denomina preparación (*priming*, en inglés), y se ha demostrado que ocurre tanto en opiáceos como en psicoestimulantes.

Además, existe una preparación cruzada entre estas drogas. Dosis de morfina son capaces de reiniciar el consumo de cocaína, por ejemplo, y viceversa. Se cree que esta capacidad para producir una preparación cruzada refleja la activación de sustratos neuronales comunes, posiblemente el sistema mesocorticolímbico dopaminérgico. Ciertamente, numerosos datos en la literatura científica sugieren que las recaídas en animales están mediadas por dicho sistema. Así, microinyecciones de amfetamina directamente en el núcleo *accumbens* reinician la conducta de autoadministración de heroína antes extinguida.

De igual modo, microinyecciones de morfina directamente en el área tegmental ventral reinician la autoadministración de

cocaína y heroína, pero no tienen este efecto cuando las microinyecciones de morfina se hacen en otras regiones cerebrales ricas en receptores opioides. Además, la idea de una función importante del sistema mesocorticolímbico dopaminérgico en las recaídas está apoyada por el hecho de que agonistas dopaminérgicos inducen el reinicio de la autoadministración de heroína y cocaína, mientras que los antagonistas lo bloquean. Todos estos datos indican que, posiblemente, la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* es un mecanismo necesario y suficiente para las recaídas en la adicción a opiáceos y psicoestimulantes.

En lo que respecta al efecto de los estímulos condicionados, se piensa que dichos estímulos reinician el consumo por mecanismos de condicionamiento clásico, al haber adquirido propiedades incentivadoras por sí mismos en ausencia de la droga. Basándose en experimentos realizados con animales, algunos investigadores han sugerido que los estímulos ambientales condicionados también producen liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, aunque esta hipótesis no está clara aún. Una región cerebral importante en las recaídas es la amígdala, dado que lesiones de esta estructura disminuyen la capacidad de los estímulos condicionados para producir la recaída. Es interesante señalar que existen proyecciones glutamatérgicas desde la amígdala hacia el área tegmental ventral, donde activan neuronas dopaminérgicas que, probablemente, a su vez producen liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Además, es también conocido que existen proyecciones de tipo glutamatérgico desde la amígdala hacia la corteza prefrontal, que, igualmente, mediante la liberación de glutamato en el área tegmental ventral, activan neuronas dopaminérgicas que luego se proyectan

sobre el núcleo *accumbens* para producir la liberación de dopamina.

Por último, en lo que respecta al efecto del estrés en la reanudación del consumo, sabemos que, tanto en humanos como en animales, el estrés desencadena reinicios en la búsqueda de drogas. En animales se ha comprobado que la aplicación de pequeñas corrientes eléctricas, tras la extinción de la conducta de autoadministración de cocaína y heroína, produce un aumento de la frecuencia de la readquisición de esa conducta. Al igual que en el caso de los factores anteriores, la influencia del estrés en las recaídas puede estar mediada por la activación del sistema mesocorticolímbico dopaminérgico. También se ha implicado al neuropeptido factor liberador de la corticotropina (CRF) en la inducción de las recaídas. Se piensa que este péptido es el coordinador de todas las respuestas frente al estrés, ya sean fisiológicas, autonómicas o conductuales. En experimentos realizados con animales, se ha comprobado que la infusión intracerebroventricular de CRF en sujetos que habían sido dependientes de heroína producía el reinicio de la búsqueda de la droga, y que la administración de un antagonista del CRF reducía la inducción de las recaídas debidas al estrés.

Factores que contrarrestan la vulnerabilidad a las conductas adictivas

Un aspecto que no se suele considerar a la hora de tratar la vulnerabilidad a la adicción es el de la capacidad que tienen en sí mismas las propiedades de los reforzadores para promover dicha vulnerabilidad. Así, las sustancias de abuso que consumen los humanos son poderosos reforzadores comparables a otros naturales, como la comida o el sexo. Como ya hemos indicado anteriormente, el estudio de las bases

neuroanatómicas que pueden sustentar la función de las drogas como reforzadores ha revelado, además, que actúan sobre regiones cerebrales que regulan la motivación hacia esos reforzadores naturales. En animales, las drogas controlan fácilmente repertorios conductuales que inician y mantienen el comportamiento que lleva a su autoadministración. Son raros los animales que no adquieren la conducta de autoadministración de drogas. Lo que únicamente necesitan es su disponibilidad. Dado el poder reforzante de estas sustancias, se puede afirmar que todos tenemos un alto riesgo de hacernos dependientes de ellas.

Como se ha indicado antes, parece, además, que hay factores genéticos participantes en ese alto riesgo. Por ello, en lugar de preguntarnos por qué hay personas que se hacen drogodependientes y otras no, deberíamos cuestionarnos el motivo por el que no todos somos adictos a las drogas. La respuesta a esta cuestión parece estar relacionada con influencias psicosociales que contrarrestan el riesgo de los factores biológicos en la mayoría de nosotros. Desde un punto de vista preventivo, la importancia de estas consideraciones radica en que, además de indagar en aquellos factores biológicos que promueven riesgo de vulnerabilidad, debemos hacerlo en los factores psicosociales que facilitan la protección frente al riesgo biológico. En este sentido, la farmacología de la conducta ha aportado ejemplos sobre los tipos de factores ambientales que pueden contrarrestar el comportamiento de búsqueda de drogas. Uno de ellos es el castigo. Hay numerosos datos en la literatura científica que demuestran que el castigo es un medio eficaz para la reducción y supresión de la conducta de autoadministración de drogas. No obstante, esa efectividad del castigo se da si ocurren dos condiciones principales:

que se administre inmediatamente, y que sea cierta su administración para el sujeto. Cuando consideramos conjuntamente la primera condición (la de las exposiciones iniciales) y la falta de rapidez y consistencia de los criterios de muchos padres, educadores, autoridades y del sistema judicial, podemos entender por qué el castigo puede perder eficacia como factor protector de la drogadicción.

Otro ejemplo proviene de los estudios en los que se aumenta gradualmente el esfuerzo para la obtención de la droga. Es lo que podemos denominar un aumento del coste del mantenimiento de la conducta adictiva. Si empleamos modelos de condicionamiento operante, para la obtención de la primera dosis de droga el sujeto debe presionar, por ejemplo, dos veces una palanca; para la autoadministración de la segunda dosis, cuatro veces; para la tercera, ocho veces, y así sucesivamente. De este modo se alcanza un punto en el que el sujeto ya no se autoadministra más (denominado *punto de cese*). Incluso en animales seleccionados genéticamente que tienen una facilidad demostrada para la autoadministración de drogas (como las cepas Lewis y Fischer 344) se llega a puntos de cese relativamente pronto¹⁰. Las implicaciones de este tipo de estudios son claras: hay que tratar de aumentar la dificultad de acceso a las sustancias de abuso. Sin embargo, ese objetivo no es fácil de alcanzar en las sociedades actuales, especialmente en el caso de las drogas legales.

Un tercer ejemplo se obtiene de trabajos en los que se emplean reforzadores alternativos para contraponerse a la autoadministración de drogas. Hay también muchos estudios que demuestran que los animales no inician conductas de autoadministración cuando están presentes en el medio otros reforzadores naturales, como la comida. Incluso aunque los sujetos

inicien la autoadministración, el consumo de la droga disminuye considerablemente si los animales tienen la opción de elegir reforzadores naturales^{11,12}. En trabajos de laboratorio realizados con humanos también se ha comprobado que, cuando a los individuos adictos se les ofrece la posibilidad de tomar droga o de implicarse en otras actividades cuyo resultado final es la obtención de dinero, el consumo de la droga disminuye en una proporción que depende de la cantidad de dinero que se ofrece como alternativa a la droga¹³. Una posible consecuencia de estos hallazgos es que, si hay actividades alternativas que puedan competir con la conducta de búsqueda de drogas, este último comportamiento se reduce. Es evidente que muchas autoridades procuran que existan espacios y actividades alternativas a las drogas, pero también es discutible que se promuevan en suficiente grado. En comparación con el castigo y con el aumento del coste del mantenimiento de la conducta adictiva, la implementación de actividades alternativas a las drogas es considerada por nuestra sociedad una manera más constructiva de enfrentarse al inicio del consumo, por lo que constituye la base de muchos programas preventivos.

Si bien se ha comentado que las drogas son reforzadores capaces de controlar el inicio y el mantenimiento de la conducta de búsqueda de drogas, y que todos tenemos un riesgo biológico mayor del que pensamos, es preciso decir también que los efectos reforzantes positivos de las drogas se distribuyen según una curva normal. Así, en aquellas personas en las que los efectos reforzantes de las drogas son menores se requerirán menos esfuerzos psicosociales protectores, que serán muy superiores en sujetos con efectos reforzantes positivos de las drogas más acusados. No hay que olvidar, entre esos esfuerzos protectores

ambientales, los derivados de la supervisión parental de las actividades de los hijos, especialmente las realizadas en su grupo de iguales, porque son el mayor factor de riesgo ambiental conocido y demostrado en estudios controlados. Dicha supervisión es, por un lado, una de las fuentes más efectivas de castigo, en el sentido de que puede administrarse inmediata y sensatamente de forma consistente y, por otro, uno de los factores ambientales más moldeables, dado que es uno de los más susceptibles de modificación si se llevan a cabo estrategias de prevención. Desde esta perspectiva, cuando nos referimos a la vulnerabilidad a la drogadicción, hay que insistir en la capacidad de contrapeso que tienen las influencias ambientales psicosociales, incluso aunque se descubran factores genéticos específicos que promuevan la drogadicción. En la mayoría de los casos, es el cuerpo social el que debe poner los medios para que no se llegue a la drogodependencia. Exceptuando las situaciones de patologías psicológicas preexistentes, el riesgo biológico de adicción a drogas es muy similar para todos y, si unas personas llegan a ser adictas y otras no, es porque no han sido suficientemente efectivos o no ha habido factores psicosociales protectores¹⁴.

EFFECTOS DE LAS DROGAS SOBRE LA PLASTICIDAD NEURONAL

Por lo que acabamos de comentar en páginas anteriores, está claro que las drogas de abuso afectan a procesos de aprendizaje y memoria, dado que, en última instancia, son sustancias que inciden sobre la plasticidad neuronal, ya sea en el nivel estructural (modificando la morfología neuronal —axones, dendritas y, especialmente las espinas dendríticas—, con formación y eliminación de conexiones sinápticas;

generando nuevas neuronas, etc.) o en el de la transmisión sináptica propiamente dicha. Por ejemplo, se ha demostrado que el tratamiento crónico de morfina en animales produce una disminución media del 25% en el área y el perímetro de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Parece que esa reducción es específica de estas neuronas, requiere la activación de los receptores opioides y está relacionada con adaptaciones de las proteínas del citoesqueleto y con el deterioro del transporte axoplásmico en esa región cerebral¹⁵. En el caso de la cocaína, es bien conocido que, en diversas regiones del sistema mesocorticolímbico, esta droga induce cambios sobre la regulación de los receptores de dopamina D1 y D2, los niveles de segundos mensajeros, la expresión génica de mensajeros intracelulares, como calmodulina, cinasa CaMKII, delta-Fos-beta, c-Fos¹⁶, etc., así como en la densidad sináptica de las espinas dendríticas^{17,18}, por citar algunos datos de entre muchos otros que demuestran que la exposición a las drogas de abuso produce cambios en la plasticidad neuronal.

Hay que decir también que, posiblemente, muchos de los efectos plásticos de esas sustancias no son totalmente duraderos y permanentes, y que, cuando las drogas que los causen ya no estén presentes en el SNC, vayan revertiendo poco a poco hasta alcanzar un estado similar al anterior a la exposición a las mismas, tal y como se infiere de estudios preclínicos con animales. A este respecto, se ha comprobado que la autoadministración crónica de cocaína aumenta los niveles de unión a la proteína transportadora de la dopamina en el cuerpo estriado, pero, tras 10 días de ausencia de la droga, se recupera hasta niveles casi similares a los de animales de control¹⁹. Del mismo modo, la autoadministración crónica de morfina reduce los niveles de

unión a los receptores mu-opioides en numerosas regiones cerebrales de animales Lewis y Fischer 344, pero, tras 15 días de ausencia de esta droga, también se recuperan, llegando a niveles casi similares a los de animales de control²⁰. En estudios de neuroimagen con estas mismas cepas de animales, se ha comprobado también que la retirada de morfina durante 15 días recupera la activación de algunas regiones cerebrales que había sido reducida tras la autoadministración de esta droga²¹. A su vez, en estudios de neuroimagen con humanos, puede observarse que, al aumentar el tiempo de abstinencia de las drogas, lo hace también la progresión en la recuperación de la hipoactivación inducida por el consumo crónico de estas sustancias². Todo ello refleja la ductilidad del SNC en respuesta a la presencia y ausencia de las drogas, y apunta a la importancia del mantenimiento de la abstinencia, que, en sí misma, puede ser un importante factor que contribuya a la reversión de los cambios plásticos inducidos por las drogas.

CONCLUSIÓN

A modo de resumen, quisiéramos recalcar que el estudio científico del comportamiento adictivo ha permitido reconocer la gran importancia de los procesos de aprendizaje en la génesis y el mantenimiento de las adicciones. Conocemos más de las adicciones químicas que de las no químicas, porque las primeras suponen un grave problema psicosocial en muchas sociedades modernas y se ha investigado mucho sobre los posibles mecanismos psicobiológicos que las sustentan. En parte, ello se ha debido también a que se han conseguido buenos modelos animales para el estudio experimental de la adicción a las drogas, algo que ha sido más difícil en otras adicciones. En todo caso, podemos decir que hoy

entendemos mejor que antes los posibles mecanismos neurobiológicos que parecen participar en el inicio, el mantenimiento y las recaídas en las adicciones químicas e, indirectamente, en los de otros tipos de adicciones.

Un aspecto intrigante de las adicciones es que no sabemos por qué unos sujetos se hacen dependientes del reforzador y otros no, de modo que solo podemos decir que ese fenómeno es consecuencia de la influencia simultánea de dos grandes factores: el ambiente psicosocial y la susceptibilidad del sistema nervioso del sujeto. Además, la exposición continuada al reforzador se traduce tarde o temprano en neuroadaptaciones específicas que afectan a la fisiología cerebral. Aún sabemos poco de los cambios que se producen en niveles celulares y moleculares, pero son claras las modificaciones neuroanatómicas y funcionales en regiones cerebrales que participan en la regulación de la motivación, del aprendizaje y la memoria, y de la toma de decisiones, además de en la de recompensa cerebral. En el caso particular de las drogas, es probable que, a través de la actuación de estas sustancias en esas regiones, se facilite la mayor vulnerabilidad que manifiestan algunos individuos. En aquellas personas en las que, en la fase de las exposiciones iniciales al reforzador, este produzca un aumento en la función de regiones cerebrales reguladoras de la motivación y del aprendizaje y la memoria, así como una disminución en las de recompensa cerebral y toma de decisiones, es más factible una transición hacia la dependencia.

Por otro lado, se sabe que, aun después de dejar de consumir, esas neuroadaptaciones pueden mantenerse en el tiempo y contribuir a las recaídas en presencia de factores psicosociales

específicos. Así, parece que esas neuroadaptaciones pueden promover aún más vulnerabilidad, dificultando la extinción de la dependencia y manteniendo el comportamiento adictivo, con gran desconcierto y desesperanza para el propio paciente, su entorno familiar y los profesionales que lo han ayudado previamente. No obstante, si se consigue que las drogas dejen de estar presentes en el sujeto, muchos de los cambios inducidos por estas sustancias pueden revertir en gran medida, dada la gran plasticidad del SNC. Ello implica que el mantenimiento de la abstinencia puede tener gran importancia en sí mismo para progresar en la recuperación de niveles normales de distintos parámetros neuronales y aumentar la resistencia a las recaídas.

Finalmente, no podemos olvidar que, en sí mismos, hay reforzadores muy poderosos para el control del comportamiento, como pueden ser la ingesta de comida y de bebida, las relaciones sexuales o las drogas. Debido a ello, más que preguntarnos por qué hay personas que se hacen dependientes y otras no, deberíamos cuestionarnos por qué no todos somos adictos a esos reforzadores. La respuesta parece estar en la gran influencia protectora de algunos factores psicosociales. En las drogas, algunos de esos factores han demostrado eficacia para contrarrestar sus efectos adictivos en experimentos con animales, particularmente el castigo, el aumento del coste de mantenimiento de la conducta adictiva y el ofrecimiento de reforzadores alternativos a las drogas. Así, ciertamente, con los datos actuales se puede decir que, en la mayoría de los casos, si unas personas se hacen adictas y otras no, es probablemente debido a que no han estado presentes factores psicosociales protectores o no han tenido suficiente efectividad.

BIBLIOGRAFÍA

- Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005;8:1445-9.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest* 2003;111:1444-51.
- Pascual M, Fernández-Lizarbe S, Guerri C. Role of TLR4 in ethanol effects on innate and adaptive immune responses in peritoneal macrophages. *Immunol Cell Biol* doi:10.1038/icb.2010.163.
- Narita M, Suzuki M, Kuzumaki N, Miyatake M, Suzuki T. Implication of activated astrocytes in the development of drug dependence: differences between methamphetamine and morphine. *Ann NY Acad Sci* 2008;1141:96-104.
- Drew PD, Xu J, Storer PD, Chavis JA, Racke MK. Peroxisome proliferator-activated receptor agonist regulation of glial activation: relevance to CNS inflammatory disorders. *Neurochem Int* 2006;49:183-9.
- Kubera M, Filip M, Basta-Kaim A, Nowak E, Siwanowicz J, Zajicova A, et al. The effect of cocaine sensitization on mouse immunoreactivity. *Eur J Pharmacol* 2004;483:309-15.
- Thomasson H, Edenberg H, Crabb D, Mai X, Jerome R, Li T, Yin S. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *Am J Hum Genet* 1991;48:677-81.
- Merikangas KR. The genetic epidemiology of alcoholism. *Psychol Med* 1990;20:11-22.
- Saccone NL, Wang JC, Breslau N, Johnson EO, Hatsukami D, Saccone SF, et al. The CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 nicotinic receptor subunit gene cluster affects risk for nicotine dependence in African-Americans and in European-Americans. *Cancer Res* 2009;69:6848-56.
- Martín S, Manzanares J, Corchero J, García-Lecumberri C, Crespo JA, Fuentes JA, et al. Differential basal preoenkaphalin gene expression in dorsal striatum and nucleus accumbens, and vulnerability to morphine self-administration in Fischer 344 and Lewis rats. *Brain Res* 1999;821:350-5.
- Carroll ME, Lac ST, Nygaard ST. A concurrently available nondrug reinforcer prevents the acquisition or decreases the maintenance of cocaine-reinforced behavior. *Psychopharmacology* 1989;97:23-9.
- Nader MA, Hedeker D, Woolverton WL. Behavioral economics and drug choice: Effects of unit price on cocaine self-administration. *Drug Alcohol Depend* 1993;33:193-9.
- Fischman MW, Foltin RW. Self-administration of cocaine by humans: A laboratory perspective. En: Edwards C, editor. *Cocaine: Scientific and social dimensions*. Chichester: Wiley and Sons; 1992. p. 165-80.
- Ambrosio E. Vulnerabilidad a la drogadicción. *Adicciones* 2003;15:187-90.
- Wise RA. The role of reward pathways in the development of drug dependence. En: Balfour DJK, editor. *Psychotropic Drugs of Abuse*. Oxford: Pergamon; 1990. p. 23-57.
- Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:119-28.
- Robinson TE, Gorny G, Mitton E, Kolb B. Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. *Synapse* 2001;39:257-66.
- Miguéns M, Kastanauskaitė A, Coria SM, Selvas A, Ballesteros-Yañez I, De Felipe J, et al. The effects of cocaine self-administration on dendritic spine density in the rat hippocampus are depending on genetic background. *Cereb Cortex* 2013. doi: 10.1093/cercor/bht200.
- Miguéns M, Crespo JA, Del Olmo N, Higuera-Matas A, Montoya GL, García-Lecumberri C, et al. Differential cocaine-induced modulation of glutamate and dopamine transporters after contingent and non contingent administration. *Neuropharmacology* 2008;55:771-9.
- Sánchez-Cardoso P, Higuera-Matas A, Martín S, Del Olmo N, Miguéns M, García-Lecumberri C, et al. Modulation of the endogenous opioid system after morphine self-administration and during its extinction: A study in Lewis and Fischer 344 rats. *Neuropharmacology* 2008;52:931-48.
- Ambrosio E, Montoya GL, Soto-Montenegro ML, García-Vázquez V, Pascual J, Miguéns M, et al. Brain metabolism in Lewis and Fischer 344 rats after morphine self-administration and extinction behaviors: a PET imaging study. 72th Annual Scientific Meeting of the CPDD. Scottsdale, Arizona. June 12-17, 2010.

La neuropsicología en ciencias de la salud

Teresita de J. Villaseñor Cabrera, Miriam E. Jiménez Maldonado
y Rosa M.^a Manero Borrás

INTRODUCCIÓN

La neuropsicología (NPS) es la disciplina que estudia la relación entre cerebro, conducta y comportamiento. En este capítulo nos centraremos en discutir y presentar los antecedentes que han generado su desarrollo, su vinculación con disciplinas del área biológica y de medición (psicología), su evolución como área multidisciplinar, su ámbito de actuación y aplicación, sus herramientas y métodos de estudio, y los modelos que la sustentan, para concluir con el papel que la neuropsicología contemporánea representa en las neurociencias clínicas, cognitivas y aplicadas.

Por otra parte, y dado que este texto se dirige a estudiantes de pregrado y posgrado, cabe mencionar que, si bien la neuropsicología es una asignatura obligada desde la formación de pregrado, se llega a ser neuropsicólogo una vez concluidos los estudios de licenciatura y especializado a través del posgrado, ya sea especialidad, maestría o doctorado.

Diversos autores han definido la neuropsicología, y en su mayoría concuerdan en referirla como «aquella disciplina que estudia la organización cerebral de los procesos cognitivos y de la conducta

asociados a alteraciones en caso de daño o disfunción cerebral»¹ o como «ciencia que estudia la relación entre el cerebro y la conducta»². Kolb la considera aquella que corresponde a un acercamiento al estudio del cerebro³, mientras que Lezak la describe, a partir de la clínica, como una ciencia aplicada, relacionada con la expresión conductual de la disfunción cerebral⁴.

Las definiciones clásicas debidas a Arthur Benton⁵, Henry Hécaen y Martin L. Albert⁶ hace más de 40 años son muy semejantes. Estos autores definen la neuropsicología como «aquella disciplina que investiga en un nivel empírico-científico las interrelaciones del cerebro con los procesos mentales y la conducta, y la integran con otras áreas de las neurociencias, al referirla como una disciplina compleja en la que convergen distintos tipos de conocimientos de la neurología y psicología, neuroanatomía, neurofisiología, neuroquímica y neurofarmacología».

La neuropsicología es una «neurología de la conducta», donde neurólogos y neuropsicólogos comparten el estudio del daño cerebral. El neurólogo busca examinar el comportamiento como medio

para conocer con mayor profundidad el cerebro, mientras que el neuropsicólogo se interesa en el cerebro para entender mejor la conducta. Benton concluye que la neuropsicología, como parte integrante de la neurología clínica, estudia al sujeto como un todo, incluidas las modificaciones en la personalidad en relación con su estado premórbido⁵.

Independientemente del enfoque que pretenda seguirse, el profesional de la neuropsicología se desenvuelve en diversos campos: 1) clínico-asistencial en la evaluación, diagnóstico y rehabilitación; 2) jurídico-legal en la neuropsicología forense; 3) educativo en la planeación de estrategias educativas para personas con disfunción/lesión cerebral; 4) investigación, y 5) docencia. Dada la formación especializada del neuropsicólogo, su perfil lo sitúa entre diversos profesionales de la salud y la educación, como neurólogos, neurocirujanos, psiquiatras, pediatras, rehabilitadores físicos, educadores, profesores, maestros en educación especial, investigadores, etc.

Como ya hemos mencionado, existen diversos enfoques de esta disciplina que confluyen entre la psicología y la neurología. Por ello, su relación con la organización cerebral y los procesos psicológicos considera la conducta basada en el conocimiento del sustrato cerebral, lo que representa el enfoque psicobiológico, que le reserva un sitio en las neurociencias^{3,4,7}. Como parte de las neurociencias conductuales o clínicas, la neuropsicología ha sido incluida junto con otras variantes de la psicología (cuadro 16.1).

ANTECEDENTES Y DESARROLLO DE LA NEUROPSICOLOGÍA

Han transcurrido más de 2.000 años desde que Hipócrates atribuyera la función mental, la conducta, las emociones, las penas,

las tristezas y los dolores a un órgano tan intrincado y complejo como el cerebro. No obstante la antigüedad de esta propuesta⁸, nadie duda de que el órgano efector de la conducta es el cerebro. Para elucidar su funcionamiento, se parte de un hecho fundamental: la atribución a un área cerebral determinada de un proceso psicológico, como es el lenguaje, una función que en el campo de las neurociencias en general y de la neuropsicología en particular ha sido una de las más estudiadas, tal vez porque a partir de esta se han planteado diversas hipótesis sobre el funcionamiento del cerebro: sus asimetrías anatómicas, los síndromes de desconexión, el fenómeno de plasticidad posterior a una lesión cerebral y el modo en que la función del lenguaje, además de servir para la comunicación, regula la conducta^{2,7}.

Los hallazgos de Paul Broca en 1861 y la determinación de una zona cerebral responsable de la expresión lingüística, junto con el descubrimiento de un área anatómica subyacente a la comprensión del lenguaje en el hemisferio izquierdo, efectuados por Karl Wernicke, establecieron un hito en la historia. Basándose en la evidencia, este conjunto de conocimientos permitió comprobar que el cerebro es responsable de diferentes funciones superiores, no solo del lenguaje, que anteriormente habían sido atribuidas al espíritu o alma.

No obstante su certidumbre, parece que el término «neuropsicología» fue pronunciado por vez primera en 1913 por William Osler en la cátedra de Medicina Interna en la prestigiosa Universidad John Hopkins. Si bien años más tarde Hebb, Lashley y Goldstein utilizaron este término en diferentes comunicaciones, Osler tiene la primacía de su empleo, por más que su denominación dentro de las neurociencias no se haya extendido hasta los años cincuenta^{4,7}.

Cuadro 16.1 Principales neurociencias conductuales

Psicobiología

Estudio de las bases biológicas de los procesos mentales.

Psicología fisiológica

Estudio de la relación entre los procesos psicológicos y los psicofisiológicos subyacentes en seres humanos, sin recurrir a técnicas invasivas.

Psicofarmacología

Estudio de los efectos de los psicofármacos sobre el comportamiento.

Neuropsicología

Estudio de las relaciones entre el cerebro y la actividad mental superior.

Neurociencia cognitiva

Estudio de las bases neurales de la cognición en sujetos sanos mediante neuroimagen funcional.

Tomado de Portellano, 2005.

Enfoques que han propiciado el desarrollo de la neuropsicología

El localizacionismo o el asociacionismo, el conexionismo, el funcionalismo, y los sistemas o unidades funcionales del cerebro han sido algunas de las corrientes que intentaron explicar el funcionamiento cerebral. La atribución de la tercera circunvolución frontal izquierda asociada al lenguaje representa, quizá, uno de los ejemplos más fehacientes del localizacionismo. En su contra, el médico británico sir Hughley Jackson negó la posibilidad de que se pudiesen encontrar localizaciones neurológicas específicas para el lenguaje, por considerar que esta capacidad es demasiado compleja y no puede tener localización cerebral. Jackson afirmó que la organización cerebral de los procesos psíquicos debía estudiarse teniendo más en cuenta el nivel de su estructura que su localización en sectores limitados del cerebro⁶.

Mapas cerebrales

Para tratar de explicar el funcionamiento cerebral y su relación con la anatomía cerebral surgieron varios mapas citoarquitectónicos que conservan su validez en la actualidad. Entre los más conocidos se encuentran

los de Brodmann (1909) y Von Economo (1929). Transcurrido un siglo desde su publicación en Leipzig, el mapa de Brodmann, agrupado en 52 áreas anatómicas cerebrales asociadas a una función, constituye una sistematización de las observaciones y comparaciones entre la estructura cerebral humana y de los primates. La observación microscópica de múltiples cortes histológicos repetidos y concienzudos permitió a Brodmann postular la existencia de las áreas anatómicas referidas. Veinte años más tarde, en 1929, Von Economo presentó su mapa cerebral, que amplía y modifica el de Brodmann, y describe cinco capas e identifica el doble de áreas corticales con una subdivisión de 109 áreas del cerebro⁹. No obstante la amplitud de zonas corticales representadas, el mapa de Brodmann aún continúa vigente.

Posteriormente, en 1949 o 1952 según las fuentes, a partir de sus observaciones en pacientes despiertos que presentaban epilepsia, Wilder Penfield, del Instituto Neurológico de Montreal, realizó un mapa en el que cada modalidad sensorial estaba representada en una parte de la corteza cerebral. Además, cada parte del cuerpo tenía

asignada su región en la corteza. Su mapa cortical es conocido como el homúnculo de Penfield³.

A los mapas anteriores se han añadido otros más actuales utilizados en el área de la neuroimagen. Para la localización precisa de las lesiones cerebrales focales corticales son de gran utilidad los mapas anatomofuncionales propuestos por Damasio y Damasio, mientras que para la posición de las lesiones subcorticales es muy práctico el atlas estereotáxico de Talairach y Tournoux. Mediante este atlas y las clásicas áreas corticales descritas por Brodmann, es posible identificar con gran precisión la implicación de los núcleos grises de la base y los fascículos lesionados¹⁰⁻¹².

Sistemas funcionales

La Escuela Soviética, representada por Alexander R. Luria, formuló un modelo neuropsicológico sistematizando las unidades funcionales que integran el cerebro humano y determinó el papel de cada una de ellas en las formas complejas de la actividad mental⁷. Esta teoría de las unidades o bloques funcionales recoge los datos derivados de la neurología clásica y los trabajos de Anojin, Pavlov, Vigotsky y Leontiev, entre otros. Propone unidades funcionales organizadas de forma jerárquica en: *áreas primarias o de proyección*, que reciben los impulsos de la periferia o los envían a ella; *áreas secundarias de proyección-asociación*, en las que se procesa la información recibida, y *áreas terciarias de asociación*, en donde se asocia y sintetiza la información¹¹ (tabla 16.1).

A partir del estudio del comportamiento de heridos de guerra con lesiones del sistema nervioso mediante la evaluación de procesos psicológicos como atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, praxias, gnosias y cálculo, Luria desarrolló múltiples supuestos sobre la organización

cerebral en lesionados¹³. Este investigador postuló la clasificación de las afasias y compuso múltiples textos de neuropsicología, hoy considerados clásicos, que marcaron la historia de esta disciplina en el ámbito de las neurociencias clínicas.

Diferentes escuelas con influencia en la neuropsicología

Tal como refieren varios autores^{2,4,7,14}, las bases de la neuropsicología fueron sustentadas por grandes clínicos, como Broca y Wernicke, quienes, al lado de otros estudiosos contemporáneos, contribuyeron a la moderna aproximación de la relación entre cerebro y actividad mental. Aquellos grandes maestros y fundadores de la neurología aportaron conocimientos esenciales que constituirían los cimientos de la neuropsicología. Posteriormente surgieron diversas escuelas con objetivos similares en el intento de estudiar la relación entre cerebro y conducta (tabla 16.2).

MÉTODOS DE ESTUDIO

Método anatomoclínico

Este método atañe al estudio de los cambios de conducta, especialmente de tipo cognitivo, derivados de lesiones cerebrales², sobre la base de la medición objetiva de la conducta y de las funciones psíquicas. En esta línea, las aportaciones más relevantes provienen de la psicología experimental, a partir de su método de estudio, la medición de la conducta, la toma de los tiempos de reacción y su correlación con el comportamiento.

Método lesional

El método de análisis de lesiones en neuropsicología ha significado una de las mayores contribuciones al estudio de la fisiología de la conducta humana. El conocimiento

TABLA 16.1 Características de las unidades funcionales según Luria

| Unidad funcional | Áreas cerebrales implicadas | Función atribuida | Manifestaciones patológicas |
|---|--|--|--|
| Primera unidad funcional para mantener el tono cortical | Formación reticular, cuerpo caudado y núcleos talámicos | Unidad que regula el tono, la vigilia y los estados mentales Activación e inhibición | Apagamiento de tono, estado acinético, fatiga fácil Alteraciones de la conciencia Defectos en la orientación temporoespacial |
| Segundo bloque Áreas de recepción Áreas de asociación | Zona posterior del cerebro: región visual (lóbulo occipital), región auditiva (lóbulo temporal) y región sensorial general (lóbulo parietal) | Unidad que recibe, analiza y almacena la información Córtex primario o de proyección (visual, auditivo y sensorial general primario) Córtex de proyección-asociación con especificidad modal Córtex terciario o de asociación. Zona terciaria o de solapamiento; específicamente en humanos. Integra y sintetiza la información de los procesos simbólicos | Alteración del sistema aferente, según el área que se encuentre afectada |
| Tercer bloque Áreas terciarias | Zona anterior del cerebro. Lóbulo frontal y prefrontal Organización jerárquica y especificidad Los procesos trascurren en dirección descendente, comienzan en los niveles superiores de las zonas secundaria y terciaria, para pasar después a estructuras del área motora primaria, que envía los impulsos motores ya preparados a la periferia | Unidad que programa, regula y verifica la actividad Crea intenciones, forma planes y programas de sus acciones, vigila su ejecución y regula la conducta, verifica la actividad consciente Corrige errores que haya cometido | La destrucción por extirpación de los lóbulos frontales no causa alteración en los órganos sensoriales individuales; el análisis visual y cinestésico permanece intacto. Sin embargo, la conducta racional dirigida a un fin está alterada Desinhibición de respuestas inmediatas ante estímulos irrelevantes |

TABLA 16.2 Escuelas que han influido en el desarrollo de la neuropsicología

| Escuela | Autor(es) | Contribuciones más relevantes |
|-------------------|--------------------------------|---|
| Escuela francesa | Head | |
| | Hécaen | Hécaen refiere el área como neurología del comportamiento |
| | Ajuriaguerra | Gran desarrollo de teorías acerca de las dislexias y alexias |
| Escuela alemana | Kraepelin, Alzheimer | Neuropsiquiatría: esquizofrenias, demencias |
| | Kofka, Bender, Kohler | Psicología de la forma. Surge la teoría gestáltica |
| | Goldstein | Pionero de la rehabilitación neuropsicológica |
| Escuela americana | Lashley | Teoría de equipotencialidad. Enfoque holístico del cerebro |
| | Benton | Desarrollo de múltiples instrumentos de medición (pruebas individuales, de determinada función, posteriormente baterías, las cuales agrupaban una serie de instrumentos que medían diversos procesos, además de personalidad). En 1971 aparece publicada la obra <i>Introducción a la neuropsicología</i> de Benton |
| | Halstead | En el contexto de la Segunda Guerra Mundial surge la primera batería neuropsicológica realizada por Reitan, que más tarde sería adaptada en Arizona por Halstead para originar la primera batería neuropsicológica Halstead-Reitan |
| | Geschwind, Kaplan | Escuela de afasiología de Boston |
| | Mesulam, Goldberg, entre otros | Surge la neurología de la conducta |
| | Escuela canadiense | Hebb |
| Milner | | Neuropsicóloga pionera en el estudio de la memoria y funciones cognitivas. Fue la primera en estudiar los efectos de daño en el lóbulo temporal medio y memoria. Describió los déficits del más famoso paciente en la neurociencia cognitiva: Henry Gustav Molaison |
| Penfield | | Neurocirujano que contribuyó con importantes avances en el estudio del tejido nervioso, especialmente en la epilepsia, y la técnica en neurocirugía. Homúnculo de Penfield |
| Escuela soviética | Luria, Vigotsky, Leontiev | Teoría de los sistemas funcionales |

de las bases cerebrales del lenguaje representa un gran avance, que incluye no solo los aspectos relativos a la lateralidad hemisférica, sino distinciones más sutiles, como la naturaleza de las representaciones lingüísticas relacionadas con el significado de las palabras o las estructuras gramaticales.

La lesión cerebral ha permitido entender el funcionamiento normal del cerebro para establecer una correlación entre los diferentes síntomas cognitivos y las estructuras cerebrales implicadas. Por ejemplo, los estudios en pacientes epilépticos de Penfield y Rasmussen en el Instituto Neurológico de la Universidad de McGill dieron lugar a la determinación de la función en diferentes áreas cerebrales, a partir de la estimulación eléctrica en la superficie del cerebro con el paciente despierto, para determinar el sitio en que era preciso intervenir. Tal como se ha mencionado, cada modalidad sensorial está representada en una parte de la corteza cerebral³.

En neuropsicología, un ejemplo clásico es el del paciente más conocido en las neurociencias cognitivas: H. M. (Henry Gustav Molaison, † diciembre de 2008), examinado por Scoville y Milner¹⁵. El estudio de este paciente permitió el conocimiento del cerebro y sus funciones: aprendizaje, memoria y habla, la especialización hemisférica y el papel que desempeña el hemisferio derecho en el recuerdo de la localización de los objetos. Milner identificó las capacidades cognitivas de H. M. posteriores a la extirpación de una cantidad considerable de los lóbulos temporales y el hipocampo debido a la epilepsia que padecía. Cuando H. M. mostró, posteriormente, una reducción notable en su capacidad para aprender y recordar (fallos globales de memoria a corto plazo), Milner concluyó que, aunque H. M. no podía recordar hechos recientes, era capaz de aprender nuevas tareas motoras (como

las de la reproducción de la estrella reflejada en el espejo). Este hecho permitió el desarrollo de la teoría explicativa de la memoria¹⁵.

Síndrome de desconexión

Gracias a la investigación sobre la función de ambos hemisferios cerebrales se ha podido determinar la valiosa interacción entre clínica y laboratorio. A partir de estudios experimentales en animales y de hallazgos en pacientes con desconexión entre los hemisferios izquierdo y derecho, Sperry et al. evidenciaron la especialización hemisférica cerebral y demostraron los efectos cognitivos secundarios a la lesión cerebral^{3,7}. El examen de pacientes sometidos a callosotomía por dolencia epiléptica favoreció el entendimiento de la lateralización, las asimetrías y la dominancia cerebral.

El síndrome de cerebro dividido o escindido (*split brain syndrome*) se presenta al seccionar completamente la conexión del cuerpo caloso en las epilepsias secundariamente generalizadas y que no responden a ningún tratamiento médico^{3,16}. La técnica quirúrgica, llamada comisurotomía y efectuada desde 1961 por los neurocirujanos norteamericanos Philip Vogel y Joseph Bogen, demostró la utilidad del tratamiento para prevenir las crisis epilépticas generalizadas sin trastorno neurológico mayor. La evaluación neuropsicológica fue realizada por Sperry y su alumno Gazzaniga a través de sus experimentos en lateralización cerebral. Sperry recibió el Premio Nobel de Medicina en 1981.

La comisurotomía es una técnica quirúrgica que implica la sección del cuerpo caloso, además de otros tractos (comisura anterior, comisura hipocampal y masa intermedia del tálamo). En versiones posteriores del procedimiento solo se secciona el cuerpo caloso¹⁶, con los beneficios en el control

de las crisis convulsivas y el menor daño neurológico ya referidos.

Con base en lo mencionado anteriormente, se refuerza la enseñanza extraída del estudio de las lesiones cerebrales en neuropsicología para explicar el funcionamiento cerebral a partir del comportamiento. Tal como muestra Junqué², es posible estudiar el fundamento biológico mediante el uso de distintas variables cerebrales (relacionadas con la manipulación de la técnica empleada), así como emplear este método lesional en distintos pacientes según los objetivos² (cuadros 16.2 y 16.3).

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La sistematización es la base del estudio neuropsicológico, y las técnicas de medida constituyen uno de los niveles del método científico. A partir de mediciones adecuadas podemos estar seguros de las relaciones entre las variables que manipulamos¹⁷.

La evaluación neuropsicológica (ENPS) es un proceso complejo y sistemático cuyo

objetivo primordial es el establecimiento de las habilidades cognitivas de un sujeto después de una lesión cerebral y de sujetos normales (considerada como población control), además de destacar y diferenciar las capacidades neuropsicológicas preservadas y afectadas¹⁸. Según la Asociación Americana de Psicología (APA), la evaluación neuropsicológica es el proceso que utiliza pruebas y procedimientos normalizados para valorar sistemáticamente varias áreas⁷, como las siguientes:

- Inteligencia.
- Resolución de problemas y capacidad de conceptualización.
- Planificación y organización.
- Atención, memoria y aprendizaje.
- Lenguaje.
- Rendimiento académico.
- Habilidades perceptivas y motoras.

La ENPS es una *herramienta integradora*, que se emplea a partir de la clínica y no corresponde a la simple administración de pruebas. La exploración neuropsicológica

Cuadro 16.2 Métodos de la neuropsicología

Métodos que controlan directamente variables cerebrales

Análisis de lesiones y morfometría

- *Post mortem*
- *In vivo*

Inactivación cerebral

- Estimulación eléctrica
- Anestesia selectiva
- Estimulación eléctrica transcraneal

Métodos que controlan indirectamente variables cerebrales

Sensoriales

- Campos visuales separados
- Audición dicótica
- Tiempo de reacción

Métodos de registro de la actividad cerebral

Electromagnéticos

- Electroencefalografía (EEG)
- Potenciales evocados (PE)
- Magnetoencefalografía (MEG)

Metabólicos

- Tomografía por emisión de positrones (TEP)
- Tomografía por emisión de fotones simples (SPECT)
- Resonancia magnética funcional (RMf)

Tomado de Junqué, 2009.

Cuadro 16.3 Método lesional: tipo de pacientes estudiados según los objetivos

Lateralización cerebral de las funciones
Hemidecortados
Comisurotomizados, callosotomizados (total o parcialmente)
Epilépticos y tumorados sometidos al test de Wada

Localización intrahemisférica

Lesiones focales súbitas (sin estudio prequirúrgico)

- Infartos isquémicos
- Hemorragias
- Traumatismos craneoencefálicos
- Encefalitis herpética
- Otras enfermedades infecciosas focales

Lesiones focales quirúrgicas

(estudios pre- y postratamiento)

- Tumores cerebrales
- Abscesos

- Malformaciones arteriovenosas
- Epilepsia

Conexiones cerebrales

Lesiones en la sustancia blanca

- Esclerosis múltiple
- Leucodistrofias
- Leucoaraiosis

Papel de estructuras subcorticales en las funciones cognitivas

Enfermedades degenerativas

- Corea de Huntington
- Parálisis supranuclear progresiva
- Enfermedad de Parkinson

Lesiones focales

- Infartos y hemorragias en los ganglios basales

Tomado de Junqué, 2009.

mediante test estandarizados es tarea del psicólogo con especial competencia en neuropsicología. Por tanto, debe contarse con los conocimientos básicos sobre los test, la semiología observable, su interpretación e indicaciones neurobiológicas, las hipótesis correlaciones con los hallazgos de neuroimagen y su valor en el contexto específico de un caso determinado a partir de una actividad y aproximación multidisciplinar¹⁸.

Generalmente, la ENPS se efectúa en fases sucesivas, que se dirigen a la detección de los trastornos del paciente¹⁹. Desde los instrumentos de cribado o *screening* se inicia la selección de pruebas, que pueden organizarse en baterías de test hasta llegar a la exploración específica (idiográfica) del paciente. En esta etapa se utilizan los instrumentos pertinentes o se crean pruebas específicas para establecer la singularidad del caso, la metodología del caso único ($N = 1$)¹⁸ (fig. 16.1).

Objetivos de la ENPS

La evaluación neuropsicológica persigue, entre otros, los siguientes objetivos:

- Descripción del funcionamiento cognitivo como consecuencia de la lesión.
- Establecimiento de la línea base cognitiva, realización de perfiles clínicos, seguimiento del curso de la enfermedad.
- Diagnóstico diferencial.
- Planificación del tratamiento o atención al paciente, en el cual se establece un programa de rehabilitación neuropsicológica y verificación del proceso de rehabilitación.
- Investigación.

De manera más reciente, también se aplica a la valoración médico-legal, dentro del ámbito de la neuropsicología forense^{4,17}. Por ello, la ENPS requiere varias etapas, entre las que se encuentran:

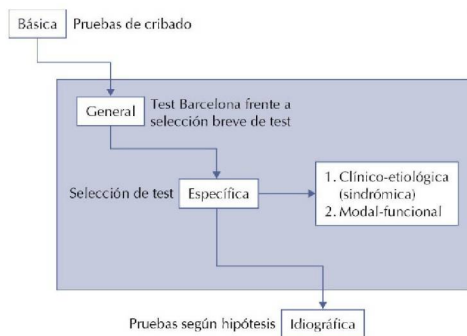


FIGURA 16.1 Evaluación neuropsicológica en etapas. (Tomado de Peña-Casanova, 2006.)

- Recogida de información, tanto a partir de la entrevista como de todos los informes clínicos, pedagógicos y periciales y de la historia clínica, acudiendo a todas las fuentes de información posibles.
- Selección de test y medidas de evaluación, considerando los principios psicométricos, en función de las características propias del paciente, el trastorno en cuestión y la hipótesis planteada a partir de la semiología del paciente.
- Administración de test y asignación de valores (puntuación).
- Observaciones preliminares, interpretación e integración de resultados.
- Informe clínico y retroalimentación (*feedback*), destacando las áreas preservadas y las alteradas.
- Planificación y adaptación del tratamiento neuropsicológico, considerando las variables propias del paciente y con el reconocimiento de tareas de tipo multicultural.

Los resultados de la exploración neuropsicológica se reflejarán en un informe que es competencia del neuropsicólogo y que presenta una serie de características según el contexto y el receptor correspondiente^{4,18}.

Por ello es importante considerar, al elegir los instrumentos, que estos tengan los principios psicométricos básicos de los test: sensibilidad, especificidad, baremación y validez ecológica requerida para su empleo en determinada población^{4,18}. Además, se considerará cuál es el objetivo del examinador, la patología estudiada y el estado concreto del paciente, dado que no es lo mismo estudiar a un paciente afásico que a uno con traumatismo craneal o con el deterioro implícito en la enfermedad de Alzheimer^{18,19}. También existirán diferencias, por ejemplo, en el estudio de la agitación psicomotriz de un paciente psiquiátrico o epiléptico. La necesidad de respuestas rápidas y la toma de decisiones sobre la pregunta que debe responderse diferirán para cada patología que se presente. Por tanto, la neuropsicología considera la psicometría al incorporar los aspectos básicos de la medición psicológica, las habilidades como entrevistador y los aspectos clínicos de la neurología de la conducta¹⁷.

En este mismo contexto es posible situar el debate constante acerca del factor cualitativo o cuantitativo en la ENPS, basado en los preceptos de la corriente lurianista. En este ámbito, la tarea fundamental

del estudio de las funciones corticales superiores afectadas consiste en describir los cambios que se presentan en la actividad psíquica, destacar el defecto fundamental y, a partir de este, deducir las alteraciones sistémicas secundarias y explicar el síndrome que constituye la consecuencia del defecto principal¹³. Por otra parte, son fundamentales las características inherentes que el neuropsicólogo debe poseer, como flexibilidad, curiosidad, inventiva y empatía⁴.

Test y técnicas de evaluación neuropsicológicas

Se han construido diversos instrumentos para la evaluación de funciones cognitivas. En su mayor parte se han integrado en baterías neuropsicológicas, lo que mejora su utilidad para la valoración, al comprender un conjunto de pruebas que sirven como «analizadores» de las diferentes funciones cognitivas que pueden estar afectadas por lesiones en el sistema nervioso central y, fundamentalmente, de la corteza cerebral. En este sentido, las baterías neuropsicológicas incluyen la exploración de una amplia gama de funciones cognitivas²⁰, o bien pueden ser de naturaleza específica y centrar su ejecución en tareas cognitivas aproximadamente reconocibles y particulares^{4,18} (cuadro 16.4).

En el contexto clínico, y en dependencia de los objetivos de la valoración, las necesidades y las posibles limitaciones

del abordaje psicométrico, la evaluación neuropsicológica puede efectuarse a través de: a) test de cribado o *screening*; b) baterías neuropsicológicas; c) test específicos de funciones determinadas, y d) escalas complementarias.

Test de cribado o screening

Este tipo de prueba breve ha sido diseñado para mostrar en poco tiempo una serie de capacidades cognitivas básicas. El test de cribado es de fácil aplicación, posee buena fiabilidad, aceptabilidad, simplicidad, facilidad de administración y puntuación, su coste económico es bajo y es válido por su adaptabilidad transcultural. Sin embargo, solo proporciona un índice general del rendimiento y no un «perfil cognitivo», por lo que se usa como paso previo a la evaluación exhaustiva⁷. Entre los ejemplos de test de cribado se encuentran los siguientes: Mini-Mental de Folstein (evaluación de demencia), test de siete minutos, *screen* de deterioro de memoria, dibujo del reloj y *token test*, entre otros¹⁷.

Baterías neuropsicológicas

La evaluación neuropsicológica exige la descripción de una amplia gama de funciones cognoscitivas, por lo que las baterías neuropsicológicas, aunque no aportan descripciones detalladas, brindan un perfil de rendimiento global, sumamente útil en trastornos difusos. Estas baterías fueron creadas con el objetivo

Cuadro 16.4 Procesos cognitivos

Procesos cognitivos simples o básicos

Sensación
Percepción
Atención y concentración
Memoria

Procesos cognitivos superiores o complejos

Pensamiento
Lenguaje
Inteligencia

de valorar las consecuencias del daño cerebral⁷ y, a partir de su aplicación, es posible identificar los dominios cognitivos en los que será necesario realizar test adicionales. Algunos ejemplos de baterías neuropsicológicas⁴ son: batería de Halstead-Reitan (escaso uso), batería Luria-Nebraska, test Barcelona¹⁸, Neuropsi²¹, Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)²² y escalas de Inteligencia Wechsler¹⁸ (WAIS, WISC). Recientemente se publicó la batería HUMANS, específica para valoración del VIH-sida, que incluye las siguientes áreas: atención y velocidad de procesamiento de la información, memoria, función ejecutiva, lenguaje, habilidades visuoespaciales/visuoconstruccionales y habilidades motoras. Su realización requiere unas 3-4 h. La versión paralela en inglés de esta batería se ha utilizado con éxito durante más de una década con pacientes VIH-1 positivos^{23,24}.

Test específicos de funciones determinadas

La selección de test específicos depende de la hipótesis de evaluación que haya sido formulada y debe plantearse como estrategia para establecer una diferenciación entre el funcionamiento de las habilidades cognoscitivas deficitarias. Algunos ejemplos de estos instrumentos son Torre de Londres, *Wisconsin Card Sorting*, test de Stroop (función ejecutiva), escala de memoria de Wechsler (WMS III), test de afasia de Boston y test de lenguaje Peabody⁷, entre otros.

Escalas complementarias

En la clínica suelen emplearse diferentes escalas funcionales para evaluar la conducta cotidiana del sujeto, es decir, su desempeño en el medio habitual en que se desenvuelve. Dichas escalas requieren la observación directa o el estudio

de la información proporcionada por los cuidadores del paciente¹⁹. Entre las principales se encuentran:

- Índice de Katz.
- Índice de Barthel.
- Escala de Kenny.
- *Alzheimer Disease Assessment Scale* (ADAS).
- *Rapid Disability Rating Scale-2* (RDRS-2)¹⁹.

En paralelo al tipo de test empleado, un aspecto importante corresponde a la estimación de la inteligencia, la personalidad, la funcionalidad y la calidad de vida tanto en los pacientes como en sus cuidadores. Esta estimación adquiere especial importancia en trastornos crónicos, como la demencia de tipo Alzheimer, la esclerosis múltiple o el traumatismo craneal, que en conjunto ofrecen un diagnóstico integral del paciente y su entorno para establecer estrategias de intervención.

LA NEUROPSICOLOGÍA CONTEMPORÁNEA O MODELOS CONTEMPORÁNEOS DE LA NPS

Neuropsicología cognitiva

Surge a partir de la psicología cognitiva, que intenta ofrecer una explicación científica acerca de cómo el cerebro lleva a cabo actividades complejas como la memoria, la atención, la visión o el lenguaje, entre otras²⁵. Dicha explicación fue establecida a partir de la analogía entre el funcionamiento del cerebro humano y los ordenadores²⁵⁻²⁷.

La neuropsicología cognitiva se presenta como alternativa al modelo tradicional clínico y plantea que la actividad cerebral es un sistema representacional que emula un sistema computacional⁷. Las funciones cerebrales son descritas a través de componentes específicos denominados módulos.

Sin embargo, estos no deben constituirse en el único foco de interés, ya que también se debe entender el funcionamiento de estos módulos y no solo su interrelación²⁵.

Para entender el funcionamiento de la mente y el cerebro no basta con apreciar las distintas alteraciones que provoca una lesión cerebral; es preciso analizar los distintos componentes que pueden o no resultar afectados ante dicha lesión. Por ello es importante reconocer los procesos cognitivos deteriorados e intactos²⁷. Dos premisas a partir de las cuales se explica dicho funcionamiento son la disociación (puede estar afectada una determinada tarea y conservada otra, con disociación entre ambas) y la asociación (una tarea deficitaria determinada se acompañará de la alteración de otra)²⁷.

La fundamentación de estudio de la neuropsicología cognitiva se basa en la descripción de grupos, sino en la premisa de caso único ($N = 1$), dado que existe heterogeneidad incluso entre sujetos con idéntica afectación o etiología del daño²⁶. Sin embargo, esta aproximación dejaría al margen la posibilidad de efectuar comparaciones y generalizaciones de resultados; en algunos casos, la comparación de sujetos de una misma entidad sindrómica puede ser de utilidad²⁷.

Redes neuronales

Una de las corrientes más en auge en las últimas décadas, pese a no ser particularmente reciente, es la *teoría conexionista* (o *conexionismo*). Esta hipótesis se enmarca en una rama de las ciencias cognitivas, particularmente de las neurociencias, surgida hace más de cinco décadas, específicamente con el desarrollo de la teoría de las redes neuronales artificiales como un intento de simulación abstracta de sus homólogas biológicas²⁸.

El conexionismo ofrece una herramienta empleada por áreas como la ingeniería e incluso la administración. A lo largo de su desarrollo, dio la pauta para la explicación del funcionamiento del cerebro a partir de interconexiones establecidas en forma de *redes*, consideradas como redes neuronales, que ilustran el modelo explicativo de circuitos implicados en determinadas funciones cerebrales.

Dos de las concepciones más importantes del conexionismo fueron propuestas por Hebb (1949) y Lashley (1950). Hebb aportó la regla *delta*, en la que se introduce el concepto de ensamblaje celular (neuronal) a partir del cual se produce el aprendizaje. Lashley menciona la existencia de equipotencialidad de la corteza cerebral, donde cierto engrama de células se dedica especialmente a memorias especiales²⁹.

Varios autores propiciaron el acercamiento entre cognitivismo y neuropsicología, y presentaron los primeros modelos de explicación del funcionamiento cerebral superior a partir de determinados circuitos. Entre ellos destacaron Marr y Poggio, en los años setenta, y posteriormente Willshaw, y Ellis y Young, con sus reconocidos modelos³⁰.

El modelo de explicación funcional horizontal y vertical del procesamiento cerebral a partir de las redes neuronales ha sido ampliamente utilizado con particular ímpetu a partir de los años setenta. En la neuropsicología fue adoptado por la corriente cognitiva, para buscar una forma alternativa y diferente de explicar las diversas habilidades cognitivas, como el lenguaje escrito y hablado, la atención y la memoria.

Desde esta perspectiva es posible exponer diferentes procesos. Uno de los primeros y más estudiados corresponde a las redes atencionales, cuyo pionero y principal expositor es Michael Posner. Este investigador mencionó en 1978 que

la atención hace intervenir tres redes especializadas:

- *Red de alerta*, encargada de lograr y mantener el estado de alerta. Incluye la relación talámica y cortical de zonas relacionadas con el sistema de noradrenalina. A partir de ella es posible que se establezcan las redes siguientes.
- *Red de orientación*, que permite orientar y localizar los estímulos. Selecciona la información prioritaria, considerándola como atención perceptiva o de exploración.
- *Red ejecutiva o de atención anterior*, también denominada sistema atencional anterior³¹, que corresponde a la atención deliberada equivalente al control de la acción ya descrita anteriormente por Luria en relación con las áreas prefrontales de programación, regulación, verificación de la actividad y modificación de la conducta. Guarda una importante vinculación con el desarrollo en la infancia hasta la maduración, que permite la tarea de autorregulación^{31,32}.

Existen otros enfoques, como el de Pribram y McGuiness o el de Mesulam, que plantean modelos de redes bastante similares, aunque difieren en los componentes o en el número de estos. Específicamente, Mesulam³³ (1987) describe cinco tipos de redes neuronales según principios de organización topográfica:

- *Red atencional*, ubicada en el córtex parietal posterior, el área ocular frontal y la circunvolución cingular (hemisferio dominante derecho).
- *Red de la emoción y la memoria*, en la región hipocampal-entorrinal y el complejo amigdalino.
- *Red ejecutiva y del comportamiento*, en el córtex prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y parietal posterior.

- *Red del lenguaje*, en las áreas de Wernicke y de Broca (hemisferio dominante izquierdo).
- *Red de reconocimiento de caras y objetos*, en el córtex temporal lateral y temporopolar³³.

A partir de estos modelos, neurólogos, neuropsicólogos y psiquiatras se han interesado por realizar un análisis funcional en correlación neuroanatómica, en la búsqueda de una cartografía cognitiva y emocional del cerebro, tanto en la lesión cerebral como en el estudio de diferentes paradigmas cognitivos y de funcionalidad cerebral en sujetos normales². Gracias a la especialización funcional demostrada en diferentes experimentos a través de los métodos de activación y sustracción, ha sido posible identificar regiones específicas en el procesamiento de movimientos o en la percepción de sensaciones³¹.

Neuropsicología forense

Las técnicas neuropsicológicas en los problemas que atienden los tribunales comenzaron a utilizarse hace una década, como meras translaciones de una metodología e instrumental a problemas no específicos para la misma. Desde entonces, el término neuropsicología forense ha sido utilizado de manera creciente para referirse a una especialidad de la neuropsicología que consiste en la aplicación de los conocimientos neuropsicológicos al ámbito legal³⁴.

Cuando actúa como testigo experto, el neuropsicólogo forense se centra en eventos y/o individuos específicos, intentando exponer de qué modo una disfunción del sistema nervioso se relaciona con los hechos por los que un sujeto determinado está siendo investigado judicialmente. Por ejemplo, explica si el envejecimiento normal, el alcoholismo, los problemas del desarrollo, la parálisis cerebral, el daño

cerebral adquirido, el consumo de drogas, la epilepsia, los déficits cognitivos y emocionales, el retardo mental, los trastornos del aprendizaje, las alteraciones neurológicas (incluidas las demencias), los trastornos del lenguaje o los accidentes vasculares encefálicos tienen alguna relevancia desde el punto de vista legal.

Por tanto, la neuropsicología forense ofrece en el ámbito legal la posibilidad de realizar, de forma fiable y sensible, la identificación de trastornos cognitivos, la descripción de estos y de su gravedad, su relación con el SNC y, finalmente, la recomendación de futuras evaluaciones y tratamiento³⁵.

A diferencia de la neuropsicología clínica, no solo debe responder a la consistencia entre los diferentes dominios cognitivos, la gravedad del daño, la relación con la conducta presentada por el sujeto y la etiología del daño. Además, ha de integrar toda esta información para explicar un aspecto legal determinado³⁵. La materia civil del traumatismo craneoencefálico suele ser la de mayor demanda.

Técnicas de neuroimagen

En los últimos 20 años, la tecnología ha permitido el desarrollo de múltiples técnicas de neuroimagen que han logrado aplicar el método lesional para obtener la definición anatómica exacta de las lesiones cerebrales en sujetos vivos³. Estas técnicas se están incorporando de forma creciente a la investigación en neuropsicología.

La tomografía axial computarizada (TAC) es un estudio radiológico que, a partir de la proyección de rayos X, permite la obtención de imágenes del cerebro en múltiples imágenes secuenciales hasta el vértice craneal. Además, hace posible visualizar el espacio subaracnoideo, los ventrículos, los ganglios basales, el tálamo,

la cápsula interna y externa, la sustancia blanca y gris de los hemisferios cerebrales, la cisura silviana y los surcos corticales, así como el hueso de la bóveda craneal^{2,10}.

Por su parte, la resonancia magnética (RM) proporciona un mayor contraste tisular, especialmente de tejidos blandos. En particular, la resonancia magnética funcional (RMf) ha permitido el estudio del cerebro a partir de los cambios fisiológicos, mientras que la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) facilita, por ejemplo, la identificación directa de cambios metabólicos. También es posible examinar la actividad cerebral a partir de la modificación en el uso de la oxihemoglobina cuando se realiza una tarea mental, como el registro con la llamada técnica de BOLD (*blood oxygenation level dependency*, por sus siglas en inglés) en la resonancia. Esta técnica destaca para su aplicación clínica en la detección de funcionamiento cognitivo ubicado en determinadas zonas cerebrales¹⁰. A su vez, el estudio de los diferentes haces cerebrales que proporcionan información en distintos trastornos neurológicos y cognitivos corresponde a la *tractografía*, que es una técnica de resonancia magnética que emplea tensores de difusión y que, a partir de la difusión anisotropa, restringe las moléculas de agua en un solo sentido en la sustancia blanca. Constituye una poderosa herramienta *in vivo* para estudiar la integridad microestructural de la sustancia blanca cerebral, y su principal a enfermedades neurodegenerativas vasculares y porte es para el diagnóstico en los traumatismos craneoencefálicos (TCE), isquemia subcortical, enfermedades neurodegenerativas vasculares y edema³⁶. Se muestra gráficamente con identificación en colores de los diferentes haces de fibras (comisurales, de asociación y de proyección).

Ventajas de la aplicación de la neuroimagen y su relación con la neuropsicología

Algunas de las ventajas asociadas a las pruebas de neuroimagen en la evaluación neuropsicológica son: 1) ofrecen imágenes del cerebro de gran precisión; 2) permiten la localización topográfica específica ante diversas etiologías; 3) facilitan la visualización de lesiones neuroanatómicas de tamaño reducido; 4) relacionan las lesiones neuroanatómicas con los déficits observados en la evaluación; 5) favorecen el control y el seguimiento de las lesiones cerebrales en comparación con las pruebas neuropsicológicas; 6) valoran de manera eficaz la posible degeneración difusa del cerebro y la atrofia cerebral; 7) mejoran el conocimiento de diversos cuadros clínicos, y 8) permiten conocer el funcionamiento del cerebro *in vivo*^{2,7,11,37}.

Las técnicas de neuroimagen han favorecido la integración entre la función y la estructura de forma objetiva y confiable, sustentada en la evidencia científica de los diversos cambios cerebrales y su funcionalidad. La interrelación entre la neuroimagen funcional como método no invasivo y la neuropsicología es una clara muestra de los avances y perspectivas actuales en el estudio del cerebro *in vivo* y de los alcances de estas ciencias aplicadas.

Rehabilitación neuropsicológica

Las personas que han sufrido un traumatismo craneal o que presentan secuelas de lesión cerebral debido a un accidente vascular cerebral, tumoración o efectos de agentes químicos, entre otros, posiblemente tendrán alteración de algún proceso mental, como lenguaje, memoria u otra función cerebral². El neuropsicólogo cuenta con herramientas que pueden ayudar a una mejor adaptación a las nuevas

condiciones de vida, así como a establecer autonomía y, en consecuencia, una mejor calidad de vida³⁸.

La estimulación y la rehabilitación cognitiva son métodos que buscan auxiliar a pacientes con demencia en los estadios iniciales para que aprovechen al máximo sus funciones a pesar de las dificultades que en estas se presentan^{3,4}. La rehabilitación neuropsicológica también está dirigida a adultos con deterioro cognitivo leve o demencia en estadios tempranos de la enfermedad. El programa debe estar enfocado para conservar, en la medida de lo posible, las capacidades cognitivas de la persona enferma y ayudar a sus familiares a adaptarse al deterioro progresivo de su paciente^{38,39}. La intervención en las etapas iniciales de esta enfermedad, integrando a los pacientes en programas de estimulación cognitiva, se convierte en una tarea de suma importancia en el área de la neuropsicología, como parte de un equipo interdisciplinario⁴⁰. Las investigaciones más recientes han mostrado, por una parte, que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) en fases iniciales presentan un deterioro de la memoria semántica y, por otra, la preservación de la capacidad de aprendizaje implícito hasta los periodos finales de la enfermedad³⁸⁻⁴⁰.

Existen diferentes programas en español diseñados para el abordaje específico de la estimulación cognitiva. Entre ellos figura el programa *Activemos la mente*⁴⁰, de Peña-Casanova, para pacientes con demencia. Consta de varios libros. La *Orientación al familiar* es el libro de la memoria, la percepción, la conducta y el comportamiento, y el propio material del programa. El *Programa Grador*; basado en sistemas de programación, corresponde a un *software* con multimedia que permite sistematizar sesiones de evaluación y rehabilitación; está dirigido a personas con demencia, traumatismo craneal

Caso clínico 16.1

Mujer de 65 años, con antecedentes familiares de probable demencia en dos hermanas mayores, solteras, sin más datos patológicos de interés. La queja tiene 1 año de evolución de pérdida de memoria para hechos recientes, desorientación temporoespacial ocasional y conductualmente apatía. La exploración neurológica fue normal en ese momento. La puntuación en el MMSE de Folstein fue de 21, en el test de CI verbal de 83 y en el CI ejecutivo de 85, con un global de 83, correspondiente a

normal bajo. El EEG presenta una discreta actividad focal frontotemporal izquierda y brotes delta bifrontales. La TAC y la RM muestran moderada atrofia cortical.

Evolución lentamente progresiva con empeoramiento de su fallo mnésico, mayor desorientación, reducción del lenguaje, incapacidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria, dependiente de familiares. Evolución hacia un mayor deterioro (tabla 16.3).

TABLA 16.3 Pruebas empleadas en la evaluación neuropsicológica

| | |
|----------------------|---|
| Inteligencia | Escala de Wechsler (WPPSI, WISC, WAIS) Test de inteligencia no verbal (TONI) |
| Atención | Test de Stroop <i>Continuous Performance Test (CPT)</i> Test de cubos de Corsi |
| Memoria | Test de aprendizaje y memoria California, Perri Test de aprendizaje verbal de Rey Retención visual de Benton Memoria de Wechsler Test conductual de memoria Rivermead Figura compleja de Rey |
| Praxias | Praxis constructiva Figura de Rey Test del reloj |
| Lenguaje | <i>Token test</i> (Renzi y Vignolo) Test de Boston Peabody Habilidades psicolingüísticas de Illinois (III) |
| Funciones ejecutivas | <i>Trail Making Test (A, B)</i> Test de interferencia de Stroop <i>Wisconsin Card Sorting</i> Torre de Londres Batería de control ejecutivo (Goldberg, 1999) |
| Conducta motora | <i>Grooved Pegboard</i> <i>Finger Tapping</i> <i>Bruininks Oseretzki</i> |

TABLA 16.3 Pruebas empleadas en la evaluación neuropsicológica (cont.)

| | |
|----------------------------------|--|
| Batería neuropsicológica | <i>Luria Nebraska Children</i> Nepsy <i>Luria Nebraska Adults</i> Test Barcelona Neuropsi ENI |
| Aprendizaje Logros académicos | Batería psicoeducativa en español Woodcock Tale Wrat Key Math |
| Inventarios | CPQ/HSPQ EDAH CUMANIN |
| Escalas | Escala de Guadalajara (exploración de signos hemorrágicos) Lateralidad (Benton, inventario de Edimburgo) Percepción visual Percepción auditiva Conners, padres y maestros Entrevistas infantiles Pruebas proyectivas |

www.medilibros.com

y otros trastornos neurológicos⁴¹. El *Baúl de los recuerdos* es un programa diseñado para cuidadores y familiares de enfermos de Alzheimer u otros tipos de demencias, con el propósito de entrenarles en la aplicación de la estimulación cognitiva; se compone de ocho tomos: manual de aplicación, atención y percepción, orientación, memoria, lenguaje, razonamiento y cálculo, música, motricidad y manualidades, así como actividades de la vida diaria. El programa permite elaborar el perfil cognitivo y un perfil funcional del enfermo, así como diseñar tareas y actividades⁴². El *Programa Smartbrain* comprende actividades interactivas y multimedia que adaptan y adoptan la tecnología al campo de la psicoestimulación; es una herramienta para la estimulación cognitiva de personas con déficit cognitivo o para la prevención de personas con riesgo de perder sus capacidades cognitivas⁴³.

CONCLUSIÓN

En este capítulo hemos presentado una visión general de la neuropsicología aplicada en las ciencias de la salud, como una disciplina integrante de las neurociencias, a partir de una breve descripción de sus antecedentes, sus fundamentos teóricos, su campo de aplicación y sus aplicaciones más actuales. Se ha ofrecido también un análisis de las técnicas de neuroimagen funcional, neuropsicología forense, neuropsicología cognitiva y rehabilitación cognitiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ardila A, Roselli M. *Neuropsicología clínica*. México: El Manual Moderno; 2007.
2. Junqué C. *Manual de Neuropsicología*. Madrid: Síntesis; 2009.
3. Kolb B, Wishaw IQ. *Fundamentos de neuropsicología humana*. México: Panamericana; 2006.

4. Lezak M, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
5. Benton A. *Introducción a la neuropsicología*. Barcelona: Fontanella; 1971.
6. Marcos Bars T. *Neuropsicología clínica. Más allá de la psicometría*. Barcelona: Mosby/Doyma; 1994.
7. Portellano JA. *Introducción a la neuropsicología*. México: McGraw Hill; 2005.
8. Bear M, Connors B, Paradiso M. *Neurociencia. La exploración del cerebro*. Barcelona: Walters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.
9. González RG, Romero JM. *Resonancia magnética funcional en las alteraciones cerebrales*. En: Mercader JM, editor. *Neuro-radiología*. Barcelona: Masson; 2004.
10. Damasio H. *Human Brain Anatomy in Computerized Images*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
11. Junqué C. *Aplicaciones de la neuroradiología en la neuropsicología*. En: Mercader JM, editor. *Neuroradiología*. Barcelona: Masson; 2004.
12. Luria AR. *Las funciones corticales superiores del hombre*. 3.^a ed. México: Fontamara; 2000.
13. Peña-Casanova J. *La Neurología de la conducta. Curso Neurología de la Conducta y Demencias*. Disponible en: <https://masters-oid.uab.es/nnc/html/entidades/web/home/home.html> (consultado el 1 de julio de 2010).
14. Baddeley AD. *Memoria humana. Teoría y Práctica*. México: McGraw-Hill; 1999.
15. Rosenzweig MR, Leiman AL, Breedlove SM. *Psicología biológica. Una introducción a la neurociencia conductual, cognitiva y clínica*. Barcelona: Ariel; 2001.
16. Perea Bartolomé MA. *Los test neuropsicológicos. Curso de Neurología de la Conducta y Demencias*. Disponible en: <https://masters-oid.uab.es/nnc/html/entidades/web/17cap/c17.html> (consultado el 1 de julio de 2010).
17. Peña-Casanova J. *Test neuropsicológicos*. Barcelona: Masson; 2006.
18. Peña-Casanova J, del Ser T. *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona: J.R. Prous; 1994.
19. Gallegos MS, Gorostegui ME. *Procesos cognitivos*. Disponible en: www.files.procesos.webnode.com/200000027-4236951d3/procesos_cognitivos_simples.pdf (consultado el 1 de julio de 2010).
20. Ostrosky-Solís F, Ardila A, Roselli M. *Evaluación neuropsicológica breve en español*. Neuropsi. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 1997.
21. Matute E, Roselli M, Ardila A. *Evaluación neuropsicológica infantil*. ENI. México: El Manual Moderno; 2007.
22. Ardila A, Goodkin K, Concha-Bartolini M, Lecusay-Ruiz R, O'Mellan-Fajardo S, Suárez-Bustamante P, et al. *HUMANS: una batería neuropsicológica para la evaluación de pacientes infectados con VIH-I*. *Rev Neurol* 2003;36(8):756-62.
23. American Academy of Neurology Consensus. *Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders*. *Neurology* 2007;69:1789-99.
24. Parkin AJ. *Exploraciones en neuropsicología cognitiva*. Madrid: Panamericana; 1999.
25. Benedet MJ. *Metodología de la investigación básica en neuropsicología cognitiva*. *Rev Neurol* 2003;36(5):457-66.
26. Ellis AW, Young AW. *Neuropsicología cognitiva humana*. Barcelona: Masson; 1992.
27. Luque JL, Galeote M. *La explicación del desarrollo desde el marco de las teorías conexionistas*. En: Barajas C, Fuentes M, González A, de la Morena L (comp.). *Psicología del desarrollo: teoría y métodos*. Madrid: Pirámide; 1997.
28. Caballero de la Torre V, Robles Rodríguez FJ. *Conexionismo: una útil herramienta para las ciencias y un problemático modelo para la psicología*. *Revista de Filosofía* 2005;3:77-91.
29. Rumelhart DE, McClelland JL, Hinton GE. *The Appeal of Parallel Distributed Processing*. En: Rumelhart DE, McClelland JL, The P.D.P. Research Group, editors. *Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructure of Cognition Volume 1 Foundations*. Cambridge: MIT Press; 1986.
30. Posner MI, Sheese BE, Odludas Y, Tang YY. *Analyzing and shaping human attentional networks*. *Neural Netw* 2006;19:1422-9.
31. Posner M. *Neuropsychology of human attention networks*. *Asociación Mexicana de Neuropsicología. Rev Neuropsicol* 2006;1(1): 19-24.

32. Mesulam MM. Principles of behavioral neurology. Philadelphia: FA Davis; 1985.
33. Jarne A. Manual de Psicopatología clínica. Barcelona: Paidós; 2000.
34. Larrabee GJ. Forensic Neuropsychology. A Scientific Approach. New York: Oxford University Press; 2005.
35. Correia S, Lee SY, Voorn T, Tate DF, Paul RH, Zhang S, et al. Quantitative tractography metrics of white matter integrity in diffusion-tensor MRI. *Neuroimage* 2008;42:568-81.
36. Cabeza R, Kingstone A. Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition. 2nd ed. Cambridge: MIT Press; 2006.
37. Arango-Lasprilla JC. Rehabilitación neuropsicológica. México: El Manual Moderno; 2004.
38. Muñoz Céspedes JM, Tirapu Ustárroz J. Rehabilitación neuropsicológica. Guías de intervención. Madrid: Síntesis; 2001.
39. Peña Casanova J. Activemos la mente. Barcelona: Fundación "La Caixa"; 1999.
40. Franco MA, Orihuela T, Bueno Y, Cid T. Programa Grador. Valladolid: Enditras; 2000.
41. AFAL. El Baúl de los Recuerdos. Madrid: AFAL; 2003.
42. Educamigos y Fundación ACE. Smartbrain. Barcelona, 2004.

www.medilibros.com

Introducción a la rehabilitación neuropsicológica

Carlos José De los Reyes Aragón, Alexander Moreno y Juan Carlos Arango Lasprilla

INTRODUCCIÓN

La rehabilitación neuropsicológica (RN) consiste en el uso de todos los recursos disponibles para incrementar la independencia y la calidad de vida de personas con alteraciones neuropsicológicas¹. En otras palabras, la RN puede ser definida como la aplicación de procedimientos y técnicas con el fin de que las personas con déficits cognitivos secundarios a un daño cerebral adquirido (DCA) puedan retornar a sus actividades cotidianas de manera segura, productiva e independiente^{2,3,4}.

DESARROLLO HISTÓRICO DE LA REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

El primer registro de técnicas para mejorar las consecuencias de los déficits cognitivos provocados por un daño cerebral adquirido (DCA) data de hace 3.000 años, cuando se utilizaban las craneotomías para la curación de heridas encefálicas, enfermedades psiquiátricas y la epilepsia⁵. Fue el médico francés Paul Broca quien, en 1865, describió de manera detallada un procedimiento sistematizado para la rehabilitación de alteraciones de la lectu-

ra que presentaba un paciente con lesión cerebral⁶.

No obstante, el desarrollo de los primeros programas científicos de rehabilitación moderna aparecen después de la Primera Guerra Mundial^{7,5}. Durante este periodo surgieron grandes avances en este aspecto gracias a la creación, principalmente en Alemania y Austria, de centros dedicados a la rehabilitación del DCA en soldados lesionados⁸, los cuales incluían programas de hospitalización, evaluación psicológica e intervención vocacional⁷.

En ese momento, la intervención se centraba principalmente en el mejoramiento de alteraciones de lenguaje hablado, la lectura y la escritura⁹, y se utilizaban estrategias en las que se hacía uso de las habilidades cognitivas preservadas como sustitutas de las deficitarias, aproximación que hoy se conoce como compensación^{10,11,12}. Además, se enfatizaba acerca de la necesidad de combinar el tratamiento clínico con la observación de la capacidad vocacional, con miras a que el paciente volviera al trabajo⁷.

Como era de esperar, tras la finalización de la guerra, el auge de la rehabilitación neuropsicológica disminuyó hasta

el estallido de la Segunda Guerra Mundial, época en la que el psicólogo ruso Alexander Luria llevó a cabo numerosas investigaciones con soldados lesionados¹³. A través estos estudios, Luria desarrolló su teoría de los sistemas funcionales cerebrales y proveyó las bases para el desarrollo de estrategias de rehabilitación neuropsicológica, no solo para los déficits de lenguaje, sino también para alteraciones de la planificación motora, la percepción visual y las funciones ejecutivas¹⁴.

Paralelamente, en otros países se continuó con la investigación centrada en la rehabilitación de la afasia, creándose diferentes centros de rehabilitación en el Reino Unido. Uno de los aspectos más relevantes para la rehabilitación neuropsicológica desarrollados en ese momento fue el propuesto por el psicólogo británico Oliver Zangwill, considerado un pionero de la rehabilitación moderna⁵. Zangwill planteó la posibilidad de adoptar dos enfoques diferentes en el tratamiento de las alteraciones cognitivas secundarias a DCA: el reentrenamiento de la función deteriorada y la sustitución de la misma¹². Además, subrayó la importancia no solo de la evaluación cognitiva del paciente, sino también de la evaluación de su funcionalidad¹⁵.

Al igual que en Europa, una vez finalizada la Segunda Guerra Mundial, en EE. UU. se crearon centros de atención para veteranos de guerra, dedicados a la rehabilitación de alteraciones cognitivas producidas por DCA, y se desarrollaron instrumentos de medición para evaluar los problemas cognitivos que presentaban estos pacientes, así como su posterior evolución y pronóstico¹⁶. Desde ese momento se incrementó el desarrollo de programas y centros de rehabilitación, así como de disciplinas como la terapia ocupacional y la fisioterapia, que intentaban responder a las

necesidades que planteaban los pacientes con lesión cerebral⁷.

Después de la Segunda Guerra Mundial, el auge de la investigación en neuropsicología clínica y el incremento de la incidencia de traumatismos craneoencefálicos por accidentes de tráfico ayudaron al desarrollo de técnicas de rehabilitación en todo el mundo¹⁷. Este desarrollo permitió que se llegara a la conclusión de que era posible identificar que existían alteraciones específicas responsables de los déficits mnémicos y perceptuales posteriores a DCA, por lo que, si se planificara un tratamiento para ellas, se podría mejorar el desempeño del paciente en un amplio rango de actividades⁷.

Durante los años sesenta y setenta se desarrollaron también diferentes técnicas de rehabilitación en centros de Nueva York e Israel. Además, se estableció, como otro objetivo importante de la RN, el tratamiento de los problemas conductuales derivados de la lesión cerebral⁷. Durante este tiempo se comenzó a implementar la utilización de programas multidisciplinarios de rehabilitación, que incluían ejercicios cognitivos, psicoterapia, terapia ocupacional, terapia vocacional, terapia recreativa, terapia familiar y actividades de reintegración en la comunidad. Estos programas tuvieron como objetivo ayudar a los pacientes a mejorar la conciencia de sus limitaciones y establecer metas para el retorno de estas personas a su vida social, laboral y familiar¹⁸.

Uno de los principales avances en este periodo, y en la década de los ochenta, fue la creación del modelo de «tratamiento diario», en el que los pacientes ya no residían en instituciones de salud, sino que se planificaba el mayor número de intervenciones posibles para que fueran realizadas en su entorno natural⁷. El objetivo principal de este nuevo enfoque era mejorar el ajuste del paciente a su casa,

comunidad y lugar de trabajo¹⁹. De igual forma que los enfoques de rehabilitación holísticos y vocacionales, se desarrollaron intervenciones dirigidas a mejorar déficits cognitivos específicos, como la amnesia, que muchas veces incluían el uso de herramientas informáticas⁷.

En Latinoamérica, el avance que ha tenido la RN ha sido un poco más lento que el que se ha presentado en el resto del mundo. El primer libro que se escribió en español sobre la rehabilitación fue publicado en México en 1996²⁰. En 2003, la revista *Avances en Psicología Clínica Latinoamericana* publicó un número monográfico sobre rehabilitación de personas con daño cerebral²¹, y en 2006 se publicó un segundo libro sobre rehabilitación neuropsicológica por la editorial Manual Moderno²².

Aunque no se han producido muchos avances en el área de la RN en Latinoamérica, se podría decir que en los últimos 5 años ha aumentado de forma notable el número de personas interesadas en trabajar en este campo. Así, muchas universidades han comenzado a organizar y a ofrecer cursos de formación en esta área, además de programas de especialización y maestría. Por otra parte, es común encontrar que, en la actualidad, muchos de los centros de rehabilitación de personas con daño cerebral en Latinoamérica están incluyendo cada vez más la rehabilitación cognitiva dentro de los servicios que se ofrecen a los pacientes. En consecuencia, es de esperar que en los próximos 10 o 15 años esta disciplina se consolide de manera importante en la región.

En los últimos años, el desarrollo de investigaciones en rehabilitación ha seguido siendo bastante amplio. Sin embargo, crecientemente se encuentran estudios cuyo objetivo es revisar la eficacia de los diferentes tratamientos y técnicas recogidos en la literatura científica^{23,24,25}. Varios de estos trabajos de revisión coinciden en

que la mayoría de los estudios sobre RN presentan importantes dificultades metodológicas, las cuales limitan las conclusiones que se pueden sacar a partir de sus resultados²⁵. Para el futuro, cabe esperar que, con los nuevos avances en el área de las nuevas tecnologías (realidad virtual, computadores), el perfeccionamiento de instrumentos clínicos de evaluación y diagnóstico y el uso de técnicas de neuroimagen (resonancia magnética funcional y *neurofeedback*)²⁶ se mejoren los programas de rehabilitación que existen en la actualidad y se creen programas basados en la evidencia.

PRINCIPIOS PARA LA PRÁCTICA DE LA REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Mateer² destaca algunos principios para la práctica de la rehabilitación neuropsicológica, que se resumen en la [tabla 17.1](#).

Características generales de la rehabilitación neuropsicológica. Variables que influyen en la recuperación

Se ha demostrado que el proceso de RN puede verse afectado por diferentes variables, como la etiología del DCA⁵, la gravedad de la lesión²⁷, el nivel premórbido del paciente²⁸, su edad²⁹, la lateralidad y el sexo⁵, entre otras. Sin embargo, desde el punto de vista teórico, es posible agrupar estos factores que influyen en la RN en tres modalidades o variables: activas, pasivas y de soporte^{11,30}.

Según Herrmann y Parenté³⁰, las variables activas son cognitivas y afectan al contenido de la información que se procesa, como, por ejemplo, percepciones, recuerdos, imágenes, etc. Este tipo de variables se divide en dos: manipulaciones mentales y tendencias mentales. Las primeras son procesos que ayudan a la codificación de la

TABLA 17.1 Principios para la práctica de la rehabilitación neuropsicológica (RN)

| Principio | ¿Por qué? |
|---|---|
| Individualización de la RN | Los pacientes con daño cerebral adquirido (DCA) muestran alteraciones heterogéneas que influyen de manera determinante en el proceso; por ejemplo, el grado de alteración cognitiva y el nivel de conciencia de la enfermedad |
| Integración paciente-familiar-terapeuta en la RN | La participación activa del paciente y su familia permite que puedan trabajar de manera conjunta para conseguir los objetivos propuestos |
| Establecimiento de metas relevantes y de mutuo acuerdo, teniendo en cuenta las capacidades funcionales del paciente | Las ganancias obtenidas mediante la RN no deben limitarse a mejorar los déficits, sino que deben observarse también en un incremento del nivel funcional |
| Evaluación de la eficacia teniendo en cuenta los cambios en las capacidades funcionales | La evaluación de la eficacia de un programa de RN debe incluir instrumentos que midan los cambios funcionales generados a través de la intervención |
| Inclusión de varias perspectivas y diversas aproximaciones dentro de la RN | Debido a los diferentes perfiles cognitivos de los pacientes con DCA, es probable que diferentes personas presenten distintos déficits, por lo que un solo enfoque de rehabilitación puede no funcionar igual para todas sus alteraciones. La combinación de estrategias como, por ejemplo, ayudas de memoria externas, psicoeducación y estimulación cognitiva, mostrará mejores resultados que la utilización de cada una de ellas por separado |
| Consideración de los aspectos afectivos y emocionales que conlleva el DCA, para la RN | Tras un DCA es frecuente la aparición de síntomas de ansiedad y depresión, los cuales influyen de manera negativa en el proceso de rehabilitación. En un programa de RN deben tratarse de manera integral los síntomas cognitivos y afectivos del paciente |
| Evaluación constante | Por último, es importante que cualquier programa de RN evalúe constantemente la utilidad que está teniendo la intervención realizada. De esta manera, es posible verificar que la RN está consiguiendo los objetivos que se plantearon o, si es necesario, hacer ajustes o cambiar definitivamente el tratamiento |

Tomado de Mateer, 2006.

información, como las estrategias mnemotécnicas y la formación de imágenes mentales. Por su parte, las tendencias mentales son patrones más o menos fijos que la persona aplica en situaciones específicas; por ejemplo, al

tener que resolver un problema planteado, la persona lo planifica antes de actuar o empieza a ejecutarlo por ensayo y error.

Las variables pasivas, en cambio, son las que afectan a la disposición, la inclinación

y la preparación hacia una tarea determinada¹¹. Estas variables pueden clasificarse en: fisiológicas, como el estado físico y consumo de medicamentos y otras sustancias, y psicológicas, como el estado emocional y la motivación. Por ejemplo, un paciente con un bajo nivel de conciencia (variable pasiva fisiológica) tendrá, probablemente, muchas dificultades atencionales y de memoria. De igual forma, una persona con síntomas depresivos (variable pasiva psicológica) podría mostrar un perfil cognitivo similar.

Por último, las variables de soporte son las externas al sujeto, que asumen el trabajo de las funciones alteradas. Según Herrmann y Parenté³⁰, existen tres tipos de estas variables: prótesis, que ayudan a los pacientes a manejar situaciones que requieren el uso de las funciones cognitivas alteradas (agendas electrónicas, calculadoras, diarios, etc.); modificación del ambiente físico, y utilización de la red social del paciente como estrategia de compensación de sus déficits¹¹.

Principios metodológicos de la rehabilitación neuropsicológica

Está claro que antes de cualquier proceso de RN es necesaria una completa evaluación neuropsicológica y funcional que permita determinar no solo las áreas alteradas, sino también las conservadas^{5,10}. Únicamente con esta evaluación es posible analizar los déficits en los que intervenir y las fortalezas sobre las cuales basar las estrategias de intervención^{11,31}.

De manera general, el diseño de un programa de RN debe estar sustentado en un modelo teórico claro y han de establecerse objetivos específicos a corto, medio y largo plazo, teniendo en cuenta los intereses y necesidades del paciente^{32,33}. Es necesaria la planificación de sesiones

individuales; también es recomendable programar sesiones grupales, que permiten poner a prueba las actividades que se han desarrollado de manera individual y estimular las habilidades sociales de los participantes (Chirivella-Garrido, 2001; Fernández-Guinea, 2001a).

Por su parte, las actividades de rehabilitación como tal deben estar organizadas de manera jerárquica, con intervención de las alteraciones más importantes, y servir de base para la mejora del resto. Para ello, las tareas de rehabilitación han de exigir inicialmente demandas mínimas al paciente, que, poco a poco, incrementará el nivel de dificultad¹⁰. En otras palabras, se debe empezar con tareas simples, para realizar de manera paulatina ejercicios más complejos.

Durante la RN debe existir también una retroalimentación o *feedback* constante, que permita al paciente valorar su rendimiento y sus progresos. Igualmente, el paciente ha de tener claro y comprender los procesos que está llevando a cabo, así como su utilidad^{33,35}.

Por último, a la vista de los resultados de la evaluación constante realizada durante el proceso de rehabilitación, así como la evolución del DCA y de la funcionalidad³⁶, se redireccionarán los objetivos, se elevarán los niveles de complejidad de las tareas y se aumentará o disminuirá la frecuencia de las terapias.

MECANISMOS Y MODALIDADES DE REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

En RN suelen identificarse diferentes mecanismos por los cuales se intenta mejorar las alteraciones que presentan los pacientes con DCA^{10,12,31,37}. Estos mecanismos son: restitución o restauración, compensación, sustitución, activación-estimulación e

TABLA 17.2 Principales objetivos de los diferentes mecanismos de rehabilitación neuropsicológica

| Mecanismo | Objetivo |
|-------------------------|---|
| Restauración | Estimular y recuperar las funciones cognitivas deterioradas, entrenando directamente cada una de ellas mediante tareas y ejercicios |
| Compensación | Entrenar y potenciar la utilización de las habilidades preservadas, como mecanismos alternativos para la realización de las tareas que, debido a los déficits cognitivos, se encuentran limitadas |
| Sustitución | Enseñar al paciente diversas estrategias que le permitan disminuir el impacto que tienen las alteraciones cognitivas en su vida diaria |
| Activación-estimulación | Aumentar la activación de áreas cerebrales hipoactivas, a través de diferentes mecanismos como el uso de fármacos o entrenamiento en <i>neurofeedback</i> |
| Integración | Mejorar la actividad cognitiva de manera global, a través del entrenamiento en tareas específicas y ecológicamente válidas para el sujeto |

Tomado de Ginarte-Arias, 2002.

integración, los cuales pueden ser utilizados de manera individual o combinada, y cuyos objetivos principales se muestran en la **tabla 17.2**.

Los mecanismos de rehabilitación pueden ser desarrollados mediante el empleo de diferentes modalidades de rehabilitación existentes³⁸. La primera y más antigua de estas modalidades es la estimulación no dirigida o práctica, también llamada entrenamiento inespecífico, ya que, a través de ella, se ejercitan las funciones cognitivas de manera general, con el fin de elevar su nivel de funcionamiento de manera holística³⁹. En esta modalidad suelen utilizarse tanto ejercicios de papel y lápiz como informáticos¹¹.

Otra de las modalidades de rehabilitación es la estimulación dirigida o directa, en la que, a diferencia del entrenamiento inespecífico, se seleccionan funciones

cognitivas puntuales para ejercitar, de acuerdo con los resultados del proceso de evaluación neuropsicológica previo a la intervención⁴⁰. Por su parte, la modalidad de entrenamiento de estrategias, como su nombre indica, se utiliza con la finalidad de enseñar al paciente estrategias cognitivas aplicables en varios contextos, como, por ejemplo, enseñarles a utilizar técnicas visuales o verbales para mejorar la memoria¹⁰. De igual forma, en la modalidad de ayudas externas se instruye al paciente en el uso de herramientas, como agendas, relojes y calculadoras, para mejorar su funcionalidad en el día a día⁴¹.

Por último, en rehabilitación neuropsicológica se usan también modalidades como cambios nutricionales, tratamientos farmacológicos, métodos quirúrgicos y tratamientos psicológicos y psicosociales, entre otros¹¹.

TÉCNICAS ESPECÍFICAS DE REHABILITACIÓN POR FUNCIÓN

En las últimas décadas, con el avance de la neuropsicología, se han desarrollado diferentes técnicas específicas de rehabilitación de funciones cognitivas y se han realizado estudios que evalúan su utilidad. Como es de esperar, un gran número de estas investigaciones se centran en la rehabilitación de la memoria⁴²⁻⁵⁰. Sin embargo, la rehabilitación de otras funciones, como la atención⁵¹⁻⁵⁷, las funciones ejecutivas^{5,58-68} son cada vez más estudiadas. En la [tabla 17.3](#) se resumen algunas de las técnicas más comunes y que han demostrado utilidad para la rehabilitación de estas funciones cognitivas. Finalmente, la rehabilitación de alteraciones cognitivas, como la apraxia y la agnosia, se basa principalmente en tareas de restauración y sustitución⁵.

PRINCIPALES MODELOS DE REHABILITACIÓN

De manera general, pueden distinguirse cuatro tipos de modelos de rehabilitación neuropsicológica: reentrenamiento, enfoques teóricos de la neuropsicología cognitiva, métodos combinados y enfoque holístico.

El reentrenamiento es un modelo centrado en la utilización de técnicas compensatorias, de tal manera que se enseña al paciente a manejar sus problemas cognitivos para que estos tengan un menor impacto en sus actividades⁶⁹. En otras palabras, se entrena al paciente para que aprenda a ejecutar tareas específicas a pesar de los déficits cognitivos que presenta. Diferentes investigaciones han demostrado la utilidad del modelo de reentrenamiento en tareas como la conducción⁷⁰⁻⁷² y la preparación de alimentos⁷³.

Por su parte, la aplicación de los modelos teóricos de la neuropsicología cognitiva en rehabilitación se centran en

la identificación y el tratamiento de los déficits cognitivos de manera individual⁶⁹. Aunque este modelo no propone de manera clara cómo intervenir en los déficits cognitivos identificados durante la evaluación⁷⁴, esta identificación precisa permite el diseño de programas de intervención efectivos, basados en técnicas restaurativas y compensatorias, principalmente.

Los programas diseñados en este modelo han demostrado utilidad en la rehabilitación de alteraciones de memoria⁷⁵⁻⁷⁷, atención^{55,56,78,79} y funciones ejecutivas⁸⁰. Sin embargo, la posibilidad de abordar las secuelas emocionales, sociales y comportamentales de las personas con DCA a través de este enfoque teórico es limitada⁷⁴.

El modelo de intervención combinado integra, en cambio, elementos de la psicología cognitiva, la psicología conductual y la neuropsicología para elaborar programas de rehabilitación que reduzcan los problemas cotidianos debido a las alteraciones cognitivas de personas con daño cerebral adquirido³⁴. Este tipo de intervención se utiliza de manera frecuente en la rehabilitación de las alteraciones en las funciones ejecutivas^{63,81}, ya que, en muchos casos, estas suelen incluir déficits cognitivos y comportamentales⁸²⁻⁸⁶.

Por último, el modelo holístico se centra principalmente en intentar aumentar el nivel de conciencia, aceptación y comprensión de la intervención cognitiva, así como en desarrollar estrategias compensatorias para las alteraciones cognitivas posteriores a DCA³⁴. La utilización de este enfoque en rehabilitación neuropsicológica radica en que recientes estudios^{84,87,88} han comprobado que una mejor conciencia y conocimiento de los déficits posteriores a un DCA produce en el paciente mejores estrategias de afrontamiento, establecimiento de metas más realistas y mejores estrategias compensatorias.

TABLA 17.3 Técnicas de rehabilitación neuropsicológica específicas por función

| Función | Técnica | ¿En qué consiste? |
|---------|--|---|
| Memoria | Entrenamiento directo de la capacidad de memoria | Utilización de métodos restaurativos para la función mnémica, ya sea a través de ejercicios de papel y lápiz o por medio del uso de computadores. Debe procurarse emplear durante el entrenamiento diferentes modalidades sensoriales (visual, auditivo, motor, etc.) |
| | Aprendizaje sin error | Evitar o reducir al máximo el número de errores y proporcionar solo respuestas correctas, al contrario que el sistema de ensayo y error |
| | Recuperación espaciada | Proporcionar al paciente cierta información, que deberá recordar cada vez que el terapeuta lo solicite a lo largo de cortos intervalos de duración creciente, durante los cuales se realizan actividades que generen interferencia |
| | Imaginería visual | Utilización de imágenes o figuras, en la mente o en medios concretos, con el objetivo de establecer asociaciones entre ellas y la información que se pretende recordar |
| | Difuminación | Brindar al paciente pistas para la evocación de la información, que disminuyen sistemáticamente a medida que el sujeto va aprendiendo, hasta que desaparecen por completo |
| | Efecto de generación | Asegurar que los sujetos autogeneren la información que debe memorizarse, de tal manera que estos tengan una participación activa en el proceso de aprendizaje |
| | Efecto de espaciado | Repetir al paciente la información que debe aprender, separando estas repeticiones en diferentes intervalos en el tiempo |
| | Entrenamiento en estrategias mnemotécnicas | Entrenar al paciente en la utilización de estrategias mnemotécnicas, como verbalización, palabras gancho, agrupamiento, rimas, etc. |
| | Ayudas externas | Sustituir la capacidad de memoria perdida por diferentes herramientas, como agendas, relojes, diarios, etc. |

(Continúa)

TABLA 17.3 Técnicas de rehabilitación neuropsicológica específicas por función (cont.)

| Función | Técnica | ¿En qué consiste? |
|----------------------|---|---|
| Atención | Entrenamiento directo del proceso atencional | Utilización de métodos restaurativos para la función atencional. Un ejemplo de esta técnica es el programa <i>Attention Process Training</i> (ATP), diseñado por Sohlberg y Mateer (1986, 1987, 2001), que ofrece diferentes tareas para la rehabilitación de diferentes tipos de atención (focalizada, sostenida, selectiva, etc.) |
| | Soporte ambiental | Modificación del ambiente para compensar los problemas atencionales, por ejemplo, eliminar estímulos distractores en el lugar de trabajo |
| | Ayudas externas | Como en el caso de la memoria, la utilización de este tipo de ayudas permite organizar la información de una mejor manera y, por lo tanto, mejorar la capacidad atencional |
| | Utilización de estrategias | Empleo de autoinstrucciones y rutinas para mejorar la focalización de la atención en las tareas que se realizan |
| | Tratamiento farmacológico <i>Neurofeedback</i> | Utilización de metilfenidato y otro tipo de medicamentos psicoestimulantes, con el fin de aumentar los niveles de atención, especialmente en casos de trastorno por déficit de atención con hiperactividad Utilización de condicionamiento operante para que, por medio del <i>neurofeedback</i> , los sujetos con alteraciones atencionales aprendan a modificar la amplitud y la frecuencia de ondas cerebrales, especialmente en áreas cerebrales hipoactivas |
| Funciones ejecutivas | Entrenamiento directo de las funciones ejecutivas | Utilización de métodos restaurativos para la rehabilitación de las funciones ejecutivas, como la impulsividad, la falta de planificación, la inflexibilidad cognitiva y el bajo nivel de pensamiento abstracto, entre otros |
| | Ayudas externas | Utilización de pistas que permitan sustituir capacidades cognitivas alteradas, como la planificación y la desinhibición |
| | Enseñanza de rutinas | Enseñanza de un grupo de comportamientos necesarios para desarrollar tareas específicas, especialmente aquellas actividades instrumentales complejas de la vida diaria |
| | Estrategias metacognitivas | Entrenamiento en el uso de estrategias específicas, con el fin de que el paciente determine y ejecute diferentes etapas de análisis y elabore autoinstrucciones para la solución y verificación para la resolución de problemas y la realización de tareas. Uno de los principales modelos de esta técnica es el <i>Goal Management Training</i> ⁴⁰ , que propone la autoformulación de preguntas que permitan planificar y verificar el cumplimiento de los objetivos de una tarea específica |

| | | |
|----------|---|---|
| | Entrenamiento para el manejo del tiempo | Entrenamiento para calcular de manera aproximada el tiempo que invertirá en tareas específicas y para que revise continuamente durante su ejecución el tiempo que está invirtiendo en ellas |
| | Autorregulación de la conducta | Entrenar al paciente para que identifique y disminuya la frecuencia de conductas inadecuadas, a través del registro de aparición de las mismas y de su sustitución por otras más adaptativas |
| Lenguaje | Entrenamiento directo del lenguaje | Utilización de métodos restaurativos para la rehabilitación de las alteraciones de lenguaje, como anomia, mala comprensión verbal, baja fluidez, mala producción de lenguaje articulado y alteraciones en la producción gramatical, entre otras |
| | Programas de facilitación | Ayudar al paciente a recuperar destrezas del lenguaje mediante la presentación de claves o pistas que le ayuden en la producción o comprensión del lenguaje |
| | Programas de reaprendizaje | Como su nombre indica, consiste en volver a enseñarle al paciente funciones perdidas, por ejemplo, la lectura y la escritura |
| | Programas de reorganización | Utilizar modelos de compensación, mediante el uso de las capacidades de lenguaje preservadas. Un ejemplo de este modelo es la terapia de entonación melódica ⁶⁸ , que consiste en enseñar al paciente a pronunciar palabras a partir de canciones, ya que este no puede hablar, pero sí cantar. De esta forma, se busca emplear las habilidades para el procesamiento musical conservadas del hemisferio no dominante para el lenguaje (en la mayoría de los casos el derecho) |
| | Programas de adaptación | Utilizar modelos de compensación en el que se sustituyen las capacidades de lenguaje alteradas con otras funciones cognitivas; por ejemplo, en casos en los que el paciente muestra alteraciones severas en la producción del habla, podría enseñársele a utilizar el lenguaje con signos |
| | Tratamiento farmacológico | Uso de medicamentos, como el precursor de la dopamina levodopa, junto con terapia del lenguaje, para mejorar el lenguaje en pacientes afásicos ^{68,125} |

Uso de ayudas externas en rehabilitación neuropsicológica

Uno de los recursos más utilizados para la rehabilitación neuropsicológica de diferentes funciones cognitivas es el uso de ayudas externas como técnica de sustitución. Numerosas investigaciones han demostrado que estas ayudas pueden ser útiles en casos de déficits de memoria^{41,89,90-92}, atención^{52,93} y funcionamiento ejecutivo^{62,94}, entre otros.

Las ayudas externas consisten en el uso de herramientas electrónicas (relojes de alarma, agendas electrónicas, celulares y grabaciones) y no electrónicas (agendas, libros de anotaciones, diarios, listas y calendarios), así como de modificaciones ambientales⁹⁵. Este tipo de ayudas tienen un importante impacto sobre la vida diaria de los pacientes, ya que ayudan directamente a compensar el déficit resultante de las alteraciones cognitivas y, por lo tanto, permiten un mayor acercamiento a la rehabilitación funcional⁹⁶.

De acuerdo con los estudios realizados^{94,97}, las ayudas externas, como calendarios, diagramas y cuadernos, son las herramientas más usadas. De igual forma, se ha identificado que las variables que mejor predicen el beneficio obtenido por los pacientes por el uso de ayudas externas son, entre otras, la edad, la antigüedad de la lesión, el número de ayudas externas usadas premórbidamente y la medida del funcionamiento atencional.

Por último, a pesar de que la utilización de ayudas externas en rehabilitación neuropsicológica es una de las técnicas que más beneficios funcionales demuestra tener en pacientes con daño cerebral^{41,90,92,98}, una dificultad para su utilización en pacientes con DCA es que se requiere que la persona tenga cierta capacidad de memorizar información para aprender su manejo.

REHABILITACIÓN DE LOS PROBLEMAS EMOCIONALES

Las alteraciones emocionales forman parte del conjunto de problemas psicológicos que se pueden presentar como consecuencia de un DCA. Incluyen depresión, ansiedad, agresividad, labilidad emocional e irritabilidad, entre otras⁹⁹, ideación suicida u homicida crónica, pobre control de impulsos, y altos niveles de ira y frustración¹⁰⁰⁻¹⁰². Igualmente, se pueden presentar alteraciones psiquiátricas, como cambios de personalidad, del comportamiento y dificultad en la regulación emocional¹⁰³, así como variaciones en el nivel conductual y cognitivo. Idealmente, el tratamiento de estos síntomas debería incluir terapia farmacológica, psicoterapia individual y un proceso de intervención con el entorno familiar del paciente¹⁰⁰.

En el ámbito farmacológico se han utilizado tratamientos para las alteraciones del estado de ánimo con medicamentos como carbamazepina, clonazepam, ácido valproico¹⁰⁴ y antidepresivos serotoninérgicos¹⁰⁵. Por otro lado, los síntomas de agitación y agresividad han mejorado mediante el uso de bloqueadores beta¹⁰⁶ y de fármacos neuroestimulantes, como el metilfenidato y la amantadina¹⁰⁷⁻¹⁰⁸.

En cuanto a las aproximaciones de psicoterapia individual, figuran los enfoques psicoeducativos, que tienen como principal objetivo instruir a los pacientes con información pertinente para el tratamiento de los síntomas, tomando como guía principal las indicaciones de los especialistas. Este tipo de aproximaciones produce en los pacientes mejorías significativas en casos en los que se han documentado trastornos del estado del ánimo, especialmente en presencia de antecedentes psiquiátricos previos al DCA¹⁰⁹. Estas técnicas han mostrado eficacia también para la prevención de estrés posttraumático hasta en un 50%,

en comparación con sujetos que no recibieron este tipo de tratamiento¹¹⁰.

Uno de los objetivos más comunes del tratamiento de las alteraciones emocionales desde diversas aproximaciones es la mejoría del estado de ánimo de los pacientes. La terapia cognitivo-conductual ha demostrado utilidad para producir mejorías en este aspecto, mejorando, además, el resultado de los pacientes en escalas de funcionalidad¹¹¹. También se ha comunicado disminución significativa de los síntomas posconmocionales¹¹², así como un decremento de los niveles de ansiedad y de la incidencia de estrés postraumático¹¹³. Adicionalmente, la terapia musical ha demostrado ser una herramienta efectiva para la mejora del estado del ánimo de pacientes con DCA¹¹⁴ y adultos mayores con deterioro cognitivo y síntomas de depresión¹¹⁵.

Por último, es importante resaltar que, aunque anteriormente el tratamiento de las consecuencias emocionales había sido enfocado con trabajos individuales con cada paciente, hoy en día se suele recurrir a diversos modelos de intervención grupal en centros especializados de rehabilitación integral, cuya terapia se centra en la educación del paciente, el apoyo social, el desarrollo de habilidades, los procesos interpersonales y aproximaciones cognitivo-conductuales¹⁰¹.

TRABAJO CON LA FAMILIA EN REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Enfermedades crónicas como el DCA afectan no solo al paciente, sino también a su familia¹¹⁶⁻¹¹⁸. Debido a las grandes alteraciones de diversa índole que pueden aparecer en estos pacientes, son los familiares los que generalmente se encargan de ellos y asumen el rol de cuidadores: centran su atención en el paciente e invierten en él

gran parte de su tiempo, energía y recursos para proveerlo de cuidados¹¹⁹. Este fenómeno provoca que, con el DCA, la calidad de vida del paciente y de sus familiares disminuya notablemente.

Es común encontrar que los cuidadores de personas con DCA suelen estresarse debido a la exigencia de cuidado constante por la situación de su pariente, al verlo fracasar en su intento por realizar ciertas actividades, al tener que establecer la rutina diaria del paciente o ante la necesidad de restringir las actividades que este desearía hacer por sí solo y que podrían resultar peligrosas¹²⁰. Por tal motivo, en la actualidad, la gran mayoría de los programas de rehabilitación existentes incluyen dentro de sus tratamientos el trabajo con los cuidadores de los pacientes, ya que diferentes estudios coinciden en señalar la importancia de la familia en la rehabilitación de personas con DCA.

Teniendo en cuenta el carácter muchas veces irreversible del DCA y la relativamente larga expectativa de vida del paciente posterior al diagnóstico, es esperable que, sin ningún tipo de intervención, aparezcan a medio o largo plazo alteraciones en sus familiares. Por esta razón es importante diseñar estrategias de rehabilitación que incluyan paralelamente dos grandes frentes de trabajo: con el paciente y su ambiente, y con sus familiares y cuidadores. En diversos estudios¹²¹⁻¹²³ se ha demostrado que la utilización de técnicas específicas de intervención cognitiva y psicosocial ayuda a disminuir la dependencia del paciente con DCA y a mejorar su autoestima y la de sus familiares.

Finalmente, es importante llevar un seguimiento de la salud física y emocional de manera paralela del paciente y de su familia, para evaluar la pertinencia de una ayuda profesional más individualizada. Está demostrado que los familiares que

asisten a asesoramiento y grupos de apoyo tienen un decremento de los síntomas depresivos asociados al estrés del cuidado de pacientes crónicos, y que estos beneficios se mantienen a largo plazo¹²⁴.

CONCLUSIÓN

En paralelo al desarrollo de la neuropsicología, la RN ha evolucionado rápidamente durante las últimas décadas. Después de la época de las guerras, los adelantos en esta área han sido impulsados de forma importante por avances tecnológicos como la informática y la neuroimagen. A pesar de ello, una de las principales dificultades para el desarrollo de investigaciones en RN sigue siendo la heterogeneidad de los déficits cognitivos, generadora de dificultades metodológicas que limitan la posibilidad de generalización de los resultados obtenidos.

Por otra parte, para el diseño de un programa de rehabilitación es importante tener en cuenta principios fundamentales, como la individualización del tratamiento, la integración del paciente y su familia en el mismo, los aspectos emocionales y comportamentales del paciente, y la evaluación constante de los progresos, entre otros aspectos. De igual forma, deben considerarse las diferentes variables activas, pasivas y de soporte que estarán presentes en el proceso de intervención.

Es importante también que cualquier programa de rehabilitación se diseñe con una sólida base teórica. Al respecto, se suelen diferenciar cuatro modelos teóricos principales: reentrenamiento, enfoques teóricos de la neuropsicología cognitiva, métodos combinados y enfoque holístico. Así mismo, en la práctica se suelen distinguir cinco mecanismos de intervención: restauración, compensación, sustitución, activación-estimulación e integración.

En cuanto a la rehabilitación de funciones cognitivas, las técnicas específicas varían dependiendo de los déficits que se encuentren. Sin embargo, es frecuente el uso de estrategias metacognitivas, modificaciones ambientales, estimulación cognitiva y ayudas externas. De estas técnicas, una de las que más ganancias funcionales suele mostrar es la utilización de ayudas externas, que tienen un impacto directo sobre el incremento de la independencia de los pacientes con DCA.

Finalmente, cada vez se ha ido comprendiendo mejor la importancia de trabajar, de manera paralela a las alteraciones cognitivas, los problemas emocionales y comportamentales posteriores a DCA. De igual forma, se ha empezado a incluir dentro del tratamiento la atención y el apoyo a la familia, ya que está claro el impacto que tienen los déficits del paciente en su núcleo familiar, y viceversa. Resulta importante seguir desarrollando investigaciones que nos permitan, de cara al futuro, crear programas de rehabilitación cada vez más eficaces en aras de mejorar la calidad de vida de estos pacientes y de sus cuidadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jefferson G. Discussion on rehabilitation after injuries to the central nervous system. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1942;35:295-9.
2. Mateer C. Introducción a la rehabilitación cognitiva. En: Arango Lasprilla J, editor. *Rehabilitación Neuropsicológica. México: El Manual Moderno; 2006. p. 1-14.*
3. Posnsford J, Sloan W, Snow P. *Traumatic brain injury: rehabilitation for everyday adaptive living.* Hobe: Erlbaum; 1995.
4. Sohlberg M, Mateer C. *Cognitive rehabilitation: an integrative neuropsychological approach.* New York: Guilford Press; 2001b.
5. Portellano J. *Introducción a la Neuropsicología.* Madrid: McGraw-Hill; 2005.

6. Berker EA, Berker AH, Smith A. Translation of Broca's 1865 report. Localization of speech in the third left frontal convolution. *Arch Neurol* 1986;43(10):1065-72.
7. Boake C. Stage in the history of neuropsychological rehabilitation. En: Wilson B, editor. *Neuropsychological rehabilitation: theory and practice*. Lisse: Swets & Zeitlinger; 2003.
8. Poser U, Kholer J, Schönle P. Historical Review of Neuropsychological Rehabilitation in Germany. *Neuropsychol Rehabil* 1996;6(4):257-78.
9. Goldstein K. Die Behandlung, Fürsorge und Begutachtung der Hirnverletzten. Zugleich ein Beitrag zur Verwendung psychologischer Methoden in der Klinik. Leipzig: Vogel; 1919.
10. Ginarte-Arias Y. Rehabilitación cognitiva. Aspectos teóricos y metodológicos. *Rev Neurol* 2002;35(9):870-6.
11. López-Luengo B. Orientaciones en rehabilitación cognitiva. *Rev Neurol* 2001;33(4):383-7.
12. Zangwill O. Psychological aspects of rehabilitation in cases of brain injury. *Br J Psychol Gen Sect* 1947;37(2):60-9.
13. Luria A. The making of mind: a personal account of soviet psychology. Cambridge: Harvard University Press; 1979.
14. Christensen A. Alexandr Romanovich Luria (1902-1977): Contributions to Neuropsychological Rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil* 1996;6(4):279-304.
15. Zangwill O. A review of psychological work at the brain injuries Unit, Edinburgh, 1941-1945. *Br Med J* 1945;2:248-50.
16. Boake C. From the Binet-Simon to the Wechsler-Bellevue: tracing the history of intelligence testing. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24(3):383-405.
17. Jennett B, Teasdale G. Management of head injuries. Philadelphia: F. A. Davis; 1981.
18. Ben-Yishay Y. Reflections on the Evolution of the Therapeutic Milieu Concept. *Neuropsychol Rehabil* 1996;6(4):327-43.
19. Kregel J, West MD, Wehman PH, Sherron P, Kreutzer JS. Return to work for persons with severe traumatic brain injury: A data-based approach to program development. *J Head Trauma Rehabil* 1995;10(1):27-39.
20. Ostrosky-Solís F, Ardila A, Chayo R. Rehabilitación Neuropsicológica. México: Planeta; 1996.
21. Arango-Lasprilla J. Neuropsychological rehabilitation. *Advancements in Latin American Clinical Psychology* 2003;21.
22. Arango-Lasprilla J. Rehabilitación neuropsicológica. México: El Manual Moderno; 2006.
23. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81(12):1596-615.
24. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(8):1681-92.
25. Chesnut RM, Carney N, Maynard H, Mann NC, Patterson P, Helfand M. Summary report: evidence for the effectiveness of rehabilitation for persons with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1999;14(2):176-88.
26. Lynch B. Historical review of computer-assisted cognitive retraining. *J Head Trauma Rehabil* 2002;17(5):446-57.
27. Katz DI, Alexander MP. Traumatic brain injury. Predicting course of recovery and outcome for patients admitted to rehabilitation. *Arch Neurol* 1994;51(7):661-70.
28. Kesler SR, Adams HF, Blasey CM, Bigler ED. Premorbid intellectual functioning, education, and brain size in traumatic brain injury: an investigation of the cognitive reserve hypothesis. *Appl Neuropsychol* 2003;10(3):153-62.
29. Jaffe KM, Polissar NL, Fay GC, Liao S. Recovery trends over three years following pediatric traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76(1):17-26.
30. Herrmann D, Parenté R. A multimodal model approach to cognitive rehabilitation. *Neuro-rehabilitation* 1994;4:133-42.
31. Fernández-Guinea S. Estrategias a seguir en el diseño de los programas de rehabilitación neuropsicológica para personas con daño cerebral. *Rev Neurol* 2001a;33(4):373-7.
32. Fernández-Guinea S. ¿Qué es la rehabilitación neuropsicológica? Artículo presentado en el Simposio Internacional Virtual de Neuropsicología, 2001b.

33. Peña-Casanova J. Rehabilitación de la afasia y trastornos asociados. Barcelona: Masson; 1995.
34. Chirivella-Garrido J. Rehabilitación neuropsicológica. Valencia: Unidad de Neuropsicología del Hospital Dr. Peset; 2001.
35. Ygual A, Cervera JF. La intervención logopédica en los trastornos de la adquisición del lenguaje. *Rev Neurol* 1999;28(Suppl 2): S109-18.
36. Trápaga M. Una aproximación al problema del diagnóstico y la rehabilitación neurocognitiva de los trastornos mentales. La Habana: Servigraf; 2001.
37. Moreno-Gea P, Blanco-Sánchez C. Hacia una teoría comprensiva de la rehabilitación de funciones cerebrales como base de los programas de rehabilitación en enfermos con daño cerebral. *Rev Neurol* 2000;30(8):779-83.
38. Parenté R, Herrmann D. Retraining cognition: techniques and applications. Maryland: Aspen Publishers; 1996.
39. Powell G. Brain function therapy. Hants: Gower-Aldershot; 1981.
40. Bracy O. Cognitive rehabilitation: a process approach. *Cogn Rehabil* 1986;4:10-7.
41. Gutiérrez K, De los Reyes-Aragón C, Rodríguez M, Sánchez A. Técnicas de rehabilitación neuropsicológica en daño cerebral adquirido: ayudas de memoria externas y recuperación espaciada. *Psicología desde el Caribe* 2009;24:147-79.
42. Cohen M, Ylvisaker M, Hamilton J, Kemp L, Claiman B. Errorless learning of functional life skills in an individual with three aetiologies of severe memory and executive function impairment. *Neuropsychol Rehabil* 2010;20(3):355-76.
43. Da Silva L, Sunderland A. Effects of immediate feedback and errorless learning on recognition memory processing in young and older adults. *Neuropsychol Rehabil* 2010;20(1):42-58.
44. Glisky EL, Delaney SM. Implicit memory and new semantic learning in posttraumatic amnesia. *J Head Trauma Rehabil* 1996;11:31-42.
45. Hillary FG, Schultheis MT, Challis BH, Millis SR, Carnevale GJ, Galshi T, et al. Spacing of repetitions improves learning and memory after moderate and severe TBI. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25(1):49-58.
46. Laffan AJ, Metzler-Baddeley C, Walker I, Jones RW. Making errorless learning more active: self-generation in an error free learning context is superior to standard errorless learning of face-name associations in people with Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil* 2010;20(2):197-211.
47. Leng N, Copello A, Sayegh A. Learning After Brain Injury by the Method of Vanishing Cues: A Case Study. *Behavioural Psychotherapy* 1991;19:173-81.
48. Melton A, Bourgeois M. Training compensatory memory strategies via the telephone for persons with TBI. *Aphasiology* 2005;19(3-5):353-64.
49. O'Brien A, Chiaravalloti N, Arango-Lasprilla JC, Lengenfelder J, DeLuca J. An investigation of the differential effect of self-generation to improve learning and memory in multiple sclerosis and traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil* 2007;17(3):273-92.
50. Schefft BK, Dulay MF, Fargo JD. The use of a self-generation memory encoding strategy to improve verbal memory and learning in patients with traumatic brain injury. *Appl Neuropsychol* 2008;15(1):61-8.
51. Couillet J, Soury S, Lebornee G, Asloum S, Joseph PA, Mazaux JM, et al. Rehabilitation of divided attention after severe traumatic brain injury: a randomised trial. *Neuropsychol Rehabil* 2010;20(3):321-39.
52. Michel JA, Mateer CA. Attention rehabilitation following stroke and traumatic brain injury. A review. *Eura Medicophys* 2006;42(1):59-67.
53. Park NW, Ingles JL. Effectiveness of attention rehabilitation after an acquired brain injury: a meta-analysis. *Neuropsychology* 2001;15(2):199-210.
54. Ríos-Lago M, Muñoz-Céspedes JM, Paul-Lapedriza N. Alteraciones de la atención tras daño cerebral traumático: evaluación y rehabilitación. *Rev Neurol* 2007;44(5):291-7.
55. Sohlberg M, Mateer C. Attention Process Training (APT). Puyallup: Association for Neuropsychological Research and Development; 1986.
56. Sohlberg M, Mateer C. Effectiveness of an attention training program. *J Clin Exp Neuropsychol* 1987;9:117-30.
57. Sohlberg M, Mateer C. Cognitive rehabilitation. New York: Guilford Press; 2001a.

58. Burke WH, Zencius AH, Wesolowski MD, Doubleday F. Improving executive function disorders in brain-injured clients. *Brain Inj* 1991;5(3):241-52.
59. Fink F, Rischkau E, Butt M, Klein J, Eling P, Hildebrandt H. Efficacy of an executive function intervention program in MS: a placebo-controlled and pseudo-randomised trial. *Mult Scler* 2010;16(9):1148-51.
60. Levine B, Robertson IH, Clare L, Carter G, Hong J, Wilson BA, et al. Rehabilitation of executive functioning: an experimental-clinical validation of goal management training. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6(3):299-312.
61. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Capra R, Rocca M, Filippi M. Neuropsychological rehabilitation in adult multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl 2):S271-4.
62. Muñoz-Céspedes JM, Tirapu-Ustárroz J. Rehabilitación de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol* 2004;38(7):656-63.
63. Ownsworth T, Quinn H, Fleming J, Kendall M, Shum D. Error self-regulation following traumatic brain injury: A single case study evaluation of metacognitive skills training and behavioural practice interventions. *Neuropsychol Rehabil* 2010;20(1):59-80.
64. Pachalska M, Talar J, Baranowski P, Macqueen BD. The rehabilitation of executive functions in patients with closed-head injuries. *Ortop Traumatol Rehabil* 2000;2(3):77-87.
65. Albert ML, Sparks RW, Helm NA. Melodic intonation therapy for aphasia. *Arch Neurol* 1973;29(2):130-1.
66. Cuetos F. Rehabilitación de los trastornos del lenguaje. En: Arango-Lasprilla J, editor. *Rehabilitación neuropsicológica*. México: El Manual Moderno; 2006.
67. Norton A, Zipse L, Marchina S, Schlaug G. Melodic intonation therapy: shared insights on how it is done and why it might help. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1169:431-6.
68. Seniow J, Litwin M, Litwin T, Lesniak M, Czlonkowska A. New approach to the rehabilitation of post-stroke focal cognitive syndrome: effect of levodopa combined with speech and language therapy on functional recovery from aphasia. *J Neurol Sci* 2009;283(1-2):214-8.
69. Salas C, Báez M, Garreaud A, Daccarett C. Experiencias y desafíos en rehabilitación cognitiva: ¿hacia un modelo de intervención contextualizado? *Rev Chil Neuropsicología* 2007;2:21-30.
70. Akinwuntan AE, De Weerd W, Feys H, Pauwels J, Baten G, Arno P, et al. Effect of simulator training on driving after stroke: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005;65(6):843-50.
71. Devos H, Akinwuntan AE, Nieuwboer A, Ringoot I, Van Berghen K, Tant M, et al. Effect of Simulator Training on Fitness-to-Drive After Stroke: A 5-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2010;24(9):843-50.
72. Kotterba S, Widdig W, Brylak S, Orth M. Driving after cerebral ischemia—a driving simulator investigation. *Wien Med Wochenschr* 2005;155(15-16):348-53.
73. Yantz CL, Johnson-Greene D, Higginson C, Emmerson L. Functional cooking skills and neuropsychological functioning in patients with stroke: An ecological validity study. *Neuropsychol Rehabil* 2010;1-14.
74. Wilson B. Cognitive rehabilitation: how it is and how it might be. *J Int Neuropsychol Soc* 1997;3:487-96.
75. Matsuda O. Cognitive stimulation therapy for Alzheimer's disease: the effect of cognitive stimulation therapy on the progression of mild Alzheimer's disease in patients treated with donepezil. *Int Psychogeriatr* 2007;19(2):241-52.
76. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;183:248-54.
77. Talassi E, Guerreschi M, Feriani M, Fedi V, Bianchetti A, Trabucchi M. Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): a case control study. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44(Suppl 1):391-9.
78. Sohlberg M, Johnson L, Paule L, Raskin S, Mateer C. *Attention Process Training II: a program to address attentional deficits for persons with mild cognitive dysfunction*. Puyallup. Association for Neuropsychological Research and Development; 1994.

79. Sohlberg MM, McLaughlin KA, Pavese A, Heidrich A, Posner MI. Evaluation of attention process training and brain injury education in persons with acquired brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22(5):656-76.
80. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(18):2271-81.
81. Spikman JM, Boelen DH, Lamberts KF, Brouwer WH, Fasotti L. Effects of a multifaceted treatment program for executive dysfunction after acquired brain injury on indications of executive functioning in daily life. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;16(1):118-29.
82. Bivona U, Ciurli P, Barba C, Onder G, Azicnuda E, Silvestro D, et al. Executive function and metacognitive self-awareness after severe traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14(5):862-8.
83. Breed S, Sacks A, Ashman TA, Gordon WA, Dahlman K, Spielman L. Cognitive functioning among individuals with traumatic brain injury, Alzheimer's disease, and no cognitive impairments. *J Head Trauma Rehabil* 2008;23(3):149-57.
84. Ciurli P, Bivona U, Barba C, Onder G, Silvestro D, Azicnuda E, et al. Metacognitive unawareness correlates with executive function impairment after severe traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16(2):360-8.
85. Lezak M, Howieson D, Loring D. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press; 2004.
86. Millis SR, Rosenthal M, Novack TA, Sherer M, Nick TG, Kreutzer JS, et al. Long-term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2001;16(4):343-55.
87. Lundqvist A, Linnros H, Orlenius H, Samuelsson K. Improved self-awareness and coping strategies for patients with acquired brain injury—a group therapy programme. *Brain Inj* 2010;24(6):823-32.
88. Medley AR, Powell T. Motivational Interviewing to promote self-awareness and engagement in rehabilitation following acquired brain injury: A conceptual review. *Neuropsychol Rehabil* 2010;20(4):481-508.
89. Fritschy EP, Kessels RP, Postma A. External memory aids for patients with dementia: a literature study on efficacy and applicability. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2004;35(6):234-9.
90. Kim HJ, Burke DT, Dowds MM, George J. Utility of a microcomputer as an external memory aid for a memory-impaired head injury patient during in-patient rehabilitation. *Brain Inj* 1999;13(2):147-50.
91. Kurz A, Pohl C, Ramsenthaler M, Sorg C. Cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24(2):163-8.
92. Zencius A, Wesolowski MD, Krankowski T, Burke WH. Memory notebook training with traumatically brain-injured clients. *Brain Inj* 1991;5(3):321-5.
93. Sohlberg M, Mateer C. Improving attention and managing attentional problems. Adapting rehabilitation techniques to adults with ADD. *Ann N Y Acad Sci* 2001c;931:359-75.
94. MacDonald S, Wiseman-Hakes C. Knowledge translation in ABI rehabilitation: A model for consolidating and applying the evidence for cognitive-communication interventions. *Brain Inj* 2010;24(3):486-508.
95. Domenech S. *Aplicación de un programa de estimulación de memoria a enfermos de Alzheimer en fase leve*. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2004.
96. Boller F, Grafman J, Robertson I. Plasticity and rehabilitation. En: Boller F, Grafman J, editors. *Handbook of neuropsychology*. Bethesda: Elsevier; 2000.
97. Evans JJ, Wilson BA, Needham P, Brentnall S. Who makes good use of memory aids? Results of a survey of people with acquired brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9(6):925-35.
98. Kim HJ, Burke DT, Dowds MM Jr, Boone KA, Park GJ. Electronic memory aids for outpatient brain injury: follow-up findings. *Brain Inj* 2000;14(2):187-96.
99. Snell DL, Surgenor LJ, Hay-Smith EJ, Siegert RJ. A systematic review of psychological treatments for mild traumatic brain injury: an update on the evidence. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009;31(1):20-38.

100. Coetzer R. A clinical pathway including psychotherapy approaches for managing emotional difficulties after acquired brain injury. *CNS Spectr* 2009;14(11):632-8.
101. Delmonico RL, Hanley-Peterson P, Englander J. Group psychotherapy for persons with traumatic brain injury: management of frustration and substance abuse. *J Head Trauma Rehabil* 1998;13(6):10-22.
102. Velikonja D, Warriner E, Brum C. Profiles of emotional and behavioral sequelae following acquired brain injury: cluster analysis of the Personality Assessment Inventory. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010;32(6):610-21.
103. Warriner EM, Velikonja D. Psychiatric disturbances after traumatic brain injury: neurobehavioral and personality changes. *Curr Psychiatry Rep* 2006;8(1):73-80.
104. Mas F, Prichep LS, Alper K. Treatment resistant depression in a case of minor head injury: an electrophysiological hypothesis. *Clin Electroencephalogr* 1993;24(3):118-22.
105. Fann JR, Hart T, Schomer KG. Treatment for depression after traumatic brain injury: a systematic review. *J Neurotrauma* 2009;26(12):2383-402.
106. Fleming S, Greenwood RJ, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*(4) 2006; CD003299.
107. Mooney GF, Haas LJ. Effect of methylphenidate on brain injury-related anger. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74(2):153-60.
108. Nickels JL, Schneider WN, Dombrov ML, Wong TM. Clinical use of amantadine in brain injury rehabilitation. *Brain Inj* 1994;8(8):709-18.
109. Ghaffar O, McCullagh S, Ouchterlony D, Feinstein A. Randomized treatment trial in mild traumatic brain injury. *J Psychosom Res* 2005;61(2):153-60.
110. Bryant RA, Moulds M, Guthrie R, Nixon RD. Treating acute stress disorder following mild traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):585-7.
111. Leonard KN. Cognitive-behavioural intervention in persistent post-concussion syndrome: A control treatment outcome study. Austin: University of Texas; 2004.
112. Mittenberg W, Tremont G, Zielinski RE, Fichera S, Rayls KR. Cognitive-behavioral prevention of postconcussion syndrome. *Arch Clin Neuropsychol* 1996;11(2):139-45.
113. Soo, C, Tate R. Psychological treatment for anxiety in people with traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3): CD005239.
114. Magee W, Davidson J. The effect of music therapy on mood states in neurological patients: a pilot study. *J Music Ther* 2002;1:20-9.
115. Hanser SB, Thompson LW. Effects of a music therapy strategy on depressed older adults. *J Gerontol* 1994;49(6):P265-9.
116. Arango-Lasprilla JC, Quijano MC, Aponte M, Cuervo MT, Nicholls E, Rogers HL, et al. Family needs in caregivers of individuals with traumatic brain injury from Colombia. South America. *Brain Inj* 2010;24(7-8):1017-26.
117. Arango J, Moreno A, Rogers H, Francis K. The effect of dementia patient problems on caregiver well-being: Findings from a Spanish speaking sample from Colombia, South America. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009;24(5):384-95.
118. Watanabe Y, Shiel A, McLellan DL, Kurihara M, Hayashi K. The impact of traumatic brain injury on family members living with patients: a preliminary study in Japan and the UK. *Disabil Rehabil* 2001;23(9):370-8.
119. Jumisko E, Lexell J, Soderberg S. Living with moderate or severe traumatic brain injury: the meaning of family members' experiences. *J Fam Nurs* 2007;13(3):353-69.
120. Turner B, Ownsworth T, Cornwell P, Fleming J. Reengagement in meaningful occupations during the transition from hospital to home for people with acquired brain injury and their family caregivers. *Am J Occup Ther* 2009;63(5):609-20.
121. Ávila R, Bottino CM, Carvalho IA, Santos CB, Seral C, Miotto EC. Neuropsychological rehabilitation of memory deficits and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *Braz J Med Biol Res* 2004;37(11):1721-9.
122. Tappan R. Interventions for Alzheimer's disease. Baltimore: Health Professions Press; 1997.

123. Zanetti O, Oriani M, Geroldi C, Binetti G, Frisoni GB, Di Giovanni G, et al. Predictors of cognitive improvement after reality orientation in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 2002;31(3):193-6.
124. Gaugler J, Roth D, Haley W, Mittelman M. Can Counseling and Support Reduce Burden and Depressive Symptoms in Caregivers of People with Alzheimer's Disease During the Transition to Institutionalization? Results from the New York University Caregiver Intervention Study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(3):421-8.
125. Knecht S, Breitenstein C, Bushuven S, Waike S, Kamping S, Floel A, et al. Levodopa: faster and better word learning in normal humans. *Ann Neurol* 2004;56(1):20-6.

Electrofisiología y procesos psicológicos

Luis Miguel Sánchez Loyo

INTRODUCCIÓN

El estudio de la actividad cerebral en vivo ha sido de notable interés científico. Desde los trabajos pioneros de R. B. Caton y H. Berger hasta los tiempos actuales se han desarrollado diversas técnicas para el estudio de la actividad cerebral. Particularmente, la electrofisiología fue la primera técnica empleada para estudiar un cerebro en funcionamiento mediante el empleo del electroencefalograma (EEG).

Para su estudio, la actividad eléctrica cerebral se ha dividido convencionalmente en diversas frecuencias de ondas cerebrales, agrupadas en rangos de frecuencias o bandas: delta (1-3 hercios [Hz]), theta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (14-25 Hz) y gamma (> 30 Hz). Algunos trabajos han preferido subdividir las bandas de frecuencia o dedicar estudios para cada frecuencia (en hercios) de interés, con la intención de asociar un proceso psicológico (ya sea cognitivo o emocional) desarrollado a alguna frecuencia específica de la actividad eléctrica cerebral.

A la par de los estudios realizados con diferentes bandas de actividad cerebral, se han desarrollado otras técnicas de registro y análisis de la actividad eléctrica cerebral

para evaluar la respuesta eléctrica cerebral asociada a la presentación de un estímulo ambiental o al desempeño de una tarea mental con clara aparición temporal. La más conocida de estas técnicas se denomina potenciales relacionados con eventos (PRE). La principal ventaja de los PRE es la posibilidad de mostrar la actividad eléctrica cerebral asociada al procesamiento en tiempo real del cerebro en cada parte de la actividad mental propuesta (evento). Los PRE no evalúan las bandas de frecuencias típicas del EEG, sino componentes que se distinguen por ser positivos o negativos, por aparecer en un tiempo esperado (por ejemplo, 100 o 200 ms) después de un estímulo y por tener una distribución espacial particular en la corteza cerebral.

A su vez, existen técnicas de análisis cuantitativo del EEG que permiten ver la relación de una determinada frecuencia en microvoltios o en milisegundos de dos zonas cerebrales que pudieran interactuar durante el procesamiento psicológico. Estas técnicas son análisis matemáticos capaces de evaluar el enfasamiento (sincronización) de dos ondas cerebrales de diferentes zonas, la variación en la potencia eléctrica generada por determinadas áreas

cerebrales o la desincronización de un par de zonas cerebrales, entre muchas otras técnicas de análisis de la actividad eléctrica cerebral relacionadas con la realización de diversas tareas cognitivas o emocionales.

ANTECEDENTES

Los estudios que vincularon la actividad eléctrica cerebral y los procesos psicológicos comenzaron en el siglo XIX. En 1875, R. B. Caton presentó la existencia de corrientes eléctricas en cerebros de simios y conejos en el *British Medical Journal*. En 1929, H. Berger, después de casi 10 años de estudios, fue el primero en registrar la actividad eléctrica cerebral en humanos. Berger logró asociar la frecuencia de algunas ondas cerebrales a diferentes procesos mentales y describió el aplanamiento (pérdida de potencia) de las ondas cerebrales en la banda alfa (8-13 Hz) al tocar el dorso de la mano del participante, además de la reacción en la misma banda alfa al cálculo mental. Berger tenía la convicción que la relación mente-cuerpo podría ser explorada por métodos físicos. Su mayor logro fue identificar la banda alfa y su reacción a estimulación sensorial. Con ello demostró que la electroencefalografía se podría usar como una técnica para el conocimiento de la mente y sus procesos de manera científica. A partir de los trabajos de Berger, se desarrollaron nuevos estudios que constataron la asociación de diferentes frecuencias de ondas cerebrales con distintos procesos psicológicos.

En 1937, H. Rorhacher estudió la aparición de ondas cerebrales de alta frecuencia (ondas beta 14-25 Hz) vinculadas al incremento de la concentración y la actividad mental. Rorhacher consideró la frecuencia de ondas alfa como un resultado de procesos vegetativos sin relevancia en los procesos psicológicos. En 1980, A. Halliday

observó el carácter doble del bloqueo de las ondas alfa asociado a una reacción de atención inespecífica y generalizada, así como a una función cerebral específica; en otras palabras, el bloqueo de las ondas alfa puede deberse a diversos procesos cognitivos.

Dada la gran cantidad de datos disponibles sobre las diferentes asociaciones de la frecuencia alfa a los procesos psicológicos, en 1994 Erol Basar organizó un encuentro para mostrar estudios sobre el papel cognitivo de la banda alfa. En dicho encuentro se concluyó que las ondas alfa no son un fenómeno unitario, sino que representan un grupo amplio de funciones cerebrales integrativas, cuya interpretación quedaba pendiente. En síntesis, se puede decir que la evidencia hasta ahora acumulada ha demostrado que los procesos eléctricos en el cerebro pueden servir de indicio para los correlatos físicos de los procesos psicológicos, particularmente los cognitivos.

GENERACIÓN DEL REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL

Hasta ahora se ha señalado que la actividad eléctrica cerebral está asociada a determinados procesamientos psicológicos. Pero ¿cómo se generan los registros de la actividad cerebral, para posteriormente conectarlos con los procesos psicológicos cognitivos o emocionales?

El EEG es una actividad eléctrica producida por el cerebro. Se deriva de corrientes eléctricas continuas con alternancia en rangos de frecuencia. Tradicionalmente se han usado los intervalos de 1-30 Hz, por ser relevantes para estudios clínicos. Sin embargo, existen más frecuencias menores o superiores a las mencionadas. Las frecuencias inferiores a 1 Hz no han adquirido importancia, porque se han asociado a

sudoración en el cuero cabelludo y cambios en el flujo sanguíneo, entre otras respuestas fisiológicas no vinculadas con la actividad eléctrica cerebral. Las superiores a 30 Hz, que se han comenzado a estudiar, son de difícil interpretación. La actividad eléctrica cerebral de más 30 Hz, denominada banda gamma, se ha vinculado con estimulación visual, auditiva u olfativa, y con tareas cognitivas; también es producida por actividad eléctrica muscular.

Los generadores del EEG están en la materia gris del cerebro, orientados verticalmente en grupos de neuronas piramidales con sus dendritas dirigidas hacia la superficie del cuero cabelludo. Cada electrodo empleado en el EEG registra la actividad de 100 a 1.000 millones de neuronas, y la corteza cerebral tiene 33.000 millones de neuronas. La actividad eléctrica cerebral es generada por fluctuaciones en los potenciales de membrana, principalmente potenciales postsinápticos (50 a 200 ms de duración). Los potenciales de membrana (excitatorios e inhibitorios) forman flujos de corriente registrados en el cuero cabelludo. La principal fuente del EEG en el cuero cabelludo son los potenciales postsinápticos de los brazos de dendritas apicales en las capas corticales más altas y que su cuerpo se encuentra en las capas II, III y V de la corteza cerebral.

Existen dos condiciones imprescindibles para obtener el EEG: la actividad más o menos sincrónica de grupos de neuronas y la necesidad de que las neuronas estén organizadas en empalizadas. Si no se cumplen estos requisitos, no es posible el registro de la actividad eléctrica cerebral en el cuero cabelludo.

La organización de las neuronas en empalizada hace que estas se comporten como un dipolo: si actúan sincronizadamente, se producen potenciales susceptibles de registro en el EEG. Cabe señalar que, cuando las

neuronas forman una corriente, esta es extracelular, por lo que puede ser registrada, aunque la actividad neuronal suceda por debajo del cuero cabelludo, en el cráneo y en diferentes capas de la corteza cerebral. Cuando tiene lugar una excitación rítmica de un grupo neuronal, este genera un flujo eléctrico oscilante.

¿Qué hace oscilar a un grupo de neuronas? Lopes da Silva y Rotterdam consideraron en 1999 que las propiedades dinámicas del EEG dependen de parámetros de los grupos de neuronas, como ganancias de retroalimentación, fuerza de las conexiones, propiedades de tiempo de los potenciales sinápticos y propiedades no lineales. Esto implica que los potenciales de campo no son estacionarios, sino que se propagan en ondas viajeras a diferentes velocidades por la corteza cerebral y se registran con diferentes valores a lo largo del cuero cabelludo. Los potenciales de campo subyacentes al EEG se mueven a una velocidad de unos centímetros por segundo. La propagación de las ondas se debe a un potencial de campo en forma de círculo de unos milímetros de diámetro, que empieza, principalmente, con circulación en altas frecuencias.

En el registro de EEG, las propiedades globales dependen de la extensión espacial del sistema, según la cual las distintas velocidades de propagación en las fibras corticocorticales generan diferencias en la interacción a distancia. Cada onda del EEG registrada se debe a la actividad cortical sincronizada de al menos unos centímetros cuadrados de neuronas en la corteza cerebral, lo que sustenta la suposición de eventos análogos, de menor intensidad y más complejos, y da lugar a los elementos de sincronización en el EEG. En este sentido, P. L. Nunez consideró que los registros de EEG están dominados por interacciones intracorticales a corta distancia y

por interacciones corticocorticales a larga distancia. La generación del EEG tiene lugar en la corteza cerebral, pero podría ser dirigida por un impulso de estructuras subcorticales.

En suma, para obtener una respuesta eléctrica cerebral susceptible de registrarse en el EEG, esta debe ser generada por un grupo neuronal en oscilación. La oscilación se debe a la interacción más o menos sincrónica entre diferentes áreas de la corteza cerebral. Solo cuando amplios grupos neuronales se sincronizan es posible registrarlos en la superficie del cuero cabelludo.

Sincronización de grupos neuronales

Mediante estudios de crisis epilépticas en modelos animales, se evaluó el patrón de propagación de la energía en la corteza cerebral. Los hallazgos apoyaron el concepto de que la corteza cerebral actúa como un dipolo y es subyacente al EEG. En 1982, P. Rappelsberger observó que el gran nivel de complejidad del EEG es causado por el comportamiento de la corteza como un dipolo para las bandas de frecuencia lenta, con acusada superimposición de dipolos verticales de una extensión menor en diferentes profundidades de la corteza, lo que podría dar lugar a la aparición de las bandas de frecuencia alta. En este sentido, los rangos de frecuencia se deben a un fenómeno de resonancia que surge de los sistemas de fibras y células corticales.

El análisis de densidad corriente de la fuente demostró que las crisis epilépticas consisten en la cooperación de varios «hoyos atractores» y «fuentes generadoras» de corriente en diferentes niveles de la corteza, que tienden a esparcirse hacia arriba o hacia abajo. También se demostró que el EEG con el individuo en reposo se debe

a generadores en las capas más altas de la corteza. Este acercamiento, que describe e interpreta los elementos del EEG como contingentes sobre la estructura cortical, aportó la evidencia de que el EEG, en vez de ser considerado como una acción masiva del sistema nervioso, posee una fina estructura en dos dimensiones: espacio y tiempo.

No todos los elementos corticales han de estar involucrados en la actividad sincrónica o coherente. Existe evidencia de que las zonas responsables de la respuesta no específica son poco uniformes. Solo una pequeña fracción de las células corticales en un área interviene en la actividad sincrónica que es posible registrar en el EEG.

La uniformidad de las ondas es una condición primaria de eventos sincrónicos. La similitud de onda es una razón por la cual el análisis de espectro (para evaluar la actividad eléctrica cerebral mediante la potencia en microvoltios de un cierto intervalo de frecuencia) ofrece una manera efectiva matemáticamente de determinar este fenómeno. Eventos altamente sincronizados en el EEG son equivalentes a sucesos semejantes en el mismo. Los eventos semejantes están coordinados y, por ello, se puede suponer que están relacionados con una misma función psicológica.

Las fluctuaciones del EEG en interacción no lineal, en sincronía y en relaciones de fase reflejan una cooperatividad con muchas variables. Estas tienen una fina estructura espacial horizontal y vertical en un ámbito de fracción de milímetro y, en el tiempo, en una fracción de segundo. Los grupos de neuronas pueden ser desincronizados fácilmente y proteger el sistema nervioso para que no entre en estados globales de sincronización, que podrían ser inapropiados para el procesamiento de la información.

Bases neuronales de procesos cooperativos

Las funciones motoras y perceptuales de la corteza cerebral están basadas en procesos distribuidos, los cuales ocurren simultáneamente en diferentes sitios y hacen intervenir a un vasto número de neuronas, que pueden estar distribuidas aún en largas áreas del cerebro de acuerdo con la complejidad de la tarea. La actividad correlacionada en un grupo de neuronas es más fiable en la transferencia de información que la de una sola neurona y, además, permite el establecimiento de correlaciones significativas entre otros grupos neuronales. Pero ¿cómo se unen o comunican entre sí las neuronas distantes?

La transferencia de información entre neuronas ocurre a través de ensambles neuronales, más que por redes fijas de neuronas interconectadas. Los mensajes son transferidos por las características de la frecuencia (el ritmo) de las descargas de ensambles neuronales (codificación de ensamble). El acoplamiento de neuronas en frecuencias altas puede jugar un papel más local en un área cortical, mientras que el acoplamiento en frecuencias bajas apoya la integración más global o intercortical. La unión de elementos en un ensamble se logra mediante conexiones recíprocas entre sus elementos, y no solo por un estímulo común. Estas conexiones intracorticales tangenciales son la base de la sincronización de la respuesta de un ensamble neuronal. La arquitectura de estas conexiones es moldeada por la experiencia, es decir, por el aprendizaje.

En este sentido, A. Damasio, en 1989, propuso un modelo de funcionamiento neuronal como un proceso de retroactivación multirregional acoplada en el tiempo. Este modelo es un diseño reiterativo y recursivo, no unidireccional. Por ejemplo, el significado o algún recuerdo

se logran mantener por una retroactivación multirregional sincronizada en el tiempo de fragmentos dispersos.

Este modelo tiene tres aspectos fundamentales. En primer lugar, la integración de aspectos múltiples de la realidad depende de la coactivación sincronizada en el tiempo de sitios separados en el cerebro. Por otra parte, la representación de componentes de la estructura física de una entidad es registrada en el mismo ensamble neuronal, que se activa durante la percepción. Finalmente, el acoplamiento pertinente de esta red de neuronas, sus coincidencias espaciales y temporales, se almacenan en ensambles neuronales llamados zonas de convergencia (local o distante).

Los patrones sinápticos en ensambles neuronales multicapa en las cortezas de asociación deben proyectarse convergenientemente por múltiples regiones corticales según un principio de conexión de tipo «muchos para uno». Además, pueden alternar proyecciones «uno para muchos» y tienen relaciones de bloqueo recíproco con otros ensambles neuronales corticales y subcorticales.

En el nivel neuronal, la integración de un ensamble neuronal sincrónico tiene una restricción temporal: los mecanismos subyacentes deben ser rápidos, en el orden de los cientos de milisegundos. Lehmann los llama microestados en la actividad cerebral. Lo que realmente importa es el establecimiento de una correlación temporal de actividad eléctrica entre grupos neuronales.

En los humanos, hay 20.000 neuronas por mm^3 ; cada neurona recibe 40.000 sinapsis, y el 90% de ellas son excitatorias. Cerca de la mitad de las sinapsis son derivadas de axones que alcanzan la corteza a través de la materia blanca. El resto procede de circuitos locales. Solo el 1,4% de las fibras llegan desde el lado

contralateral del cerebro. La mayoría de las aferencias corticocorticales se originan en las células piramidales de las capas II y III. Las aferencias corticocorticales tienden a formar conexiones en todas las capas de la corteza. Aunque en redes azarosas, pueden generar un patrón estable de disparo (modo de actividad eléctrica), que actúa como una propiedad colectiva emergente de una interacción cooperativa de las neuronas en el interior de la red. Las redes son cooperativas, recurrentes y temporalmente determinadas.

En 1996, H. Haken calificó estas redes de sinérgicas. Consideró el cerebro como un sistema dinámico sinérgico del que, por la cooperación de las partes individuales, emergen nuevas cualidades por autoorganización. El sistema se describe en términos de los parámetros de orden, en vez del comportamiento de las partes del sistema.

Según D. Hebb (1949), cualquier elemento del mundo externo es representado por la actividad de un grupo de neuronas, que han aprendido este elemento por fortalecimiento de sus conexiones excitatorias mutuas. Se produce un proceso similar cuando se evoca la memoria. En este sentido, el neocórtex puede ser concebido como una inmensa red de conexiones básicamente azarosas en la que la convergencia y la divergencia desempeñan funciones igualmente importantes.

La transmisión fiable de la actividad en la corteza es posible solo entre poblaciones de células interconectadas por múltiples conexiones divergentes y convergentes. También se debe a las conexiones divergentes/convergentes que la dispersión del tiempo de la actividad eléctrica cerebral pueda resincronizarse en otras áreas. Los ensambles neuronales sincrónicos son únicos en su habilidad para transmitir actividad sincrónica con muchos lazos y poca dispersión.

En síntesis, el cerebro real no trabaja, aparentemente, de forma aislada, sino por medio del reclutamiento aditivo de grupos de células para formar ensambles de neuronas más extensos. Un ensamble neuronal, a su vez, puede coactivar o ser coactivado por otros. Según estas propiedades, la transmisión de información en el cerebro que tiene lugar a través de la actividad sincronizada puede ser la base de los fenómenos de EEG, los cuales se muestran en el análisis espectral y, obviamente, subyacen a los procesos cognitivos y emocionales: la habilidad de producir procesos cooperativos en ensambles neuronales grandes con interacción convergente y divergente sincronizados temporalmente.

EEG, PROCESOS COGNITIVOS Y EMOCIONALES

En 1937, H. Laugier y W. T. Liberson llevaron a cabo los primeros registros sistemáticos de la actividad eléctrica cerebral durante la realización de tareas cognitivas. Más tarde, D. Hill (1950) trabajó para encontrar en el patrón de la actividad eléctrica cerebral una relación con un determinado tipo de personalidad.

Como se mencionó anteriormente, se ha intentado relacionar las bandas de frecuencia (delta, theta, alfa, beta, gamma) con los procesos psicológicos. El incremento en la potencia de alfa se ha vinculado con estados de relajación o con tener los ojos cerrados; se presenta en regiones parietales y occipitales. El bloqueo de alfa puede ser producido al abrir los ojos después de haberlos tenido cerrados o por estimulación sensorial intensa, estado de alerta o actividad mental (por ejemplo, resolución mental de problemas matemáticos).

Por su parte, el incremento en la potencia de la banda beta, registrada en las regiones frontales, se ha relacionado

con la actividad mental, así como con la coordinación de movimientos voluntarios para dar una respuesta. El aumento en la potencia de la banda theta tiene que ver con procesos de codificación o evocación de recuerdo en la memoria episódica, así como en tareas que implican habilidades espaciales. En la potencia delta, este incremento se ha ligado con la expectativa de ocurrencia de un evento determinado. Finalmente, el aumento en la potencia gamma se ha vinculado con la integración de la información sensorial de un estímulo, asociada, a su vez, con la percepción. No solo el incremento en la potencia en la actividad eléctrica cerebral en un cierto rango de frecuencias se ha relacionado con procesos psicológicos. También se ha analizado su vinculación con la actividad sincrónica entre dos áreas cerebrales, para implicar un proceso cooperativo.

M. Livanov fue el primero, en 1977, en intentar establecer un vínculo entre los procesos de aprendizaje y la actividad eléctrica cerebral. Consideró que el mayor grado de conexión entre dos regiones al realizar tareas mentales podría conllevar una sincronización superior. Livanov estudió varios estados de comportamiento en participantes sanos y con trastornos neuróticos o psicóticos. Insistió en la posibilidad de que la relación entre dos señales de diferentes regiones pudiera tener más significado que la mera distribución topográfica de la señal misma.

En 1985, D. Giannitrapani publicó la monografía *Electrofisiología de las funciones intelectuales*, un estudio con más de 100 niños que trataba de establecer la conexión entre EEG e inteligencia. Giannitrapani evaluó el EEG en reposo mientras los participantes escuchaban ruido, música o una voz, o practicaban cálculo mental o estimulación visual. Correlacionó las puntuaciones de cociente de intelligen-

cia (CI) con los hallazgos del EEG. Quería probar la validez del EEG para entender las variables electrofisiológicas que pudieran estar relacionadas con las funciones intelectuales. Consideró que la banda entre 11 y 13 Hz está ligada a la capacidad de funcionamiento verbal y parecía concentrarse en la ejecución de funciones específicas, mientras que la de 9-11 Hz mantendría una red más amplia de vínculos en el cerebro. Siguiendo el último hallazgo de Giannitrapani, en 1998, W. Klimesch demostró diferentes comportamientos en la banda baja y alta de alfa en tareas de memoria de trabajo y función intelectual.

Otro método para evaluar el trabajo coordinado de dos áreas cerebrales es el de la coherencia. En 1978, Shaw, el primero en emplearlo, encontró mayor coherencia alfa en tareas de imaginación espacial y cálculo mental en participantes sanos que en pacientes psiquiátricos. Propuso que este resultado podría deberse a anomalías en la organización funcional interhemisférica del cerebro en la banda alfa. Aplicó esta misma técnica en 1983 con pacientes esquizofrénicos, y concluyó que los pacientes mostraban menor organización cerebral lateralizada. También con esta técnica, Flor-Henry observó valores altos de coherencia en la banda alfa en participantes sanos, medios en pacientes deprimidos y bajos en participantes maníacos y esquizofrénicos durante la realización de diferentes tareas mentales. Este resultado podría indicar diferencias en la organización eléctrica funcional de los diferentes tipos de psicopatología.

En otro estudio, R. John encontró diferencias en deprimidos unipolares y bipolares, esquizofrénicos y participantes sanos. Roy John y Prichep pudieron identificar la psicopatología con base en la actividad eléctrica cerebral con una efectividad del 87% para deprimidos y

del 90% para personas sanas. Con un esfuerzo importante, H. Petsche y S. Etlinger intentaron encontrar una relación entre la potencia y la coherencia en cuatro modos de interacción en participantes sanos:

- *Modo A.* Se produce cuando la amplitud y la coherencia se incrementan. El aumento de amplitud implica mayor sincronía local y la coherencia implica una sincronía superior a distancia, al aumentar la demanda y la cooperación entre regiones.
- *Modo B.* La amplitud se incrementa y la coherencia disminuye. Podría sugerir un funcionamiento más aislado de distintas áreas corticales, quizá relacionado con integración corticosubcortical.
- *Modo C.* Decrece la amplitud y se incrementa la coherencia. El área local se desincroniza, lo que implica más participación en una tarea y mayor sincronización con otras áreas distantes.
- *Modo D.* La amplitud y la coherencia disminuyen. Sugiere una menor sincronización local y a distancia. Tal vez primero las áreas trabajaron en modo C, pero en integración corticosubcortical, con la posibilidad de actividad más aislada en el cerebro.

No se debe olvidar que cada banda de frecuencia se debe analizar como un elemento diferenciado, ya que los parámetros pueden cambiar de una banda a otra en la misma tarea. En lo que respecta a la coherencia en cada banda de frecuencia y a su asociación con diferentes tareas mentales, la banda delta se vio más implicada en escucha de textos, ideación de conceptos abstractos, creación de textos y cálculo mental; la theta se relacionó con escucha de música y memorización de imágenes; la alfa, con imaginarse tocar un instrumento musical, y la beta, con composición musical,

observación detallada de imágenes, creación mental de imágenes, lectura e imagen de uno mismo tocando un instrumento musical.

Este trabajo mostró elementos sobre la importancia de subdividir las bandas de frecuencia, particularmente en la alfa. La banda baja de alfa (8-10 Hz) mostró mayor coherencia al escuchar a Mozart, componer una pieza musical, realizar operaciones del cálculo, memorizar imágenes, crear imágenes mentales y leer. La banda alta de alfa (11-13 Hz) tuvo coherencia superior al escuchar un texto y contemplar imágenes.

En su análisis, Petsche y Etlinger evidenciaron diferencias en la coherencia de alfa entre sexos. Las mujeres mostraron más coherencia en la banda baja de alfa al hacer un texto y durante la tarea de imaginación mental (figs. 18.1 y 18.2).

Potenciales relacionados con eventos y procesamiento cognitivo y emocional

Una técnica ampliamente usada para relacionar los procesos psicológicos con la respuesta eléctrica del cerebro, particularmente de la corteza cerebral, es la de los potenciales relacionados con eventos (PRE). El primer trabajo con dicha técnica se debió en 1964 a Walter et al., quienes observaron una variación negativa contingente previa a la preparación para observar un estímulo de interés. El concepto de PRE significa una clase de potencial eléctrico que se presenta en un tiempo estable ante un evento semejante.

Los PRE reflejan potenciales postsinápticos de corta duración (como máximo, cientos de milisegundos). La suma de dichos potenciales puede ser registrada en el cuero cabelludo. Al igual que el registro del EEG, son producto de neuronas organizadas

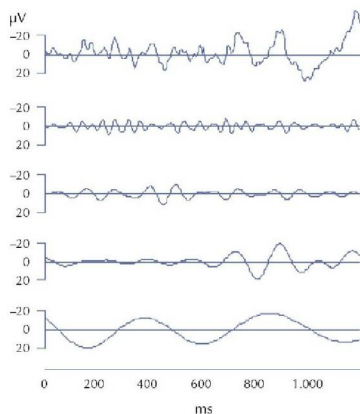


FIGURA 18.1 Actividad eléctrica cerebral durante el reconocimiento de un rostro humano. De arriba hacia abajo: EEG de 1 a 30 Hz, ondas beta de 14 a 25 Hz, ondas alfa de 3 a 13 Hz, ondas theta de 4 a 7 Hz y ondas delta de 1 a 3 Hz.

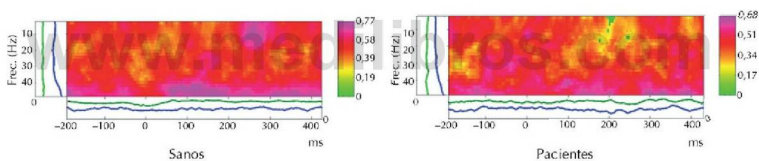


FIGURA 18.2 Actividad eléctrica coherente entre las regiones frontal y parietal derechas (F4-P4) durante una tarea de reconocimiento facial emocional. Participantes sanos frente a pacientes esquizofrénicos. Obsérvense las diferencias en la intensidad de color en las frecuencias bajas, en el recuadro de los pacientes, indicativas de menor coherencia a los 200 ms.

en empalizada, alineadas verticalmente con relación al electrodo. La corriente eléctrica es conducida por el cerebro. Los PRE «viajan» por diferentes áreas del cerebro.

En los PRE, a diferencia del EEG, la actividad cerebral de base (que muchos autores llaman ruido) es eliminada por el promediado de varios segmentos de EEG relacionados con un evento alineado temporalmente; queda «solo» la actividad eléctrica ligada a la actividad mental. Esto se debe a que la actividad de base tiene una distribución aleatoria en el tiempo y, al ser

promediada entre varios segmentos, tiende a adquirir un valor nulo, a diferencia de la actividad eléctrica derivada de la actividad mental.

Los PRE se analizan en componentes, que son desviaciones positivas o negativas en la amplitud que ocurren en un tiempo y en una localización determinados. Se evalúan según la amplitud (microvoltios) y la latencia de presentación (milisegundos), y no se analizan en el dominio de las bandas de frecuencia, sino en el del tiempo, ya que dan cuenta del procesamiento temporal

del cerebro. Los componentes se suceden en el tiempo que dura el PRE. Cada componente está asociado a una etapa en el procesamiento mental para realizar una tarea, por lo que, en lo sucesivo, se hará referencia a la relación de los componentes con cierto proceso psicológico.

Respuesta sensorial visual

El primer componente visual, llamado C1, es una onda eléctrica que se presenta en la línea media de la región posterior de la corteza. Se presupone generado por la corteza visual primaria (área V1). Este componente C1 comienza entre 40 y 60 ms después de la presentación de un estímulo, y alcanza su máxima amplitud entre 80 y 100 ms. Es un componente sensible a las características físicas del estímulo, como el contraste y la frecuencia espacial.

El siguiente componente se denomina P1 o P100 y es de mayor amplitud en los electrodos occipitales laterales. Su inicio se presenta entre 60-90 ms después del estímulo visual, y alcanza su máxima amplitud entre 100 y 130 ms. A veces resulta complicado identificar dónde comienza el P1, ya que se solapa con el componente C1. Su latencia de aparición puede ser variable según el contraste del estímulo. El P1 es sensible a variaciones de alguno de los parámetros del estímulo visual y, también, a la dirección de la atención espacial y al estado de alerta del participante. La porción temprana del P1 proviene de la corteza dorsal extraestriada (a mitad del giro occipital), mientras que la tardía es originada centralmente por el giro fusiforme.

El N1 es el siguiente componente en una respuesta sensorial visual. Es posterior al P1 y se ha subdividido en varios subcomponentes por su ubicación espacial y su latencia. Se presenta un subcomponente N1 en la región anterior, con una

latencia entre 100 y 150 ms posteriores al estímulo. Otro subcomponente N1 aparece en la región parietal, con una latencia de 150 a 200 ms tras el estímulo. Por último, un subcomponente N1 se registra en la región lateral de la corteza occipital, a una latencia entre 150 y 200 ms. Los tres subcomponentes se han vinculado con la atención espacial. Particularmente, el subcomponente lateral occipital se presenta cuando los participantes están realizando una tarea de discriminación visual, con lo que refleja procesos discriminativos en razón de las exigencias de la tarea.

El siguiente componente, el P2, aparece después del N1 en las regiones anteriores y centrales de la cabeza. Tiene mayor amplitud para estímulos de interés para el participante, en razón de la tarea. Este efecto es mucho más acusado cuando el estímulo de interés es infrecuente entre una serie de estímulos presentados. Es claramente identificable en la región anterior cuando los elementos relevantes son fáciles de discriminar. Más difícil resulta identificar el componente P2 posterior, ya que se superpone con otros componentes de mayor amplitud, como N1, N2 y P3.

El componente N170 y VPP (*vertex positive potential*) se presenta ante estímulos visuales particulares; el más asociado a estos componentes es el rostro humano. Se considera que N170 y VPP son los extremos de un mismo dipolo, ya que en los participantes surgen en la misma latencia y con la onda invertida en su fase (positivo-negativo). El VPP, una onda positiva, se presenta en una latencia entre 150 y 200 ms en los electrodos de la línea media central, así como en regiones frontales. El N170, una onda negativa, aparece en la latencia de 150 a 200 ms en la región occipital lateral, especialmente en el hemisferio derecho, con su mayor amplitud por lo común a 170 ms.

Originalmente se pensó que el N170 era un componente específicamente asociado al reconocimiento de caras humanas, ya que se ha observado que el reconocimiento de rostros invertidos se presenta con mayor latencia que con una cara en posición normal y con otros objetos. Sin embargo, el N170 se ha ligado a estímulos relevantes para la vida de los participantes, en los cuales tienen amplia experiencia; por ejemplo, hombres fanáticos de los automóviles muestran N170 ante imágenes de modelos deportivos. Este hecho ha llevado a asociar N170 y VPP con procesos de reconocimiento visual altamente especializado y casi automatizado de objetos, entre ellos los rostros humanos.

Respuesta sensorial auditiva

El componente N1 auditivo es una onda negativa asociada a estímulos auditivos y se subdivide en varios subcomponentes. El N1 frontocentral, con una mayor amplitud en la latencia de 75 ms, parece generado por la corteza dorsal en la parte más superficial del lóbulo temporal. El N1 central, con amplitud mayor en 100 ms, se registra en el vértex, pero tiene un origen poco claro. Por su parte, el N1 centrolateral, con un pico en 150 ms, parece estar generado por el giro temporal superior. Los subcomponentes N1 auditivos han demostrado sensibilidad a la atención del participante en la tarea.

Por su parte, el componente MMN (*mismatch negativity*) es una onda negativa observada cuando los participantes son expuestos a una serie de estímulos idénticos y súbitamente se presenta un estímulo diferente al resto. La amplitud máxima del MMN se identifica en la línea central y se presenta en una latencia entre 160 y 220 ms. Este componente puede ser atenuado por un estímulo en un oído si la atención del participante es superior a la de

una secuencia de estímulos presentados en el otro oído. Se ha pensado que este hecho pudiera deberse a que el MMN refleja un procesamiento automático, que compara los estímulos con el trazo mnémico dejado por el estímulo precedente.

Los componentes mencionados anteriormente son considerados dependientes de las características del estímulo, con limitada influencia de procesamientos de tipo «arriba-abajo» (*top-down*). En otras palabras, las características de los componentes en amplitud y latencia guardan relación directa con las propiedades físicas del estímulo y sus efectos en el procesamiento sensorial.

Existen otros componentes considerados dependientes de la tarea y con una importante influencia por procesamientos de tipo «arriba-abajo». En general, se presentan tras los 200 ms posteriores al estímulo, y la variabilidad que se observa en ellos se relaciona con las demandas de procesamiento impuestas por la tarea, por el tipo de estrategia empleada para resolverla o por la experiencia previa del participante en tareas similares, entre otros factores.

Componentes N2

El componente N2 es una desviación negativa, se presenta en una latencia entre 200 y 350 ms y se genera por la discriminación de un estímulo infrecuente o diferente en sus atributos físicos, en comparación con una serie de estímulos de poca relevancia para la tarea en cuestión, por lo común en una tarea de atención a estímulo infrecuente (*oddball*). Se ha relacionado con la identificación de un estímulo y su distinción en un contexto de estímulos precedentes.

Entre los componentes N2 se han observado diferentes tipos: N2a, bilateral en la región anterior por atención voluntaria o involuntaria ante un estímulo infrecuente

no necesariamente relevante a la tarea; N2b, presente en la región central ante un estímulo infrecuente, relacionado solo con atención voluntaria al estímulo infrecuente, como resultado de una desviación del modelo mental almacenado del resto de estímulos; N2c, situado en la región frontal y central durante tareas de clasificación, y N2pc, observado en la región posterior contralateral a la localización espacial de un estímulo visual, que refleja focalización o cambios en la atención espacial a un estímulo relevante y, quizá también, inhibición de elementos no relevantes del entorno.

Componentes P3

El componente P3 es una desviación positiva, se presenta entre 300 y 600 ms y se divide en P3a, observado en la región frontal, y P3b, en la parietal. Donchin relacionó el P3 con actualización de la información contextual. John Polich lo ha vinculado con detección de estímulos en

los que intervienen procesos atencionales y operaciones en la memoria de trabajo. Se ha observado que la amplitud del P3 es inversamente proporcional a la probabilidad de aparición del estímulo. También se ha constatado una mayor amplitud en el componente en proporción directa con el esfuerzo o interés por el participante en la realización de la tarea. La latencia del componente varía con el tiempo necesario para clasificar el estímulo.

Por una parte, el componente P3a parece guardar relación con los mecanismos de atención voluntaria temprana durante la realización de una tarea en la cual los participantes deben emitir una respuesta. Se ha observado ante estímulos no esperados, infrecuentes o sorprendentes. A su vez, el P3b se asocia con el procesamiento de actualización de la memoria de trabajo posterior a procesos de atención voluntaria. Se aprecia ante estímulos infrecuentes relevantes para la tarea y esperados por el participante (fig. 18.3).

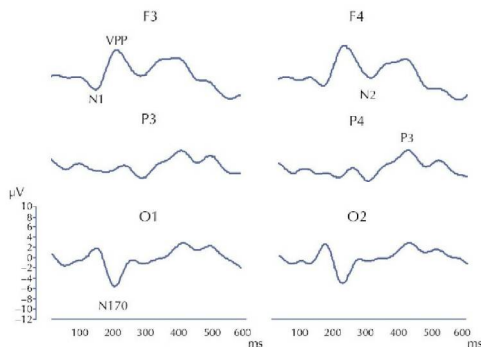


FIGURA 18.3 Potenciales relacionados con eventos en participantes sanos durante una tarea de reconocimiento de un rostro humano. Derivaciones F3, F4, P3, P4, O1 y O2, según el Sistema Internacional 10-20. Se muestran los componentes N1 y VPP en F3; N2 en F4; P3 en P4, y N170 en O1.

Componentes relacionados con el procesamiento lingüístico

El componente N400 es una variación negativa sobre las regiones centrales y parietales, con mayor amplitud en el hemisferio derecho. Se presenta como respuesta a una violación de la concordancia semántica en una frase, particularmente en el cierre de la frase o cláusula. Se ha propuesto que es producido por cualquier palabra (escuchada o leída) con significado. Su amplitud es mayor cuando las palabras son infrecuentes o no coinciden con el contexto semántico. El N400 aparece ante estímulos no verbales, pero interpretables para los participantes, como los gestos. Estudios en pacientes con lesiones han mostrado que depende de la actividad del hemisferio izquierdo.

A su vez, el componente P600 es una variación positiva a partir de los 600 ms. Aparece en violaciones sintácticas en las oraciones, aunque también se ha observado que estas incorrecciones pueden provocar un N400 en las regiones frontales entre 300 y 500 ms. La falta de concordancia en una palabra función (por ejemplo, preposiciones, artículos) puede generar un componente negativo N280 en la región anterior izquierda. Este no se presenta ante palabras léxicas (sustantivos-verbos), lo que indica, posiblemente, un procesamiento primero sintáctico y después semántico. El componente N400 no surge en la falta de concordancia en palabras función.

Componentes relacionados con la respuesta

La variación negativa contingente (CNV) es un componente relacionado con la preparación motora de una respuesta. Se presenta después de una señal de alerta o de preparación de la respuesta, y antes de la emisión de la respuesta motora.

En el potencial de preparación a la respuesta (RP, *readiness potential*), las respuestas están precedidas por una negatividad en la región frontal y central 1 s antes de ser emitidas. Es más común en el hemisferio contralateral de la dominancia manual del participante. Se genera en la corteza motora y refleja la preparación para responder. Las respuestas son más rápidas cuando aumenta la amplitud de este componente; además, existe un umbral en la amplitud por encima del cual siempre se emite una respuesta. En tareas con una señal de alerta para recibir el estímulo relevante, y antes de la emisión de la respuesta, se observan los componentes CNV y RP, en este orden.

La detección de errores en la respuesta se ha asociado a un componente negativo en la región frontal y central después de emitir una respuesta y reconocer que fue equivocada, por lo general entre 100 y 200 ms después de la emisión de dicha respuesta. Se denomina negatividad relacionada con el error (ERN, *error-related negativity*). El componente ERN se presenta cuando el participante está atento a la respuesta que da, mantiene en la memoria de trabajo la contestación correcta y percibe que su respuesta fue inadecuada. La presentación de este componente se ha relacionado con el funcionamiento del cíngulo anterior.

El componente FRN (*feedback related negativity*) es una negatividad asociada a recibir una retroalimentación negativa a una respuesta emitida previamente. Su latencia persiste entre 200 y 300 ms después de percibir la retroalimentación negativa. Este componente no se presenta cuando la retroalimentación es positiva. Se registra principalmente en las regiones frontales y, al igual que el ERN, se ha relacionado con actividad del cíngulo anterior al realizar una valoración de los resultados de las acciones.

Componentes relacionados con el procesamiento emocional

Se ha identificado que los componentes más tempranos en los PRE se correlacionan con la valencia emocional del estímulo. Se ha constatado una mayor amplitud en el componente P1 ante la observación de estímulos displacereros frente a estímulos placenteros y neutros. Estos cambios se han observado en las regiones occipitales, parietales y frontales del cerebro, lo que sugiere que los estímulos no placenteros atraen más recursos atencionales en etapas más tempranas del procesamiento. También se ha apreciado mayor amplitud en el componente N2 ante estímulos displacereros que ante los placenteros en las regiones frontocentrales.

Los componentes tardíos se han relacionado con el nivel de activación generado por los estímulos emocionales. Un componente negativo posterior temprano (EPN, *early posterior negativity*) se observa con mayor amplitud ante estímulos placenteros o displacereros con mayor nivel de activación, en contraste con estímulos con menor nivel de activación. Particularmente, este componente se visualiza en las regiones frontocentrales. La amplitud superior en el componente P3 guarda relación con el mayor nivel de activación ante estímulos emocionales. También se ha observado mayor amplitud en una onda positiva entre 400 y 600 ms tras la presentación de estímulos con superior nivel de activación que más tarde debían ser recordados; su aparición en regiones centroparietales podría estar relacionada con una mejor ejecución de las tareas.

En lo que respecta a la utilidad de los PRE, el estudio de sus componentes ha permitido establecer algunos indicadores en las disfunciones en los procesos psicológicos subyacentes a los mismos. En pacientes esquizofrénicos, se ha observado

una disminución en la amplitud de P3a y P3b comparada con participantes sanos, lo que podría deberse a problemas en la integración de la memoria de trabajo y los recursos atencionales. La atenuación de la amplitud aumenta con la intensidad de los síntomas de la dolencia. Recientemente, se ha señalado una mayor amplitud en los componentes tempranos registrados en la región posterior de la corteza cerebral, lo que supone alteraciones en el procesamiento de la información de los sistemas sensoriales y provoca una sobreestimulación sensorial en pacientes con esquizofrenia.

Por otra parte, se ha apreciado una disminución en la amplitud de P3a y P3b en participantes con riesgo alto de presentar adicción al alcohol por antecedentes familiares. Los pacientes alcohólicos en rehabilitación continúan mostrando disminuciones en la amplitud del P3. Estos indicios se han asociado con problemas de desinhibición en estos pacientes, ya sea en condición premórbida o activa durante el trastorno adictivo.

Pacientes con depresión han mostrado una disminución significativa en la amplitud del P3, lo que hace referencia a la disminución de los recursos atencionales. Se ha observado, además, un incremento en la latencia del P3, asociado al retardo psicomotor característico de pacientes con episodio depresivo grave.

CONCLUSIÓN

La información precedente ofrecida a lo largo del capítulo ofrece un breve panorama del uso de algunas técnicas de electrofisiología para vincular ciertas características en la actividad eléctrica cerebral y algunos procesos psicológicos. Se han podido reconocer diferencias en las características de la actividad eléctrica cerebral en participantes sanos al realizar diferentes tareas, se han identificado diferencias en

esas mismas tareas entre hombres y mujeres, y se han apuntado distinciones entre la actividad cerebral de participantes con alguna psicopatología y personas sanas en ciertas tareas cognitivas o emocionales. Sin embargo, aún son necesarios más estudios para llegar a entender con claridad la relación entre procesos psicológicos y actividad cerebral, cuyo trabajo experimental todavía no ha cumplido 100 años.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Basar E. *Brain functions and oscillations. I: Brain oscillations. Principles and Approaches*. Berlin: Springer; 1998.
- Basar E. *Memory and Brain Dynamics. Oscillations Integrating Attention, Perception, Learning, and Memory*. Boca Raton: CRC Press; 2004.
- Damasio AR. Time-locked multiregional retroactivation: A systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition* 1982;33(1-2):25-62.
- Donchin E. Surprise!... Surprise? *Psychophysiology* 1981;18(5):493-513.
- Fabiani M, Gratton G, Coles MGH. Event-related Brain Potentials, Methods, Theory, and Applications. En: Cacioppo JT, Tassinari LG, Bernston GG, editors. *Handbook of psychophysiology*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2000. p. 53-84.
- Flor-Henry P, Koles ZJ. Statistical quantitative EEG studies of depression, mania, schizophrenia and normals. *Biol Psychol* 1984;19(3-4): 257-79.
- Folstein JR, Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology* 2008;45(1):152-70.
- Haken H. *Brain Dynamics: Synchronization and Activity Patterns in Pulse-Coupled Neural Nets with delays and noise*. Berlin: Springer; 2002.
- Hebb DO. *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates; 2002.
- John ER. The role of quantitative EEG topographic mapping of "neurometrics" in the diagnosis of psychiatric and neurological disorders: the pros. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;73(1):2-4.
- John ER, Pritchep LS, Fridman J, Easton P. Neuro-metrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science* 1988;239:162-9.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T, Schwaiger J. Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neurosci Lett* 1998;244(2):73-6.
- Kotchoubey B. Event-related potentials, cognition, and behavior: A biological approach. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(1):46-65.
- Livanov MN. *Spatial Organization of Cerebral Processes*. New York: John Wiley & Sons; 1977.
- Lopes Da Silva F, van Rotterdam A. Biophysical aspect of EEG and EMG generation. En: Niedermeyer E, Lopes Da Silva F, editors. *Electroencephalography: basic principle, clinical application and related fields*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 93-109.
- Luck SJ. *An introduction to Event related Potential Technique*. Cambridge: The MIT Press; 2005.
- Nunez PL. Generation of human EEG by a combination of long and short range neocortical interaction. *Brain Topogr* 1989;1(3):199-215.
- Olofsson JK, Nordin S, Sequeira H, Polich J. Affective picture processing: An integrative review of ERP findings. *Biol Psychol* 2008;77(3): 247-65.
- Patel SH, Azzam PN. Characterization of N200 and P300: Selected Studies of the Event-Related Potential. *Int J Med Sci* 2005;2(4):147-54.
- Petsche H, Etlinger SC. *EEG and Thinking. Power and Coherence Analysis of Cognitive Processes*. Wien: Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften; 1998.
- Polich J. Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(10):2128-48.
- Rappelsberger P, Pockberger H, Petsche H. The contribution of the cortical layers to the generation of the EEG: field potential and current source density analysis in the rabbit's visual cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;53(3):255-69.
- Shaw JC. Correlation and coherence analysis of the EEG: A selective tutorial review. *Int J Psychophysiol* 1984;1(3):255-66.

Complejidad cerebral y psiquismo

Aideé Guadalupe Uribe González y Luis Miguel Sánchez Loyo

INTRODUCCIÓN

Hablar de complejidad cerebral y psiquismo suscita una exaltación psíquica y expone un atrevido proyecto, ya que connota la delicada tarea de abreviar una intensa y fecunda actividad intelectual en la investigación científica de la neurociencia contemporánea. Por demás complicado es referirse a las intrincadas relaciones con las que el cerebro percibe, conoce, siente, razona, actúa, crece y aprende, en correspondencia con su historia y su entorno, que, abrumador como nunca antes, va planteándole un sinnúmero de retos para su individualidad y colectividad.

En este capítulo, contextualizando los tiempos actuales introducidos en la sociedad del conocimiento, la globalidad y nuevos paradigmas, específicamente del pensamiento complejo y sistémico, se expondrán algunas bases teóricas que definen y dan origen a la teoría de la complejidad. Más adelante, desde este paradigma se destaca el trinomio mente-cerebro-entorno, con todas sus interacciones y retroacciones en la multidimensionalidad, la historia antropológica y la deriva epigénica contingente a su historia.

La exposición continúa con indicaciones sobre el intricado trabajo cerebral y el

desarrollo de su psiquismo: de cómo siente, percibe y conoce; de los bucles o circuitos del procesamiento cortical; de las emociones, los sentimientos y la cognición; del carácter adaptativo de sus emociones, de la corporeización del conocimiento, de la racionalidad humana, del lenguaje como instrumento simbólico transformador de la realidad experimentada, que, además, permite referenciarla y comunicarla. Continúa con la reflexión sobre la naturaleza de la comunicación verbal, de la relevancia del diálogo que hace posible acceder a otras formas de pensamiento, conocimiento, sentimiento, comportamiento y nuevas experiencias, así como de la conciencia de uno mismo, el propio pensamiento, condición y todo cuanto le rodea mediante circuitos de retroacciones y bucles reflexivos.

¿QUÉ ES LA COMPLEJIDAD?

El término complejidad siempre ha estado presente en nuestro lenguaje cotidiano. Su origen etimológico, *complectere*, significa trenzar, enlazar, hace referencia a algo con muchas partes que forman un conjunto intrincado. Actualmente, complejidad se aplica en diferentes contextos y en todas las manifestaciones de la vida.

La complejidad es la responsable de la inestabilidad de un mundo fluctuante,

lleno de elementos que interactúan entre sí en diferente cantidad y calidad. Puede decirse que es una propiedad intrínseca del universo, cuyos sistemas evolucionan al adquirir un mayor y diversificado número de elementos en interacción mutua. En la actualidad, el término ha adquirido una mayor significación, puesto que representa un nuevo modelo conceptual llamado *teoría de la complejidad* o *paradigma de la complejidad*, de lo que se hablará en adelante.

La visión del mundo, del ser humano, su comportamiento y su entorno ha dependido de variados y múltiples esfuerzos científicos. Los paradigmas y sus metodologías para el conocimiento fueron dando origen y desarrollo a la biología, la física, la química, las matemáticas y, más recientemente, la cibernética, con alto impacto en nuestra forma de comprender la vida y de vivirla. Sin embargo, estas ciencias modernas permitieron avanzar en el conocimiento del universo únicamente a partir del estudio de sus elementos aislados; es decir, sus distintos métodos y técnicas abordan solo un componente de la realidad, parcializándose y superespecializándose, sin indagar en las relaciones dinámicas del todo con las partes y las relaciones dinámicas entre sí. Ante la falta de integración del todo, del mundo, el ser humano y el entorno con sus infinitas conexiones, surge la complejidad como paradigma científico.

Así, frente a la visión analítica y mecanicista de la ciencia clásica positivista que observa y explica una sola dimensión de la realidad (biofísica, psíquica o social), este nuevo paradigma proyecta una visión unificadora de la naturaleza y la sociedad. Demanda el esfuerzo en conjunto desde la inter- y transdisciplinariedad, e incluso conlleva una nueva forma de pensar, organizar y construir el conocimiento, y de entender el comportamiento colectivo de unidades básicas en interacción mutua,

como átomos, moléculas, neuronas, bits de una computadora, comportamientos o grupos humanos.

Actualmente, el paradigma de la complejidad nutre campos teóricos de diversas ciencias para aproximarse a sus respectivos objetos de estudio, desde la física, la química, la neurofisiología, la biología, la medicina y la psicología hasta el derecho, las matemáticas, la sociología, la economía y la pedagogía, por mencionar algunas. A su vez, conjunta los límites de las ciencias, aproximando las ciencias sociales y humanas, naturales y filosóficas, así como lo teórico con lo práctico.

La complejidad es un campo múltiple y heterogéneo donde confluye un conjunto de perspectivas, enfoques, teorías y disciplinas en torno a los cuales emerge un nuevo vocabulario científico que intenta dar cuenta de la complejidad en cada dominio de estudio: azar, organizador, autoorganización, autopoyesis, emergencia, orden por fluctuaciones, bifurcación, atractores, caos. En consecuencia, la complejidad, como método, no puede reducirse a un conjunto de técnicas y procedimientos estandarizados que permitan un programa *a priori* para conducir una investigación. Más bien, apunta a una estrategia que exige la praxis reflexiva y las construcciones teórico-conceptuales para dar sentido a la realidad, comprenderla y transformarla.

ORIGEN DEL PARADIGMA DE LA COMPLEJIDAD

La teoría de la complejidad surge en respuesta a una realidad colmada de profundos e impactantes cambios, sentidos y manifestados en todos ámbitos del vivir diario. La globalización, la virtualidad e Internet, en un *continuum* dinámico, han ido modificando profundamente nuestra existencia, le han impuesto innumerables

y emergentes requerimientos con más relevancia en la rentabilidad, la productividad y la utilidad. La realidad tiene un sinnúmero de descripciones, constructos e interpretaciones, diversidades de todo tipo y en todas las dimensiones: ya no solo étnicas, culturales o individuales, sino también de la realidad, con múltiples y diferentes imágenes, diversas acciones conductuales, visiones y versiones del entorno y del universo entero, de sus eventos, cada uno con diferentes actos e interacciones.

Afrontamos cada vez más nuevas condiciones apremiadas por la innovación tecnológica que han modificado los procesos de transmisión de la información, de tal manera que hay una acelerada evolución del proceso de generación del conocimiento. Este se hace mucho más complejo y contradictorio, suscita mayores y nuevas interrogantes que empujan al humano a continuar investigando, lo que determina un incremento progresivo de información de corta vigencia de conocimientos que invalida rápidamente formas y contenido.

De esta manera, a la multidimensionalidad y la pluralidad de la complejidad en la que vivimos se le agrega la provisionalidad y la imprevisibilidad, y, con ello, un sinnúmero de antagonismos y contradicciones que han provocado una transformación de la realidad distinta del todo. Muchas cosas se han modificado: la percepción del espacio-tiempo, los criterios de verdad y cualidad. Así, la falta de conocimiento ya no depende solo de la escasez de información, sino del exceso de la misma, y la inteligencia aún es disyuntiva y reduccionista en un mundo inmerso en la información, la virtualidad y la superficialidad. Precisamente, de estas relaciones e interfaces multidimensionales, ya no homogéneas ni estáticas, sino polarizadas y antinómicas, surge la ruptura de la visión clásica de que todo lo enredado, lo inextricable, el desorden, la ambigüedad y

lo confuso debía ser rechazado, y solo la construcción común de los conocimientos, de los procesos sociales y económicos, el condicionamiento cultural, etc., podían poner en orden los fenómenos, lograr la certidumbre, suprimir las imprecisiones, distinguir y jerarquizar, tal como lo planteó Descartes.

A partir de la teoría de la complejidad surge una nueva visión de conjunto, la hipótesis del funcionalismo-estructural y sus nuevas lógicas, así como la teoría de la autopoyesis y la autorreferencia. Estas consideran que los sistemas vivos, los neuronales, la conciencia y las sociedades son sistemas que funcionan gracias a una reproducción recursiva de sus elementos como unidades autónomas. Por ello, para su comprensión se requieren otras lógicas.

Cualquier problemática abordada —educativa, social, política, económica, biológica, etc.— necesita la conjunción de todos los conocimientos disponibles y una articulación pertinente. Se plantea que la unidad de la diversidad y la extrapolación de ideas y categorías pueden lograrse a través de un método transdisciplinario. Así, a mediados del siglo XX, la complejidad fue formalizándose como un paradigma científico, cuya finalidad es «comprender la complejidad de la vida». Este paradigma se alimentó paulatinamente a medida que surgían y se desarrollaban otras ciencias, entre las cuales deben mencionarse como fundamentales las teorías general de sistemas, de la autoorganización y del caos, cuyas aportaciones principales se resumen seguidamente.

La *teoría general de sistemas*, desarrollada por Von Bertalanffy, biólogo alemán, aportó una concepción sistemática y totalizadora de la biología, al considerar el organismo como un sistema abierto en constante intercambio con otros sistemas por medio de interacciones complejas. Los

sistemas en equilibrio dinámico son abiertos y, mediante el intercambio de energía, sustancia o información con el entorno, mantienen su estructura interna.

Por su parte, la *teoría de la autoorganización* aborda los procesos mediante los cuales surgen espontáneamente patrones estructurales de las interacciones de los subcomponentes de un sistema. Los sistemas abiertos en su intercambio con el entorno generan microprocesos, actúan cooperativamente bajo un equilibrio dinámico. La organización es la capacidad de ciertas formas materiales, como resultado de interacciones y conexiones de mantenimiento de determinadas condiciones límite, para generar estructuras autorreproductivas entre lo físico y lo biológico, y para la explicación de su complejidad.

Desde 1971, Humberto Maturana y Francisco Varela proponen la *autopoiesis* como el proceso que determina la autoorganización de los seres vivos. Autopoiesis, o autopoiesis (del griego *auto*, «sí mismo», y *poiesis*, «creación» o «producción»), alude a la condición de supervivencia de los sistemas, particularmente de los seres vivos, en la continua producción de sí mismos.

La *teoría del caos* busca comprender el comportamiento aparentemente impredecible de un sistema que responde a un orden subyacente. El desorden, la desorganización y lo inesperado son aspectos intrínsecos de la realidad. En la teoría del caos, un sistema dinámico con determinadas variables puede mostrar un comportamiento aparentemente irregular sin necesidad de una variable aleatoria. El requisito es que alguna de las funciones del sistema tenga componentes no lineales.

Todas estas contribuciones, y otras más, como la teoría de los fractales, la ló-

gica de los conjuntos borrosos o la teoría de los juegos, han contribuido al desarrollo del paradigma de la complejidad y facilitan la visión de conjunto, que desde la inter- y transdisciplinariedad, permite abordar la realidad desde el paradigma de la complejidad.

COMPLEJIDAD Y CEREBRO

El *paradigma de la complejidad* propone las interacciones del ser humano en la multidimensionalidad de la realidad, desde su historia antropológica y la deriva epigénica* contingente a su historia, así como de su trinomio mente-cerebro-cuerpo, del desarrollo del psiquismo: cómo siente, percibe y conoce; los bucles o los circuitos del procesamiento neural; el carácter adaptativo de sus emociones, la corporeización del conocimiento, de la racionalidad humana, del lenguaje como instrumento simbólico transformador de la realidad experimentada, que, además, permite referenciarla y comunicarla. Es un hecho con suficiente evidencia científica que el psiquismo del ser humano y sus capacidades no son pasivos en respuesta a un orden externo. Al contrario, el cerebro, con sus manifestaciones, se desarrolla de modo autorreferente, plástico y evolutivo.

La nueva visión contempla al ser humano como complejo, polarizado, con caracteres antagónicos; sensible, neurótico y mágico, y al mismo tiempo racional, medido y realista; busca el conocimiento comprobado, pero vive de las ilusiones; racional e irracional, tal como se define al *Homo complexus*. Morin dice que el ser humano cree en dioses y en ideas, pero duda de los dioses y cuestiona las ideas. «Y cuando en la ruptura de los controles racionales, culturales, materiales, hay confusión

*Epigénesis: transformaciones sistémicas que un organismo experimenta en su historia vital gracias a las interacciones de su estructura inicial y el medio a lo largo de la conservación de su vivir (Caspar Friedrich Wolf en 1759).

entre lo objetivo y lo subjetivo, entre lo real y lo imaginario, cuando hay hegemonía de ilusiones, desmesura desencadenada, entonces el *Homo demens* somete al *Homo sapiens* y subordina la inteligencia racional al servicio de sus monstruos...» (Morin, 2004).

La valoración de la realidad del ser humano, su pensar, percibir y actuar, interconecta todos sus contextos físicos, biológicos, psicológicos, lingüísticos, antropológicos, sociales, económicos, ambientales, todo el bagaje humano individual y colectivo de una manera recíproca e interdependiente. Posteriormente, en su desenvolvimiento e intercambio con los otros, el ser humano padece constante interferencia de su posición interna y de su actuar en el entorno, que le provee de una retroalimentación para organizar y reorganizar la vida seleccionando y procesando, con autonomía, la información que se vincula con la manera de entender la realidad y de actuar en ella. Así, ser humano, contexto y conocimiento, con su herencia filogenética, su historia, sus nociones y sus manifestaciones, están ligados y se involucran en interacciones no lineales en la ciencia y la cultura, para construir y configurar un

sistema abierto recursivo e interconectado (fig. 19.1).

Ante los muchos retos que el ser humano deberá afrontar como individuo y en su comunidad, requiere aquellos conocimientos que lo orientan en su entorno, le permiten dar sentido y coherencia a su posición con respecto a su realidad y la de otros. Morin refiere que un conocimiento no es un reflejo directo de las cosas o del mundo. Al contrario, el conocimiento o cualquier percepción o pensamiento —en forma de palabra, idea, teoría— es una traducción y reconstrucción cerebral, a partir de estímulos captados por los sentidos. La comprensión del entorno depende de un mecanismo de recepción, traducción y reconstrucción que implica la interpretación desde la subjetividad del ser humano cognoscente.

Las traducciones de la realidad dependen del trabajo hipercomplejo del cerebro humano, órgano bihemisférico cuyo funcionamiento favorable acontece en la complementariedad y el antagonismo entre un hemisferio izquierdo analítico y un hemisferio derecho holista. Producto de una tríada bioantropológica, el cerebro humano es heredero de: a) paleocéfalo, origen

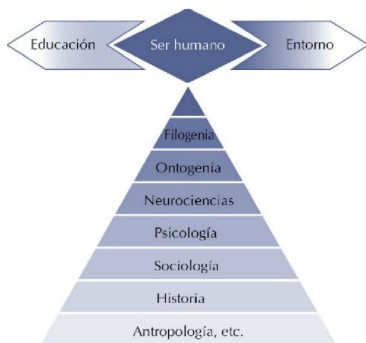


FIGURA 19.1 Trinomio educación-ser humano-entorno. Intersección.

de la agresividad, el deseo sexual y otros impulsos primarios; b) mesocéfalo —del que surge el hipocampo—, que permite el desarrollo de los afectos y la memoria a largo plazo, y c) corteza cerebral, que se desarrolla e hipertrofia hasta envolver al encéfalo y formar los dos hemisferios cerebrales, para constituirse en el sustento material de las habilidades estratégicas que la cultura actualiza completamente con la contradicción entre esas tres instancias. Su evolución está relacionada con la adaptación conductual al entorno.

Los primeros representantes del género *Homo*, los *Homo habilis*, son identificados por su capacidad para construir herramientas rudimentarias. Después, experimentaron cambios morfológicos y cualitativos cerebrales vinculados a la socialización. Les siguió en la escala evolutiva el *Homo erectus*, que, con mayor crecimiento de la masa cerebral, fue el primero que deambuló y migró para proseguir con su desarrollo cultural. Tras su desaparición surgió el *Homo sapiens*, con un poco más de crecimiento craneano y un cerebro parecido al del ser humano actual. Él comienza a modificar su medio a fin de adaptarlo a sus necesidades biológicas.

Estos cambios filogenéticos —estructurales y funcionales— son heredados de generación en generación, si bien el código genético proporciona la estructura inicial del organismo y le da todas las posibilidades para su desarrollo, sobrevivencia y reproducción. Nada puede ocurrir si su genotipo no lo permite, pero, con su historia de interacciones con el medio, cultura y ambiente, se va generando el ser, va surgiendo por la transformación que su organismo sufre junto con su fluir en su espacio relacional mediante procesos que Maturana ha llamado epigénesis. Hábitos, conductas y hasta caracteres biológicos o

físicos dependen de ese entrelazamiento dinámico con cultura y ambiente.

Ya no podemos hablar de exclusiva determinación genética. Una prueba de ello es la neuroplasticidad. La neurociencia contemporánea la ha comprobado no solo anatómicamente, sino también en términos fisiológicos y moleculares. La ciencia nos ha dado evidencia de la influencia del entorno en el cerebro, que se considera cada vez más un órgano abierto, dinámico, capaz de recibir, registrar y mantener la influencia del entorno.

De esta manera, la ontogenia de cada organismo se genera en cada momento mediante el proceso epigenético, transformando su genotipo y fenotipo en su entrelazamiento recursivo y contingente con el entorno. Toda conducta es un fenómeno relacional entre organismo y entorno, producido en una dinámica de cambios que involucra a estos dos sistemas operacionalmente independientes; por lo tanto, la conducta es un resultado de las interrelaciones del organismo, no del organismo (fig. 19.2).

Aunque el ser humano no tiene el control de su dispositivo anatomofisiológico, depende de él. Toda la información, en estímulos, recuerdos y significados, influye en la formación, el mantenimiento o el deterioro de sus mecanismos y circuitos. Inversamente, cualquier cambio estructural o funcional puede originar cambios en la información. La construcción del acto humano en su relación dinámica con el entorno —desde el comportamiento innato, básico, reflejo y adquirido hasta los más complejos, como la percepción categorial o el lenguaje— opera en forma sistémica e integrada en las células nerviosas. Estas tienen una sorprendente y diversa especialización funcional; también poseen una gran capacidad de comunicarse, construyendo desde su forma, organización y

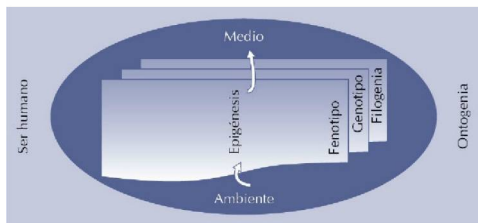


FIGURA 19.2 Epigénesis. Genotipo-ambiente-fenotipo.

especialización una extraordinaria cantidad de circuitos neuronales cuyas múltiples conexiones permiten la realización de vías, cadenas, circuitos, constelaciones, integrantes de una red inextricable en la que cada eslabón, cada neurona, es en sí misma un sistema hipercomplejo con tres partes fundamentales. Del *cuerpo celular*, o soma, lugar donde son tratadas las informaciones, parten los dos tipos de prolongaciones citoplásmicas: unas aferentes, o *dendritas* (polo receptor), que llevan las informaciones hacia el cuerpo celular, y otras eferentes o *axones*, que vehiculan el mensaje efector (polo efector). Se articulan con terminaciones de otras numerosas neuronas, transmitiéndose así las informaciones en un sentido único de una célula nerviosa a otra.

En el ser humano, la mayoría de las neuronas se encuentran en su encéfalo. Se estima que el cerebro humano contiene cerca de 80.000 millones de neuronas, y cada neurona puede establecer hasta 50.000 sinapsis. Esto significa que el número total de combinaciones entre neuronas y sinapsis se acercaría a los 5.000 billones.

Los circuitos neuronales desempeñan el papel de un dispositivo que trata la información gracias al extremo desarrollo de la excitabilidad de las células nerviosas. Su respuesta a los estímulos mediante su despolarización provoca el influjo o señal nerviosa que actuará sobre la neurona postsináptica según las distintas influencias ex-

citadoras y/o inhibitoras del mediador químico. De esta manera, el mensaje nervioso será el resultado de tales interacciones en las varias decenas de miles de axones que le hacen sinapsis. (Estos mecanismos podrán revisarse en el capítulo correspondiente del presente libro.) Por supuesto, este complejo procesamiento de la información queda garantizado por la propia especialización neuronal, ya mencionada, y por su disposición y organización en sus dos grandes divisiones: sistema nervioso central y sistema nervioso periférico, uno alojado en las estructuras óseas del cráneo y la columna vertebral, y el otro fuera del sistema nervioso central.

Órgano humano por excelencia, el cerebro, alojado en el cráneo junto al cerebelo y a órganos del tronco cerebral, envuelto por el sistema de membranas meníngeas, posee una superficie de unos 285 cm² y tiene un peso aproximado de 1.290 y 1.390 g, más o menos el 2% del peso corporal total del adulto. Su tejido se asemeja a una masa gelatinosa y sinuosa con gran complejidad, determinada externamente por un patrón de sinuosidad marcada por giros o circunvoluciones, y ranuras o cisuras o surcos. Estas estructuras han permitido su división anatómica en partes anterior, posterior, lateral y posteroinferior, y en dos mitades, para conformar los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital, y los dos hemisferios, respectivamente, además de

otros dos pequeños: el *lóbulo de la ínsula*, hundido en el fondo de la cisura de Silvio, y el *lóbulo límbico*, que forma, en la cara interna del hemisferio, el anillo que rodea a la región diencefaloemisférica profunda (fig. 19.3).

Esta división morfológica ha coincidido con cierta regionalidad funcional del cerebro (fig. 19.4). El área frontal se asocia con la actividad motora simple y compleja; la parietal, con la integración de la información sensorial; el área temporal, con la audición verbal y no verbal; la occipital,

con la visión y las reveladas funciones de los lóbulos frontales relacionadas con el comportamiento cognitivo, motivacional y emocional. Sin embargo, nuestra comprensión del funcionamiento cerebral dista de la que se tiene del trabajo implicado por las redes neuronales de alta complejidad, interconectadas en serie y en paralelo, que subyacen al comportamiento humano.

No obstante, su configuración interna en cada hemisferio cerebral muestra mayor complejidad, en una intrincada organización de neuronas con sus núcleos y axones y

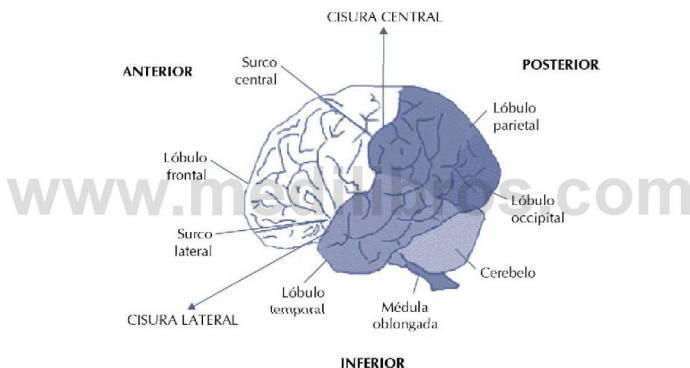


FIGURA 19.3 Topografía cerebral.

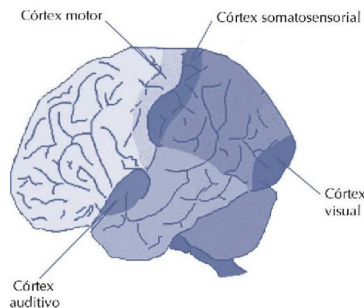


FIGURA 19.4 Regionalización funcional cerebral.

células gliales, que forman capas, núcleos, cavidades y fibras de proyección (descendentes y ascendentes), de asociación y comisurales. Ante los nuevos conocimientos, se dice que es mejor hablar de divisiones anatómicas esquematizadas en las áreas límbica, paralímbica, primarias (unimodales), secundarias (heteromodales) y terciarias (idióticas).

De las estructuras subcorticales, el sistema límbico forma una especie de anillo situado en la cara interna de cada hemisferio y alrededor de la región cerebral diencefaloemisférica profunda. De naturaleza arcaica (archicórtex), se divide en una parte anterior o basal (amigdalal y paralímbica orbitofrontal), que es olfatócéntrica, y otra posterior (hipocámpica y paralímbica hipocámpica) o hipocampocéntrica. La primera está asociada a procesos implícitos relacionados con la emoción, la motivación, las funciones vegetativas y la conciencia social; la segunda, con procesamientos de la memoria, el análisis visuoespacial, la atención y la ejecución. Recibe aferencias olfatorias y otras modalidades somestésicas y sensoriales. Por su parte, los ganglios basales están relacionados con funciones motoras, la formación de hábitos, la selección de respuestas (adquisición, retención y expresión de la conducta) y la resolución de conflictos sobre recursos cognitivos y motores.

Con un rol complejo, dinámico y activo en el procesamiento de la información, de una manera integrada y bidireccional con el cerebro está el tálamo, cuyo papel es central por su función activadora en la conciencia y en la experiencia consciente. Junto con él, en el diencefalo se disponen el hipotálamo y la glándula pituitaria, vinculados a las funciones vegetativas, endocrinas, de reproducción y de sueño y vigilia.

Estas son las principales complejas estructuras en las que tienen lugar las redes

de interacciones moleculares por influjo y dinámica con el entorno. Se establece un sinnúmero de interconexiones organizadas en redes jerárquicas o en serie y paralelas, con niveles de complejidad crecientes: las interacciones entre neuronas próximas forman «unidades neuronales primarias» o circuitos locales (que varían en tamaño desde casi 50 hasta 10.000 neuronas), que, a su vez, se interconectan en circuitos mayores que involucran a múltiples regiones en diferentes partes del cerebro. La organización de estas redes, a modo de un *cablado*, se debe al efecto de la interrelación entorno-cerebro-combinado.

En el cerebro humano, la inmensa mayoría de los enlaces son dinámicos: tanto las conexiones sinápticas como las estructuras neuronales se reconfiguran e interconectan permanentemente en respuesta a la interacción con el medio y a las experiencias acumuladas, como ya se ha dicho.

En general, hay tres bucles o circuitos que regulan el procesamiento cortical de la información: circuito límbico (CL), circuito estriado (CE) y circuito cerebeloso (CC). El primero recoge constantemente información de la corriente que fluye entre las áreas poscentrales de asociación y la corteza prefrontal; es responsable del mantenimiento de la memoria y del procesamiento emocional. Dentro del CL, la región entorrinal y el complejo hipocampo-amigdalino son las zonas de relevo para los impulsos que llegan de las áreas neocorticales, donde se han de procesar los datos. El CE, situado entre las áreas de asociación prefrontales y las áreas motoras secundarias y el CC, que une las áreas motoras secundarias y primarias, integra la función de los ganglios basales, los numerosos núcleos del tronco cerebral y el cerebelo, con el fin de regular la salida de estímulos corticales.

El cerebro transforma así unas estimulaciones desorganizadas sumamente complejas en algo ordenado, cuyo significado se interpreta a partir de la experiencia filogenética y adquirida individualmente, pero que se va modificando de manera dinámica y continua con la conservación y producción de sí mismo; es decir, como sistema autopoietico (tal como Maturana lo ha denominado), cerebro-mente están completamente integrados e interactúan entre sí para conformar un sistema fluido, adaptable y elástico, que evoluciona y se modifica con el tiempo a medida que la persona crece y aprende. Así, al cambiar la mente, cambia el cerebro, y viceversa, y en su autopoiesis lo hacen en una correspondencia de acoplamiento estructural en los niveles molecular, anatómico y funcional. Esta historia de cambios estructurales que conservan la deriva de la ontogenia del hombre explica los procesos epigenéticos que pueden incluir cambios reversibles o de primer orden, y transformaciones irreversibles o de segundo orden, todos ellos operando en ese complejo de interconexiones eléctrico-químicas sometido a la acción química —activadora e inhibidora—, que, a su vez, se influyen entre sí en las llamadas redes neuronales.

El resultado o las consecuencias de la epigénesis del organismo es la conservación de su organización y adaptación en un entorno. Constituye el aprendizaje —el cambiar con el mundo—, es decir, hay aprendizaje cuando el organismo está en congruencia conductual con su medio en el presente, y esta consecuencia con su medio le da la intencionalidad. Este cambio conductual puede observarse como generación de una conducta a partir de una experiencia previa o de la práctica, según la perspectiva de comparación histórica. Se dice así que hay aprendizaje cuando hay una conducta que no existía o es diferente a la anterior.

El grado de libertad de la epigénesis está determinado por la constitución genética de la estructura. Ella le da las posibilidades de su deriva ontogénica y, así, la determinación de las correlaciones con su medio, de tal manera que las conductas que surgen contingentes a su historia son las aprendidas, y las que se originan de forma independiente son las innatas. Esta capacidad autorreferente, dinámica y a la vez plástica, permite al ser humano sentir, conocer, imaginar, transformar, desarrollar todo su psiquismo en el mundo en el que vive, consciente de él y su realidad, contingente a su historia y con posibilidades de seguir, en su deriva epigenética, evolucionando.

COMPLEJIDAD Y PSIQUISMO

Se ha postulado que la falta de dispositivos biológicos de defensa o ataque en la especie humana ha provocado que su mayor ventaja adaptativa ante el resto de los seres vivos sea su capacidad de procesamiento de información, reflejada en la complejidad cerebral, psíquica y social. La complejidad de procesamiento informativo permite a los seres humanos reflexionar sobre su propia existencia, lo que es, hasta donde se tiene conocimiento, una capacidad exclusiva. Esto lleva al humano a dar cuenta de su existencia independiente y separada del resto de la realidad.

La conciencia humana permite gran flexibilidad en el comportamiento en situaciones no idénticas a las vividas con anterioridad. La necesidad de suponer, generalizar, extrapolar y predecir justifica la existencia de la conciencia. Esta cualidad permite adaptarse a los diferentes entornos, hacer predicciones de desarrollos y reconocer las posibilidades de éxito en diferentes situaciones.

Entendida como la habilidad de crear una representación subjetiva de la realidad,

apoyada en otros procesos psicológicos, como la percepción, la memoria y el lenguaje, entre otros, la conciencia aplica esta representación de la realidad para interactuar con ella misma, refinarse en la interacción y crecer con la experiencia. Por su parte, la conciencia personal es la creación de un modelo en el cual el individuo mismo está incluido. Permite la libertad de elegir y la capacidad de manifestar los deseos personales, darse cuenta de sus capacidades y limitaciones ante la realidad, como algo separado de esta última.

Tanto la conciencia como la autoconciencia necesitan el operar recursivo del lenguaje para formar las experiencias que integran. La red de interacciones lingüísticas permite mantener una recursión descriptiva de la realidad (conciencia), que hace posible conservar la coherencia operacional lingüística y la adaptación en el dominio del lenguaje. Las experiencias fundadas en lo lingüístico se organizan con base en los estados del sistema nervioso. Por supuesto, la conciencia es el resultado de un cierto estado nervioso, en constante cambio, pero al mismo tiempo recursivo. En un momento dado, es el resultado de un estado específico en el funcionamiento cerebral, y viceversa.

A su vez, la conciencia permite el acoplamiento estructural interpersonal efectivo, al compartir significados de la realidad con otros seres humanos y las actuaciones consiguientes. De esta forma, como representación de la realidad, es resultado de la interacción con otros humanos y con la realidad misma. La propia conciencia afecta a la interacción con la realidad y la retroalimenta, en un bucle que da lugar al acoplamiento entre la realidad como se conoce y la autorrepresentación.

Para Maturana, el lenguaje como fenómeno biológico consiste en una serie de interacciones recurrentes que constituyen

un sistema de coordinaciones conductuales en consenso con otros humanos. Esto sitúa al lenguaje en un espacio social, como una convención social, tal como propone Saussure. La capacidad lingüística surge de interacciones recurrentes con las que se construyen imágenes mentales (significantes) y estructuras conceptuales (significados), con las que, a su vez, se puede clasificar, ordenar, conceptualizar o abstraer. Se genera así un acoplamiento estructural interpersonal efectivo que da origen al fenómeno de lo mental y de la conciencia de sí mismo y de su entorno, y se hace posible la racionalidad, la emocionalidad y la conciliación entre pasado y presente, que, en lo sucesivo, determinará incluso la deriva estructural ontogénica (fig. 19.5).

La interacción humana se produce en el marco de la comunicación, apoyada en la lengua, los gestos, los textos y los contextos comunicativos, relaciones de poder e interacciones paradójicas. La capacidad de diálogo, la aceptación de la diferencia entre las ideas y la capacidad de adaptación a las habilidades comunicativas y lingüísticas del otro humano crean un circuito de retroacciones y bucles reflexivos que dan lugar a la intersubjetividad.

Indudablemente, la responsabilidad para el diálogo involucra un valor moral, un código ético, y quizá como nunca antes cobra mayor importancia la ética de la responsabilidad, sin la cual no puede ejercerse la comunicación dialógica. Máxime cuando se vive ya en un mundo interconectado y globalizador que la enmascara o suprime, bajo intereses particulares, y que calla los efectos de su desarrollo y aplicación, que recaen en la humanidad.

Por otro lado, las palabras son consideradas nodos de coordinaciones conductuales consensuadas. Estos nodos se reafirman en las interacciones humanas,

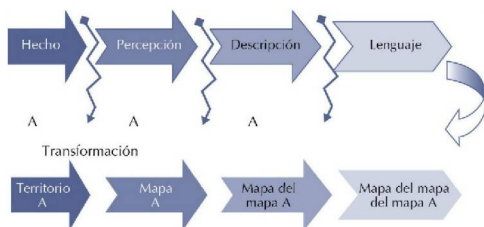


FIGURA 19.5 El mundo (A) se presenta a la percepción (A) por la señalización de sus elementos en las redes neuronales cerebrales, influida por la recurrencia o causalidad circular en la dinámica que observa. Su capacidad simbólica o de significación implica (transformación) un sistema de bucles de retroalimentación (positiva o de refuerzo y negativa o de compensación), con los que se construyen las imágenes mentales (significantes) y las estructuras conceptuales (significados) (mapa A). Estas, a su vez, después se pueden clasificar, ordenar, conceptualizar o abstraer (representaciones construidas) para hacer posible coordinaciones de acciones conductuales.

que podrían originar cambios estructurales que modulan sus respectivas dinámicas estructurales, contingentes a la interacción misma. Estos mismos nodos lingüísticos se asientan materialmente en nodos cerebrales, que permiten la evocación de una serie de recuerdos con un solo rasgo lingüístico (fonológico, semántico o pragmático).

El lenguaje humano es complejo. El sistema de signos en que se apoya, la lengua, está compuesto por clases abiertas y cerradas, con reglas de interacción variantes, dependientes de cada lengua en especial. Pese a contar con una serie de elementos lingüísticos limitados, puede formar enunciados de manera infinita a partir de sus propiedades combinatoria y creativa.

El lenguaje debe relacionarse con otro proceso psicológico, la memoria. Es interdependiente de la memoria. El ser humano cuenta con diferentes «memorias» (genética, inmunológica, sensorial, lingüística). Como proceso psicológico, la memoria es, en primera instancia, la información sensorial captada almacenada durante unos segundos en una red neural difusa en las áreas sensoriales que intervienen

en su procesamiento. Posteriormente, al realizarse un cambio en el estado de la información sensorial, se contrasta con la información disponible «en línea» en el cerebro, reconociendo la diferencia. Los bebés recién nacidos tienen esta capacidad de reconocer estímulos infrecuentes frente a los que son frecuentes.

La memoria es información sensorial almacenada relevante para la subsistencia del individuo, ya sea por su frecuencia o por su cualidad única. Más tarde, con la aparición del lenguaje, la información sensorial comienza a ser reorganizada y reinterpretada, para conformar la memoria jerárquica típica del humano, con apoyo en el lenguaje. La conciencia es verbalizada y almacenada en la memoria, con una interdependencia entre memoria, conciencia y lenguaje.

La memoria está almacenada en fracciones en todo el cerebro. Parecería que se encuentra en las relaciones entre neuronas, más que en las neuronas mismas, y que basta activar una parte de la red mnémica para que se active el resto y provoque la evocación de la información. K. Pribram

habló, por ello, de la memoria como holográfica: una parte puede evocar el resto del recuerdo, en una manera mucho más eficiente de almacenar la información, ya que es posible tener acceso a ella por diversos fragmentos.

Además, la memoria es una propiedad dinámica del cerebro, como un todo. A. Damasio refiere que depende de varios sistemas cerebrales que trabajan de forma organizada en muchos niveles de organización neural. También depende de otros procesos psicológicos, para conformar una alianza entre atención, percepción, aprendizaje y memoria (APRL, por sus siglas en inglés). Estos procesos se activan recíprocamente y se solapan en sus funciones. Lo que se puede recordar y permanece en la memoria depende de la atención.

Cada uno de estos procesos psicológicos es un sistema. J. Fuster refiere que hablar de un sistema neural particular para la atención carece de sentido, al igual que referirse a un sistema para la memoria. Con ello postula que la atención estaría distribuida en todo el cerebro, al igual que la memoria.

La atención es un concepto que se distingue del estado de alerta o alertamiento. Los procesos atencionales hacen posibles los procesos perceptuales y motores de manera selectiva, con base en las características del estímulo. Los estímulos irrelevantes no son procesados por la percepción, y mucho menos se añaden a los procesos mnémicos y de función ejecutiva.

La atención es un aspecto selectivo de procesamiento sensorial. Se produce en términos de una mayor respuesta a una categoría de estímulos que a otros. Por ello, la atención en el lactante es inespecífica, y con la experiencia y el aprendizaje se va haciendo más selectiva, en el marco de un proceso de acoplamiento entre los procesos atencionales y los estímulos relevantes social y neuralmente.

Se llama sensación a la entrada de información al sistema del psiquismo-cerebro. Los sistemas sensoriales (vista, olfato, gusto, tacto y audición) actúan mediante la actividad neural que desencadenan desde que reciben la información del exterior. Los estímulos actúan sobre el organismo, ya que son una forma de energía de naturaleza e intensidad diferenciadas, tal como se muestra en la [tabla 19.1](#).

Primero, los órganos sensoriales captan los estímulos, los concentran y los conducen a neuronas especializadas capaces de convertir la energía de dichos estímulos en señales electroquímicas (proceso de transducción). La información sensorial es transformada en un código de transmisión constituido por señales eléctricas que se transmiten por la vía nerviosa, como impulsos, a través de núcleos de relevo hasta zonas subcorticales o corticales.

La vía sensorial integra la información de un modo progresivo e interactivo de un área a la siguiente. Se establece una infinidad de conexiones neurales complejas que median en la integración de la información sensorial específica y con otras modalidades sensoriales, permitiéndonos las configuraciones de los objetos perceptuales.

El cerebro, como se ha dicho, transforma unas estimulaciones desorganizadas en algo ordenado, cuyo significado se interpreta a partir de la experiencia filogenética y adquirida individualmente. Se conoce que existen esquemas o estructuras nerviosas preorganizadas de raíz filogenética que facilitan el nivel perceptivo, para, a partir de ciertos rasgos o formas, captar semejanzas y diferencias, completar o rellenar, y valorar distancias, movimientos, profundidad y tamaño, como se ha demostrado en la teoría de la Gestalt y en los trabajos de Piaget.

No obstante, el ser humano no solo interpreta y categoriza la información de

TABLA 19.1 Estímulos sensoriales

| Objetos y fenómenos | Tipo de energía | Tipo de estímulo |
|---------------------|---------------------------------|------------------|
| Visuales | Luz (fotones) | Luminoso |
| Auditivos | Física (ondas sonoras) | Mecánico |
| Olfatorios | Química (sustancias odoríferas) | Químico |
| Gustativos | Química (sustancias químicas) | Químico |
| Sensitivos | | |
| Frío | Física (grados de temperatura) | Térmico |
| Calor | Física (grados de temperatura) | Térmico |
| Presión | Física (presión, vibración) | Mecánico |
| Tacto | Física (pinchazos, etc.) | Mecánico |

su entorno. Además de significarle un valor consciente, le confiere un significado especial mediante una valoración inconsciente que luego es capaz de motivarle o desencadenar algunas conductas.

La percepción proporciona un conocimiento elemental y puede anteponerse a la racionalidad, máxime cuando la información percibida pueda verse influenciada por las emociones. Por su parte, las emociones permiten al ser humano disponer de un sistema de valoración que garantiza la procuración del propio desarrollo. Al ser los mecanismos neurales de las emociones evolutivamente más primitivos, se ponen en marcha de manera inconsciente e inmediata. Los procesos cognitivos requieren más tiempo de procesamiento y pueden verse afectados por las emociones.

De carácter asociativo, las emociones, con sus tonalidades, permiten al individuo protegerse de las amenazas y el peligro de su entorno, motivarse en busca de situaciones que le reconforten, liberar recursos racionales para la resolución de problemas urgentes. Además, actuando

de forma congruente y positiva, participan como simplificadores u orientadores del razonamiento en la toma de decisiones a través del análisis y la ponderación de las respuestas consecuentes.

Sensación, percepción, atención, memoria, emoción, lenguaje, acción y cognición son inseparables, están eslabonadas y han evolucionado juntas. Ningún suceso podría ser objeto de conocimiento, si este no pudiera, en principio, describirse. El mundo se presenta a la percepción por la señalización de sus elementos en los órganos sensoriales y las configuraciones neuronales cerebrales. Su capacidad simbólica o de significación, filogenéticamente adquirida, permite al ser humano experimentar, significar e imaginar el mundo en el que vive, y hace posibles coordinaciones conductuales con otros seres humanos mediante el lenguaje.

El psiquismo humano responde a intrincados mecanismos hipercomplejos, con toda su pluridimensionalidad, dentro de una sociedad igualmente multidimensional. Con su herencia antropológica, el ser

humano es un sistema complejo determinado en su estructura, con la capacidad de construirse en su dinámica epigénica, autónomo, independiente y, a la vez, autorreferente y hologramático en su entorno mismo y en su realidad social. Es irrefutable que los componentes del trinomio mente-cerebro-sociedad emergen juntos y que, mediante sus interacciones y retroacciones, evolucionan inseparables en una relación circular interdependiente.

NEUROÉTICA

Las herramientas de abstracción interdisciplinar, las teorías y los conceptos que el desarrollo de las neurociencias ha generado han dotado paulatinamente de pautas y normas metodológicas para abordar el estudio del hombre y su complejidad cerebral. En este devenir, surge un nuevo campo de investigación de la comprensión de las bases neurobiológicas de la conciencia, la toma de decisiones, la moralidad y, en suma, la personalidad y la conducta, así como de los propios trastornos psiquiátricos: la neuroética, desde 1989, se ha ido encargando del estudio de las cuestiones éticas, legales y sociales que surgen cuando los hallazgos científicos sobre el cerebro son llevados a la práctica médica, a las interpretaciones legales y a las políticas de salud o sociales.

La neuroética ha estado presente en los cuestionamientos sobre maduración del sistema nervioso y desarrollo embrionario; pérdida total de la conciencia, enfermedad neurodegenerativa o terminal, y el recurso de la eutanasia; psicofármacos y su modificación de estados emocionales; trastorno psiquiátrico-responsabilidad y libertad; prótesis neurales, terapia génica, técnicas de estimulación cerebral profunda, neuroimplantes mecánicos u orgánicos, avances en la neuroimagen, diagnóstico precoz de enfermedades mentales e inter-

venciones técnicas sobre el cerebro, etc. Su papel se considera fundamental para fijar normas en los procedimientos y las sustancias que actúan desde el exterior sobre el cerebro, vulnerando la intimidad del psiquismo y su funcionamiento, así como para regularizar y motivar las relaciones entre los profesionales de la salud y los pacientes, sus planteamientos desde la interdisciplinariedad sobre qué significa el ser humano, en qué medida puede controlarse el comportamiento, qué se debe hacer como sociedad cuando este control está dañado, hasta dónde alcanza nuestra libertad de acción y dónde influir en la voluntad de otros. Se plantea incluso si la madurez cerebral de un adolescente presumible lo hace plenamente responsable de sus actos. Conlleva implicaciones en nuestro entender de la concepción de responsabilidad e imputabilidad. De esta manera, el desarrollo de la neuroética, necesaria y eminentemente, está contribuyendo al entendimiento del complejo funcionamiento cerebral, el psiquismo y la propia complejidad humana.

La comprensión de la complejidad, el cerebro y el psiquismo desde esta perspectiva aportará, sin lugar a dudas, muchos más elementos que llevarán al ser humano a cuestionar de manera importante sus actos, afectos, pensamientos e incluso sus reacciones otrora más simples. Las neurociencias seguramente estarán en el centro de la generación del conocimiento y del debate en este ámbito.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Asencio JM. *Biología y educación. El ser educable*. Barcelona: Ariel; 1997.
- Asencio JM. *Una educación para el diálogo*. Barcelona: Paidós; 2004.
- Bak P. *How nature works: the science of self-organized criticality*. New York: Springer-Verlag; 1996.

- Basar E. Brain functions and oscillations. I: Brain oscillations. Principles and Approaches. Berlin: Springer; 1998.
- Basar E. Memory and Brain Dynamics. Oscillations Integrating Attention, Perception, Learning, and Memory. Boca Raton: CRC Press; 2004.
- Bertalanffy Ludwin V. Teoría general de los sistemas. México: FCE; 1998.
- Bevington K. Mindless Entertainment in the Neuroethics Era: A Review of Eternal Sunshine of the Spotless Mind, 2004. Recuperado de: http://www.cbhd.org/resources/movies/bevington_2004-10-01_print.htm
- Capra F. La trama de la vida. Una perspectiva de los sistemas vivos. Barcelona: Anagrama; 1998.
- Damasio A. El error de Descartes. Barcelona: Grijalbo; 1996.
- Eibl-Eibesfeldt I. Biología del comportamiento humano. Barcelona: Alianza; 1993.
- Fuster JM. Memory in the Cerebral Cortex: An Empirical Approach to Neural Networks in the Human and Nonhuman Primate. Cambridge: MIT Press; 1995.
- Goleman D. Inteligencia emocional. Barcelona: Círculo; 1996.
- Kandel ER. Principios de neurociencias. Madrid: McGraw-Hill; 2001.
- Kauffman S. The origins of order: self-organization and selection in evolution. Oxford: Oxford University Press; 1993.
- Lorenz EN. Deterministic nonperiodic flow. J Atmos Sci 1963;20:130-41.
- Luhmann N. Introducción a la teoría de los sistemas. México: Anthropos; 1996.
- Maturana H, Varela F. El árbol del conocimiento. Buenos Aires: Lumen; 1984.
- Maturana H. Desde la biología a la psicología. Buenos Aires: Lumen; 1997.
- Maturana H. Emociones y lenguaje en educación y política. Santiago de Chile: Psicolibro; 2001.
- Morin E. Introducción al pensamiento complejo. Barcelona: Gedisa; 1997.
- Morin E. La epistemología de la complejidad. Gazeta de Antropología 2004;20. Recuperado de: http://www.ugr.es/~pwlac/G20_02Edgar_Morin.html
- Morin E. Los siete saberes necesarios para la educación del futuro. Paris: Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura; 1999.
- Pérez A, Guzmán M. Sociología y riesgo. Fractal 2003;29:117. Recuperado de: <http://www.fractal.com.mx/F29perezmayo.html> (30 de mayo de 2007).
- Pribram KH, Martín Ramírez J. Cerebro y conciencia. México: Díaz de Santos; 1995.
- Prigogine I, Stengers I. La nueva alianza. Metamorfosis de la ciencia. Madrid: Alianza; 1983.
- Roldán Castro I. Caos y comunicación. La teoría del caos y la comunicación humana. Sevilla: Mergablum; 1999.
- Sánchez-Migallón Granados S, Giménez Amaya JM. Neuroética. En: Fernández Labastida F, Mercado JA, editors. Philosophica: Enciclopedia filosófica on line, 2009. Recuperado de: <http://www.philosophica.info/archivo/2009/voces/neuroetica/Neuroetica.html>
- Skyttner L. General systems theory, ideas and applications. Singapore: World Scientific Printers; 2001.
- Thom R. Structural stability and morphogenesis. Reading: Benjamin; 1975.
- Varela F, Thompson E, Rosch E. De cuerpo presente. Barcelona: Gedisa; 1997.
- Velilla MA. Manual de iniciación pedagógica al pensamiento complejo. ICFES-UNESCO, 2002.

Elementos básicos de la investigación en neurociencia

Joan Guàrdia Olmos

INTRODUCCIÓN

Es difícil establecer una sola línea de discurso cuando se habla de neurociencia. No solo por la complejidad del objeto de estudio, que a estas alturas ya habrá quedado claro para el lector en los diversos capítulos, sino porque en esa denominación se encierran múltiples concepciones y aspectos integrantes de esa gran bolsa temática que es la neurociencia. Cuando se trata de compilar un listado más o menos exhaustivo de lo que se entiende por investigación en esta disciplina, el resultado es una relación bastante amplia de materias. En efecto, desde las bases del sistema nervioso, las relaciones entre el funcionamiento cerebral y la mente (neurociencia cognitiva)¹ hasta el estudio de los modelos de memoria o de percepción, los aspectos de la patología mental o los sistemas de evaluación de la carga genética en el funcionamiento cerebral son asumidos de una forma u otra por sus autores como parte de su estudio y, por ende, susceptibles de ser analizados desde la perspectiva de las ahora llamadas neurociencias. Este plural no es gratuito, todo lo contrario, baste ver lo que publican revistas como *Journal of Cognitive Neuroscience* o consultar los textos de

Glannon², Nelson y Luciana³ o Hoggard et al.⁴ a este respecto.

Con el paso de los años, las diferencias paradigmáticas y metodológicas entre las distintas concepciones de los fenómenos en los que interviene el cerebro humano se han hecho más difusas y borrosas, con lo cual, los postulados de partida en los que se basaba buena parte de los elementos más epistemológicos de cada forma particular de entender la neurociencia se han ido diluyendo. Se mantienen, sin embargo, en las declaraciones iniciales y en los discursos muy generalistas, si bien, en las distancias cortas, el ámbito de las neurociencias tiene en común algunos puntos de atención y de interés. Esas percepciones particulares difieren en algunos aspectos importantes y que no pueden dejarse de lado. Por ejemplo, tradicionalmente, la neuropsicología recurre con frecuencia al uso de pruebas de rendimiento de base psicométrica, un aspecto que no suele usarse en los paradigmas propios de la neurociencia cognitiva, más basada en los puntos de vista propios de la psicología cognitiva y escasamente en los procedimientos clásicos de la psicología experimental. Pero, y esta es la cuestión clave, coinciden en el interés por el funcionamiento del sistema

nervioso y el cerebro en su sentido estricto, y, de modo cada vez más evidente, aplican estrategias y sistemas de medición que nos permitan a todos conocer mejor las bases fisiológicas, neurológicas, genéticas, farmacológicas, psicofisiológicas, psicobiológicas, psicopatológicas, neuropsicológicas, etc., de la actividad cerebral y de sus repercusiones en la conducta observable. De hecho, a esta lista debería aplicarse la etiqueta «social», dado que en estos últimos años la concepción de una neurociencia social se ha abierto paso con clara voluntad de explicación verosímil de fenómenos de claro componente sociológico³.

En resumen, al margen de que las áreas de trabajo se centren más en una hipótesis de las estructuras cerebrales o de los circuitos neuronales implicados en una determinada conducta, o bien en una concepción más «computacional» de los hechos y, por tanto, menos localizacionista y más cercana a la idea de las redes neuronales, lo que se busca es medir y conocer el funcionamiento del cerebro. Las siguientes líneas tratan de presentar algunos (no todos) de los puntos más comúnmente utilizados por los trabajos e investigadores en neurociencia, con independencia del concepto que se tenga de ella y de su campo específico de estudio. Por tanto, este no es un capítulo para grandes expertos en metodología de investigación ni para investigadores neurocientíficos. Pretende una simple aproximación con voluntad más pedagógica que exhaustiva de lo que se suele hacer cuando se investiga en este campo.

DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN

Por diseño de investigación se entiende la planificación y estrategia específica que se sigue para la realización de un determinado experimento. En este diseño se definen los grupos de sujetos o participantes que van a

determinarse, lo que se hará con cada grupo, el tamaño que tendrá y cómo se elegirá a sus integrantes. En un diseño de investigación (también llamado ensayo clínico, en el ámbito concreto de la intervención clínica, cuyos integrantes son personas) se deben establecer las medidas oportunas para que se hagan evidentes los efectos que se desea estudiar. De esta forma, los investigadores han de «planificar» las variables para su medición y el procedimiento para efectuar la medida con el menor error posible. Asimismo, deben establecer el sistema de control de los efectos no deseados susceptibles de aparecer y que distorsionarían los efectos estudiados. Con esta breve acepción, es fácil suponer que las posibilidades son enormes, como también la variabilidad de formatos y condiciones. Tanto es así que los diversos tipos de diseños que se usan en este contexto son muy amplios e inabordable. Si se pretende buscar un mínimo común denominador, quizá pueda destacarse algún detalle que sirva como punto de referencia.

El primer punto en común es que muchos de los paradigmas propios de la neurociencia se postulan a partir de diseños de investigación basados en la idea del *Box-Car*, es decir, la concepción de que la actividad cerebral se sustenta en la medición resultante de la exposición a un estímulo, sustrayendo a ese valor el que se obtiene de la activación basal propia del sujeto. Supóngase que la siguiente expresión representa el valor fundamental de estudio:

$$\text{Activación} = (\text{activación ante un estímulo}) - (\text{activación basal})$$

Esta es la consideración de los diseños en forma reiterada de nivel basal (NB) y periodos de activación ante estímulo (PAE), es decir, una secuencia de $[NB_1 \rightarrow PAE_1 \rightarrow NB_2 \rightarrow PAE_2 \rightarrow NB_3 \rightarrow PAE_3 \rightarrow NB_4 \rightarrow \dots \rightarrow PAE_k]$, que se repite

«k» veces o ensayos para aplicar con posterioridad la sustracción de activación a la que nos referíamos.

La segunda característica común que se suele usar en este tipo de estudios se centra, como consecuencia de la anterior propiedad, en el uso del sujeto estudiado en su propio control. Es decir, el término de comparación no es otro grupo de sujetos parecidos al grupo del sujeto experimental (la base de la concepción de los grupos control), sino que es el propio sujeto. Ello implica, a veces, una alta validez interna del sistema y una menor validez externa (ecológica), del mismo modo que lo expuesto justifica que muchos trabajos se efectúen con muestras pequeñas (alrededor de 20 sujetos) y muestreos intencionados. Por ejemplo, es fácil ver cómo se construyen criterios de inclusión o de exclusión en aquellos trabajos en los que se quiere estudiar alguna población de enfermos. De hecho, la vinculación de la investigación en neurociencia y en psicopatología y psiquiatría es evidente. Basta con consultar lo que señalaba en 1989 el National Advisory Mental Health Council de EE. UU. acerca de la investigación neurocientífica, en el sentido de establecer como imprescindibles los datos derivados de resonancia magnética para el diagnóstico de la patología mental severa.

Es importante apuntar que no se pretende olvidar las estrategias de los diseños de grupos habituales y, cómo no, las estructuras típicas de los grupos control. Sin embargo, la ecuación fundamental que implica el registro de la actividad cerebral ante un determinado estímulo se genera siempre mediante la sustracción de la fase de activación menos la fase de línea base. En este punto, debe recordarse que los diseños de experimentos en neurociencia no son especialmente distintos de los que se utilizan en la mayoría de

trabajos científicos. Por tanto, conviene buscar su base en los grandes manuales de investigación especializados y en aquellos que refieran una buena recolección de los principales diseños de investigación y sus propiedades⁶.

Por otro lado, todas las cuestiones relacionadas con las distintas posibilidades de control experimental coinciden con las que pueden encontrarse en los ámbitos propios de los estudios en salud. De una forma muy breve, presentamos un listado de las principales:

- Atención especial a una muy cuidada confección de los criterios de inclusión y exclusión. Con ello se persigue reducir la variabilidad no controlada y, en los casos en que los participantes son seleccionados en el medio clínico, establecer, además, de forma exacta, una correcta definición de lo que se entiende por sujeto sano o enfermo. Para este extremo puede consultarse el texto de Orban⁷.
- El uso de sistemas de muestreo intencionado, que se ajusta al sistema propio descrito en el punto anterior. En casos de estudios de sujetos «normales», dado que el estudio se centra en los aspectos más básicos (modelos de atención o de memoria, por ejemplo), las técnicas de muestreo están muy simplificadas y suelen primar los criterios de exclusión sobre los de inclusión.
- Es frecuente la determinación de la llamada «constancia de condiciones», es decir, los sujetos se someten a una serie de medidas que se toman siempre en idénticas condiciones. Dada la gran variabilidad de sistemas de registro de la actividad sobre la que versa el trabajo del neurocientífico, el sistema de medición también es muy variado. Sin embargo, se busca establecer un

sistema de medición que esté protegido de las posibilidades de error que se generan por el uso de condiciones variables de registro. A veces, incluso, se suelen mantener condiciones de medida que respetan la hora del día, el grado de fatiga de los participantes, la temperatura, el experimentador, etc. Hasta tal punto se desea preservar los datos de cualquier influencia extraña, que este tipo de registros es habitual en la neurociencia actual. La obra de Luck⁸ permite identificar buena parte de estas técnicas en relación con una de las medidas más usuales en neurociencia (potenciales evocados relacionados con el evento).

- Análogamente a lo dicho hasta el momento, en los últimos tiempos se ha apostado por el uso de técnicas de control del error que se basan en la aplicación de técnicas estadísticas sofisticadas para el análisis de los datos. Esta cuestión no es reciente, ya que, desde el inicio de la neurociencia, el uso de modelos estadísticos complejos ha sido una constante. Simplemente, en la actualidad, la aproximación entre los enfoques genéticos y el trabajo en neurociencias ha sofisticado el análisis de los datos y exige un uso crecientemente complejo de la estimación de las probabilidades como recurso estadístico. Este asunto no resulta sencillo; para su análisis en detalle pueden consultarse los apuntes que se hacen en Terwilliger y Göring⁹.

En definitiva, el objetivo es generar modelos estadísticos que permitan establecer los efectos significativos que generen las variables consideradas en los estudios y que se puedan estimar mediante técnicas estadísticas. En esencia, se persigue establecer modelos (lineales o no lineales) que permitan estudiar si una variable específica en el diseño de inves-

tigación se relaciona con la señal cerebral que se registre. Esta cuestión merece un apartado específico en el que presentar las propiedades del análisis de datos que se suelen usar en la investigación neurocientífica.

TIPOS DE DATOS Y MODELOS ESTADÍSTICOS

Obviamente, como ya se ha dicho, la valoración y el estudio de la conducta humana y de sus correlatos cerebrales implican la medición de muchas variables y de diversas estructuras implicadas con la respuesta que se estudia. Por ello, para las variables independientes que se hayan identificado, será necesario establecer con altas garantías de rigor aquellas que, siendo dependientes, registren los efectos de las variables independientes. Un esquema inicial será el siguiente:

$$Y_i = f(X_j) + \varepsilon_i$$

donde Y_i representa el valor de la variable dependiente, que, en general, será el resultado de una tarea presentada a un sujeto (a menudo, medido a partir de algún tipo de variable, como el tiempo de reacción o el resultado de una prueba neuropsicológica, que se refiere, en general, como datos conductuales) o su actividad cerebral registrada por uno de los múltiples canales de respuesta (EEG, PET, RMf, etc.); (X_j) es la variable independiente, que se considere relacionada con la dependiente y cuyo efecto se quiere evaluar (tipos distintos de tareas, complejidad de las mismas, etc.); ε_i es el error derivado de la variación no explicada, y f es la función matemática que relaciona ambas variables.

La cuestión fundamental es conocer el carácter de f , es decir, el modo en que la función matemática vincula la variable respuesta con la predictora. En general, la investigación en neurociencia establece, como en la mayoría

de ámbitos científicos, que es importante discernir si la función es lineal o no lineal, sin dejar de lado que los modelos no lineales deben ser contemplados actualmente como una posibilidad más que verosímil.

Ahora bien, la concepción realista del enfoque en neurociencias (insistimos, igualmente de acuerdo con el resto de ámbitos científicos) implica asumir que los fenómenos que se estudian dependen de numerosas variables, y que, por tanto, los modelos más verosímiles son los que, al margen de la linealidad o no linealidad, obedecen a la siguiente expresión:

$$Y_i = f(X_{i1}, X_{i2}, X_{i3}, \dots, X_{ij}) + \varepsilon_i$$

Asistimos incluso a propuestas multivariantes mucho más complejas, pero aún más realistas, y obviamente de mayor dificultad de análisis. Por ejemplo, pensemos en fenómenos que se pueden modelizar del modo siguiente:

$$(Y_{1i}, Y_{2i}, Y_{3i}, \dots, Y_{ki}) = f(X_{1i}, X_{2i}, X_{3i}, \dots, X_{ij}) + \varepsilon_i$$

Es decir, el fenómeno que se analiza está definido por una serie de variables observables (p. ej., tiempo de reacción, datos de electroencefalograma, rendimiento neuropsicológico, etc.), que están determinadas por un conjunto de variables independientes (años de educación, tipo de tarea, nivel atencional, etc.). Los modelos de este tipo son propios de los enfoques multivariantes y deberán ser objeto de estudio si se desea analizar datos derivados de la investigación en neurociencias.

Una cuestión fundamental está determinada por el análisis que se debe hacer con el registro de señal cerebral, ya sea obtenida de EEG, TAC, RMf, SPECT, PET o cualquier señal registrada por los sistemas automatizados habituales. No es ahora el momento adecuado para exponer

las bases matemáticas de lo anterior, pero baste decir que la señal directa o «bruta» no puede tratarse directamente, ya que se supone que contiene elementos de ruido que ensombrecen el valor de interés. A esa señal que interfiere la denominamos ruido, y debe ser objeto de eliminación para poder estudiar la señal no contaminada. La gráfica mostrada en la [figura 20.1](#) muestra un ejemplo de EEG en su forma directa.

Estas clases de señales no pueden ser analizadas, dado que lo impide el «ruido» que contienen. Para evitar este efecto no deseado, se somete la señal tomada a un proceso de «filtrado», de forma que se intenta eliminar el «ruido». El esquema siguiente identifica este proceso:

Señal directa → Proceso de filtrado →
[(Señal filtrada) + (ruido)]

El análisis de datos se aplicará, por tanto, sobre la señal filtrada. La [figura 20.2](#) muestra el efecto que el filtrado tiene sobre una serie de EEG.

Los filtros que se aplican dependen de muchos factores y de las características de la señal que se filtrará. En todo caso, los procesos de filtrado son complejos y se requieren programas informáticos especiales. Para ampliar la información sobre esta cuestión, puede consultarse, como excelente ejemplo, el trabajo de Guevara et al.¹⁰.

Un detalle importante reside en que los filtros están pensados para influir en una parte de la señal, no en toda. Por ejemplo, puede hablarse de filtros de paso alto (HPF, *high-pass filter*) para referirse a un filtro electrónico que disminuye los componentes de baja frecuencia, pero no los de alta frecuencia. Alta o baja frecuencia es un término relativo al dato que se estudia y se relaciona con el tipo de tareas, diseño, procedimiento, etc.

Del mismo modo, este proceso de filtrado se aplica a aquellas señales que están

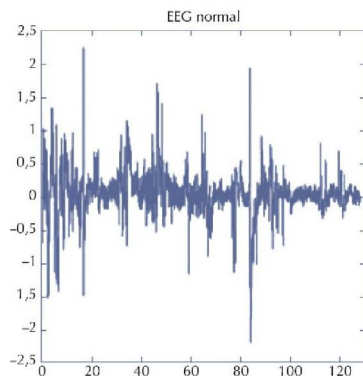


FIGURA 20.1 Señal derivada de EEG. (Tomado de Kachakil, 2003).

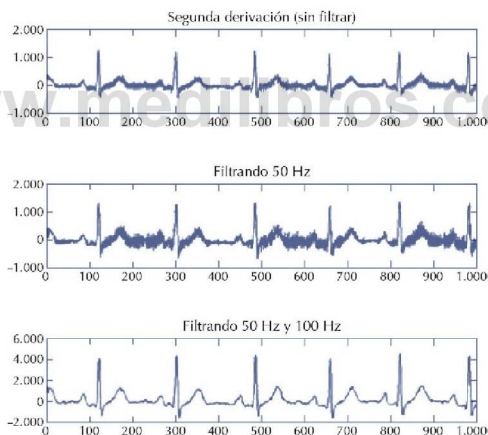


FIGURA 20.2 Efecto de dos tipos de filtros sobre una señal de EEG. (Tomado de Kachakil, 2003).

basadas en el estudio de imágenes, es decir, los datos de neuroimagen. Estos datos implican el estudio de la intensidad de brillo de cada píxel en relación con el fondo de la imagen. Una imagen digital es una matriz de valores que representa el brillo de cada

punto en el espacio. En ella se definen dos dimensiones relevantes: la resolución, o número de puntos o píxeles que componen la imagen, y la profundidad del color, o número de *bits* de cada píxel. Los filtros aplicados a las imágenes siguen las mismas

propiedades que los aplicados a series de datos, como los expuestos anteriormente. Un ejemplo sencillo de este efecto se muestra en el trabajo de Barner y Arce¹¹, en el que se refiere el efecto de diversos tipos

de suavizado aplicados a una fotografía convencional. La simple observación de la **figura 20.3** ilustrará ante el lector el efecto del suavizado en una imagen. Estos tipos de filtros obligan a algunas modificaciones

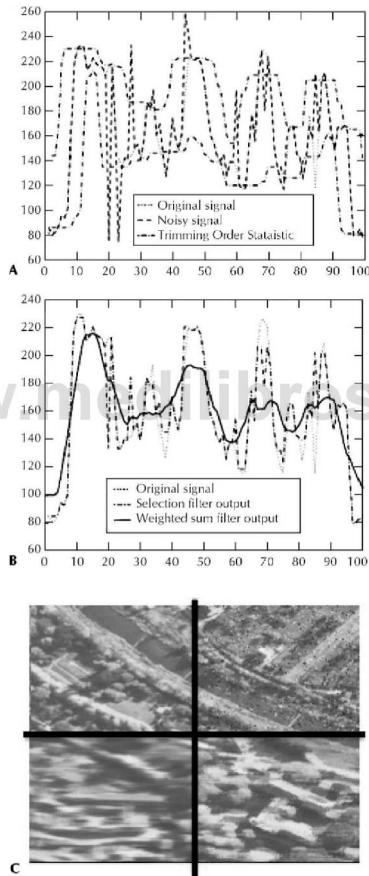


FIGURA 20.3 Diferentes efectos de suavizado. **A.** Suavizado a partir de la trimedia. **B.** Suavizado con un filtro ponderado. **C.** Efecto de distintos suavizados en una imagen aérea de modo que en cada cuadrante se puede observar la imagen resultante después del suavizado. (Tomado de Barner y Arce, 1992).

de las imágenes del cerebro con el fin de obtener una representación más cercana al modelo real. Las imágenes mostradas en la [figura 20.4](#) son el resultado de este proceso.

Los filtros aplicados a las imágenes son diversos y múltiples. Existen muchas opciones en función del tipo de efecto que se persigue y, por tanto, es importante seleccionar con precisión el filtro usado y su finalidad. A continuación, se exponen brevemente algunas cuestiones muy básicas del procesamiento y filtrado de señales digitales propias de la resonancia magnética funcional (RMf).

Se suelen aplicar sistemas de registro y filtrado basados en algoritmos computacionales que se sustentan en los sistemas de tratamiento digital de la señal (DSP, *Digital Signal Processing*). Estas operaciones se basan en la aplicación de operaciones aritméticas en torno a los puntos de las imágenes, ya sean los más próximos o los que bordean una determinada zona; los operadores matemáticos comprenden desde expresiones complejas hasta la suma o multiplicación de valores. Algunos nombres de filtros habituales son los basados en la transformada rápida de Fourier, los de

Wiener o los de Kalman. Desde la perspectiva de la neurociencia, todos estos operadores llevan a analizar los datos de neuroimagen derivados de la presencia, por ejemplo, de activación provocada por estímulos auditivos, por palabras pronunciadas o por otras tareas ligadas al ámbito de la neurociencia cognitiva. Estos análisis se realizan con programas informáticos complejos y muy útiles para el estudio de neuroimagen. Los programas actuales de mayor uso y difusión científica son *Statistical Parametric Mapping* (SPM, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) o FSL (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/). La [figura 20.5](#) representa un análisis típico efectuado con SPM en el que se aprecian fácilmente las zonas de activación de mayor intensidad (sombreado intenso). Además, debe recordarse que estos datos son también procesados en forma convencional con las técnicas estadísticas habituales (de reducción, como el análisis de componentes principales) y comparaciones entre medias o medianas, según se opte por procedimientos paramétricos o no paramétricos, respectivamente¹².

El esquema mostrado en la [figura 20.6](#), algo largo y complejo, revisa con cierto

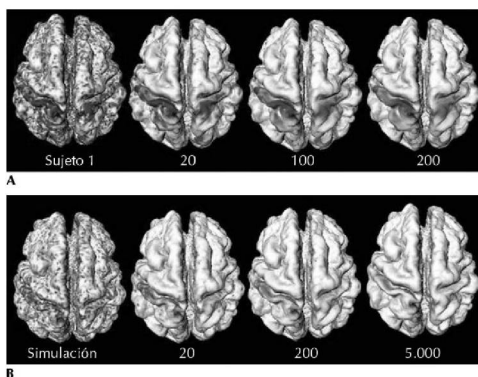


FIGURA 20.4 Suavizado de imagen cerebral tomada mediante resonancia magnética funcional (RMf) de un sujeto concreto (A) y de una serie simulada (B). (Tomado de Chung, 2010).

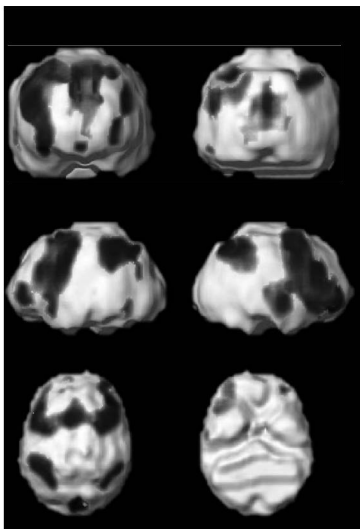


FIGURA 20.5 Resultado del estudio de imágenes cerebrales mediante SPM. (Datos propios).

detalle todo el proceso que se sigue con el trabajo científico con la señal registrada de la actividad cerebral, sea cual sea el procedimiento de base que se emplee.

Por $s(t)$ se representa la señal directa que se registra, y en el primer paso, se obtiene $f(t)$, es decir, la señal filtrada en el dominio de la frecuencia, que puede ser estudiada en sus puntos máximos en una ventana determinada o local ($1/F$). Con la señal filtrada $f(t)$, y en segundo paso, se puede modelizar ese resultado mediante las posibilidades estadísticas en el ámbito de los modelos convencionales en el dominio de la frecuencia $a(t)$ o utilizando los recursos propios de las técnicas de reducción de la dimensión, con las estimaciones y el uso de las rotaciones $\Phi(t)$ para reducir la cantidad de información, manteniendo la máxima variación explicada posible y, a su vez, estudiando las distribuciones que se asocian a las distribuciones transformadas

$\cos(\Phi(t))$. Estos procedimientos pretenden obtener una señal que facilite el análisis de las diferencias entre las fases de estimación y de línea base sin el efecto del ruido inicial que contiene la señal directa.

Este modo de estudiar datos derivados de señal cerebral es habitual y se caracteriza por una complejidad importante desde un punto de vista matemático y estadístico. Sugerimos al lector que, antes de adentrarse en el análisis de datos aplicados a este tipo de estudios, se aproxime previamente a alguna obra introductoria, como la de Wallisch et al.¹³.

ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

No existe ningún proceso de investigación aplicada que sea independiente de un muestreo de participantes. Ya hemos hablado de las muchas opciones de diseños de experimentos, y cabe recordar que el empleo

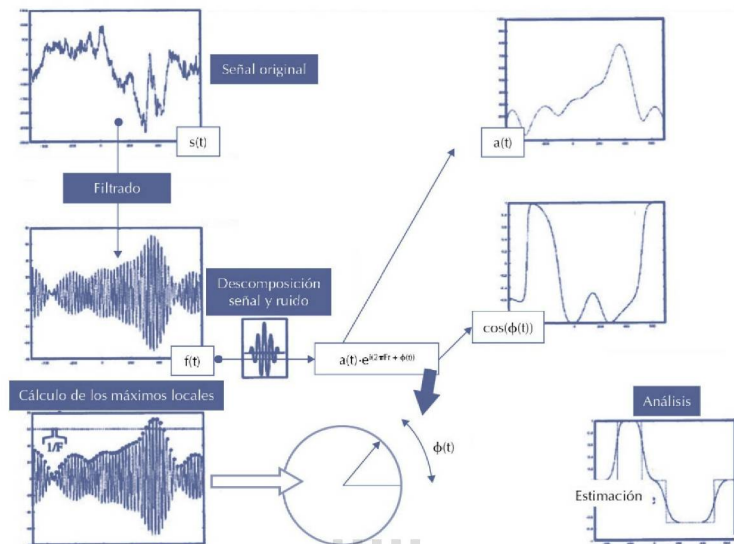


FIGURA 20.6 Evaluación y fases de la señal cerebral de frecuencia. (Tomado y adaptado por el autor de Lachaux et al., 1999).

de un tamaño de muestra adecuado es fundamental. Existen múltiples textos para presentar este aspecto, y aquí solo mostraremos algunos detalles muy generales y muy cercanos a los estudios de salud. Las obras de Chow et al.¹⁴ y de Araya y Galindo¹⁵ ofrecen una excelente aproximación desde el ámbito sanitario, como también el clásico de Cochran¹⁶. Para este apartado debe recordarse un concepto fundamental: la precisión (e), que puede definirse como el máximo error muestral que se desea asumir en las estimaciones poblacionales. Recordemos las propiedades de la distribución muestral de un estadístico, para explicar que, de acuerdo con las propiedades del error estándar, una precisión muy alta (es decir, con un valor de error muy bajo) originará un tamaño de muestra muy grande. Por el contrario, si se fija una precisión baja (y, por ende, un error

muestral teórico muy elevado), el tamaño de muestra será mucho menor. Todo ello se plantea al margen del efecto que tiene la fijación del valor de α y β , que, como es sabido, desempeña un papel clave en la determinación de los intervalos de confianza a partir de cualquier estadístico o en aquellas estimaciones en las que esté implicada la potencia de contraste ($1 - \beta$).

Por tanto, cuando se piense determinar el tamaño de muestra en un estudio, deberá decidirse de antemano el valor de error α con el que se quiere trabajar (o, lo que es lo mismo, se fija el nivel de confianza $1 - \alpha$) y se establece el valor del error muestral máximo (e) con el que se pretende efectuar las estimaciones poblacionales. Cuanto mayor sea el valor de (e), menor será la precisión del intervalo construido en torno al estadístico.

A continuación presentamos algunas de las situaciones más habituales y, de forma esquemática, las principales fórmulas de cálculo.

Fórmulas a partir de proporciones (variables cualitativas o categóricas)

En poblaciones infinitas (no se conoce su tamaño):

$$e = Z_{\alpha/2} \sigma_p \quad \text{siendo } \sigma_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \cdot p \cdot (1-p)}{e^2}$$

En poblaciones finitas (se conoce su tamaño N):

$$e = Z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\pi(1-\pi)}{n}} \sqrt{\frac{N-n}{N-1}}$$

$$n = \frac{NZ_{\alpha/2}^2 [\pi(1-\pi)]}{e^2(N-1) + Z_{\alpha/2}^2 [\pi(1-\pi)]}$$

Cuando no se dispone del valor de p conocido, se suele utilizar $p = 0,5$, que corresponde al caso de máxima indeterminación.

Fórmulas a partir de medias (variables cuantitativas en escala de intervalo o razón)

En poblaciones infinitas (no se conoce su tamaño):

$$e = Z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \sigma^2}{e^2}$$

En poblaciones finitas (se conoce el tamaño N):

$$e = Z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\sigma^2}{n}} \sqrt{\frac{N-n}{N-1}}$$

$$n = \frac{NZ_{\alpha/2}^2 \sigma^2}{e^2(N-1) + Z_{\alpha/2}^2 \sigma^2}$$

Tamaño muestral para ensayos clínicos y de salud comunitaria

Cuando se desee comparar dos tratamientos, el tamaño de muestra de cada grupo depende de los siguientes valores:

- Error tipo I o riesgo α : implica concluir que los dos tratamientos difieren entre sí cuando no es cierto.
- Error tipo II o riesgo β : supone no detectar una diferencia significativa entre los tratamientos cuando realmente sí existe.
- Valor D: evalúa la importancia de la diferencia que debe detectarse entre los tratamientos y que puede expresarse en forma de porcentaje o de fracción de la desviación estándar.

En la [tabla 20.1](#) se expone el cálculo del tamaño de muestra con valores de $\alpha = 0,05$ y $\beta = 0,05$.

Expresiones para el cálculo abreviado del tamaño de una muestra para estudios del efecto de la intervención entre grupos

Como complemento de los apartados anteriores, podemos ofrecer algunos de los sistemas de cálculo del tamaño de una muestra para casos más generales y habituales en la investigación fundamentalmente aplicada. Adquieren su máximo sentido, como es obvio, en el marco de los ensayos clínicos. Brevemente, son:

- Disponibilidad de información cualitativa:

TABLA 20.1 Tablas para la determinación del tamaño de una muestra con $\alpha = 0,05$ y $\beta = 0,05$ para valores de D expresados en forma de porcentaje y de fracción de desviación estándar

| Tasa de curación | Valor de D | | | | |
|------------------|------------|-----|-----|-----|-----|
| | 5% | 10% | 15% | 25% | 50% |
| 5% | 701 | 220 | 115 | 52 | 19 |
| 10% | 1.128 | 324 | 160 | 67 | 21 |
| 25% | 2.075 | 542 | 251 | 95 | 24 |
| 50% | 2.589 | 641 | 280 | 95 | — |
| 75% | 1.806 | 410 | 160 | — | — |
| 90% | 701 | — | — | — | — |
| D | n | | | | |
| 0,16 | 1.000 | | | | |
| 0,23 | 500 | | | | |
| 0,36 | 200 | | | | |
| 0,52 | 100 | | | | |
| 0,66 | 60 | | | | |
| 0,82 | 40 | | | | |
| 0,95 | 30 | | | | |
| 1,02 | 26 | | | | |
| 1,11 | 22 | | | | |
| 1,32 | 16 | | | | |
| 1,71 | 10 | | | | |
| 2,1 | 7 | | | | |

Tomado de Jenicek y Clérroux, 1987.

$$n = \frac{[P_1(100 - P_1)] + [P_2(100 - P_2)]}{(P_2 - P_1)^2} f(\alpha, \beta)$$

siendo P_1 el porcentaje estimado (*a priori*) de éxito en el tratamiento 1; P_2 el porcentaje estimado (*a priori*) de éxito en el tratamiento 2, y $f(\alpha, \beta)$ un valor definido por:

$$f(\alpha, \beta) = [\varphi^{-1}(\alpha^2) + \varphi^{-1}(\beta)]^2$$

donde α es la probabilidad de generar falsos positivos (vinculado al error de tipo I propio de la estadística clásica) y β la probabilidad de generar falsos negativos (vinculado al error de tipo II). Para facilitar al lector la aplicación

TABLA 20.2 Valores de $f(\alpha, \beta)$ a partir de α y β

| | $\beta = 0,05$ | $\beta = 0,1$ | $\beta = 0,2$ | $\beta = 0,5$ |
|-----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| $\alpha = 0,1$ | 10,8 | 8,6 | 6,2 | 2,7 |
| $\alpha = 0,05$ | 13 | 10,5 | 7,9 | 3,8 |
| $\alpha = 0,02$ | 15,8 | 13 | 10 | 5,4 |
| $\alpha = 0,01$ | 17,8 | 14,9 | 11,7 | 6,6 |

de esta expresión, se ofrece una breve tabla de los valores más frecuentes de $f(\alpha, \beta)$ (tabla 20.2).

- Disponibilidad de información cuantitativa:

$$n = \frac{2\sigma^2}{(\mu_2 - \mu_1)^2} f(\alpha, \beta)$$

siendo μ_1 y μ_2 la estimación de las medias poblacionales de la variable que recoja el efecto del tratamiento para cada grupo, y σ^2 la varianza de esta variable en la población de procedencia del grupo 1. Al igual que en el caso anterior, $f(\alpha, \beta)$ se obtiene según se muestra en la tabla 20.2.

- Estudios negativos para evaluar la no eficacia de un tratamiento:

$$n = \frac{2P(100 - P)}{d^2} f(\alpha, \beta)$$

siendo P el porcentaje estimado de éxitos clínicos y d la diferencia máxima estimada entre los porcentajes de éxito entre los dos grupos. Por supuesto, $f(\alpha, \beta)$ se comporta según los valores de la tabla 20.2.

CONCLUSIÓN

En estas páginas se ha ofrecido un repaso muy inicial y breve de algunas cuestiones propias de la investigación en salud y, más concretamente, de aspectos relacionados

con la metodología de la investigación en neurociencia. De ningún modo pretende ser más de lo que es, un simple esquema muy introductorio con fines pedagógicos. En los apartados «Bibliografía» y «Lecturas recomendadas» se incluye una relación de textos actuales que permitirán profundizar mucho más en estos y otros asuntos de máximo interés para un correcto posicionamiento frente al conocimiento neurocientífico en su sentido más amplio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escera C. Aproximación histórica y conceptual a la Neurociencia Cognitiva. *Cognitiva* 2004;16(2):31-9.
2. Glannon W. Defining right and wrong in brain science: Essentials readings in neuroethics. Washington DC: Dana Press; 2007.
3. Nelson CA, Luciana M. Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience. Cambridge: MIT Press; 2008.
4. Hoggard N, Darwent G, Capener D, Wilkinson ID, Griffiths PD. The high incidence and bioethics of findings on magnetic resonance brain imaging of normal volunteers for neuroscience research. *J Med Ethics* 2009;35:194-9.
5. Haan M, Gunnar MR. Handbook of Developmental Social Neuroscience. New York: Guilford Press; 2009.
6. Aguirre GK, Detre JA, Zarahn E, Alsop DC. Experimental Design and the Relative Sensitivity of BOLD and Perfusion fMRI. *Neuroimage* 2002;15(3):488-500.

7. Urban GA. Cognitive Neuroscience. Research directions in Cognitive Science. European Perspectives. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1991.
8. Luck SJ. An Introduction to the Event-Related Potential Technique. Cambridge: MIT Press; 2005.
9. Terwilliger JD, Göring HH. Gene Mapping in the 20th and 21st Centuries: Statistical Methods, Data Analysis, and Experimental Design. *Hum Biol* 2009;81(5-6):663-728.
10. Guevara MA, Ramos J, Hernández M, González J, Corsi M. FILDIG: A program to filter brain electrical signals in the frequency domain. *Comput Methods Programs Biomed* 2005;80(2):165-72.
11. Barner KE, Arce GR. Order Statistic Filtering and Smoothing of Time-Series: Part II. En: Rao CR, Balakrishnan N, editors. *Handbook of Statistics 16. Order Statistics and Their Applications*. New York: Elsevier; 1992.
12. Kriegeskorte N, Simmons WK, Bellgowan P, Baker C. Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nat Neurosci* 2009;12:535-40.
13. Wallisch P, Lusignan M, Benayoun M, Baker TI, Dickey AS, Hatsopoulos NG. *Matlab for Neuroscientists*. New York: Academic Press; 2009.
14. Chow S, Shao J, Wang H. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. New York: Chapman & Hall; 2008.
15. Araya C, Galindo MP. Tamaño de la muestra en investigación clínica. *Med Clin* 2009; 133:26-30.
16. Cochran WG. *Técnicas de muestreo*. Madrid: CECSA; 1971.
- Cabeza R, Nyberg L, Park D. Cognitive neuroscience of aging: linking cognitive and cerebral aging. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Chung MK. Heat Kernel Smoothing on Anatomical Manifolds. www.stat.wisc.edu/software/hk/hk_smooth.jpg (consultado en 2010).
- Gazzaniga MS. *The Cognitive Neurosciences*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
- Hillary GG, DeLucca J. *Neuroimaging in clinical populations*. New York: Guilford Press; 2007.
- Jeniece M, Cleroux R. *Epidemiología, principios, técnicas, aplicaciones*. Barcelona: Salvat; 1987.
- Kachakil D. *Imágenes y señales biomédicas*. www.gii.upv.es. 2003.
- Lachaux JP, Rodríguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring Phase Synchrony in Brain Signals. *Hum Brain Mapp* 1999;8:194-208.
- Lueken LJ, Gallo LC. *Neuroimaging: Overview of methods and applications*. Thousand Oaks: Sage Publications; 2008.
- Millsap RE, Maydeu-Olivares A. *The Sage handbook of quantitative methods in psychology*. Thousand Oaks: Sage Publications; 2009.
- Mulert C, Lemieux L. *EEG-fMRI: Physiological basis, technique, and applications*. New York: Springer Science + Business Media; 2010.
- National Advisory Mental Health Council U.S. *Approaching the 21st century: Opportunities for NIMH neuroscience research*. The National Advisory Mental Health Council report to Congress on the decade of the brain. Rockville: National Institute of Mental Health; 1999.
- Purves D, Brannon EM, Cabeza R, Huettel SA, LaBar KS, Platt ML, et al. *Principles of cognitive neuroscience*. Sunderland: Sinauer Associates; 2008.
- Rösler F, Ranganath C, Röder B, Kluge RH. *Neuroimaging of human memory: Linking cognitive processes to neural systems*. New York: Oxford University Press; 2009.

LECTURAS RECOMENDADAS

Cabeza R, Kingston A. *Handbook of functional neuroimaging of cognition*. Cambridge: MIT Press; 2005.

Escalas en neurociencias clínicas

Rodrigo Ramos-Zúñiga

www.medilibros.com

| | Trastorno | Escalas y valoraciones | Aplicación | Área | Duración | Referencia |
|---|---|---|--|---|-----------------|---|
| 1 | Trastornos de la vigilia | Escala de coma Glasgow (<i>Glasgow Coma Scale</i>) | Coma/daño de los estados de la conciencia después de un traumatismo craneocerebral; se puede usar en todo tipo de coma. Escala de 1-14. Mínimo valor = coma profundo | Clínica rutinaria, estudios científicos | 1-2 min | Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. <i>Lancet</i> 1974; ii(2): 81-3 |
| 2 | Trastornos del sueño (<i>sleep disorders</i>) | Escala de somnolencia de Stanford (<i>Stanford Sleepiness Scale</i>) | Escala de autoevaluación del cansancio, trastornos del sueño. Autoevaluación jerárquica. 1-7 | Estudios del sueño, estudios clínicos de trastornos del sueño | 3 min | Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Philips R, Dement W. Quantification of sleepiness: a new approach. <i>Psychophysiology</i> 1973; 10: 431-6 |
| 3 | Fatiga asociada a enfermedad crónica. Síndrome de fatiga crónica (<i>drive disorders</i>) | Escala de severidad de la fatiga (<i>Fatigue Severity Scale, FSS</i>) | Cuantificación y determinación de los estados de fatiga resultantes de una enfermedad. 9-63 puntos. Mayor puntuación = mayor fatiga | Clínica rutinaria, estudios científicos | 10-15 min | Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale. Application to Patients With Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. <i>Arch Neurol</i> 1989; 46: 1121-3 |
| 5 | Dolor (<i>pain</i>) | Escala de estimación verbal según Gracely et al. (<i>Verbal Rating Scale According to Gracely et al.</i>). Evalúa el componente somático doloroso y el componente afectivo | Evaluación de la intensidad y efectos emotivos del dolor | Monitorización y curso de la terapia en la clínica rutinaria y estudios científicos | Algunos minutos | Gracely RH, McGrath P, Dubner R. Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. <i>Pain</i> 1978; 5: 5-18 Jensen MP, Karoly P, O'Riordan EF, Bland F, Burns RS. The subjective experience of acute pain. An assessment of the utility of 10 indices. <i>Clin J Pain</i> 1989; 5: 153-9 |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|---|------------------------|--|
| 6 | Dolor | <i>Point Box Scale.</i> (números del 1-10). Parecida a la escala visual análoga (regla horizontal) | Intensidad del dolor. 0 = no dolor; 10 = dolor máximo | Evaluación clínica. Estudios de analgesia | Pocos minutos | Downie WW, Keatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. <i>Ann Rheum Dis</i> 1978; 37: 378-81 |
| 7 | Trastornos emocionales/ depresión (<i>emotional disorders/ depression</i>) | Escala de valoración para la depresión de Hamilton (<i>Hamilton Rating Scale For Depression</i>) | Síndrome depresivo; desarrollado para pacientes psiquiátricos, pero también puede ser utilizado en pacientes con depresión reactiva. 0-55 puntos. Mayor puntuación = depresión | Primordialmente para estudios científicos | 5-15 min | Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. <i>Br J Clin Psychol</i> 1967; 6: 278-96 |
| 8 | Trastornos mentales (<i>mental disorders</i>) | Test de dígitos (subtest del test de inteligencia Wechsler y escala de memoria Wechsler) (<i>Digit Span Test, Subtest of Wechsler Intelligence Test and Wechsler Memory Scale</i>) | Medición de la memoria a corto plazo. Evalúa la capacidad para repetir series de números. Puntuación 0-8/0-7. Mayor puntuación = mayor capacidad de memoria a corto plazo | Estudios científicos y de cribado | Alrededor de 10-15 min | Wechsler D. A standardized Memory Scale for Clinical use. <i>J Psychol</i> 1945; 19: 87-95 Wechsler D. <i>WAIS-R Manual</i> . New York: Psychological Corporation; 1981 |
| 9 | Trastornos mentales (<i>mental disorders</i>) | Examen del estado minimal (<i>Mini-Mental Examination State</i>) | Investigación de funciones cognitivas. 0-30 puntos. Mayor puntuación = buena orientación | Clínica rutinaria | 15 min | Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Minimal State», a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. <i>J Psychiat Res</i> 1975; 12: 189-98 |

(Continúa)

| Trastorno | Escalas y valoraciones | Aplicación | Área | Duración | Referencia | |
|-----------|---|--|---|---|------------|--|
| 10 | Determinación de la demencia | Valoración clínica de la demencia (<i>Clinical Dementia Rating</i>) | Determinación de demencia. 6 categorías calificadas de 0 a 3 puntos. Máximo valor = demencia severa | Clínica rutinaria de control del curso evolutivo | 30 min | Hughes C, Berg L, Danzinger W, Coben L, Martin R. A new clinical scale for staging of dementia. <i>Br J Psychiatry</i> 1982; 140: 566-72 |
| 11 | Trastornos neurolingüísticos (<i>neurolinguistic disorders</i>) | Habilidades comunicativas en la vida diaria (<i>Communicative Abilities in Daily Living, CADL</i>) | Escala para la determinación de la competencia comunicativa en situaciones de la vida real. 0-3 puntos por elemento | Clínica rutinaria | 35-40 min | Albyn Davis G. A survey of adult aphasia. Englewood Cliffs: Prentice Hall; 1983 |
| 12 | Trastornos neuropsicológicos (<i>neuropsychological disorders</i>). Alteraciones de la conducta | Escala de estimación del comportamiento de Bogenhausener (<i>Bogenhausener Behavioral Rating Scale</i>) | Determinación de trastornos del comportamiento, especialmente después de lesiones frontales | Diagnóstico/monitorización del curso en la rehabilitación, estudios científicos | 10-15 min | Von Cramon D, Matthes-von Cramon G. The influence of a cognitive remediation programme on associated behavioural disturbances in patients with frontal lobe dysfunction. En: Steinbüchel N, Pöppel E, von Cramon D (eds.). <i>Neuropsychological Rehabilitation</i> . Berlin: Springer; 1992 |
| 13 | Anosognosia (<i>anosognosia</i>) | Escala de evaluación de la competencia del paciente. Hospital Presbiteriano (<i>Presbyterian Hospital Patient Competency Rating</i>) | Escala de autoevaluación de la vida cotidiana. 0-120 puntos. Baja puntuación = bajo nivel de competencia | Diagnóstico/monitorización del curso en rehabilitación, estudios científicos | 20 min | Prigatano GP, Fordyce DJ, Zeiner HK, Roueche JR, Pepping M, Wood BC. <i>Neuropsychological rehabilitation after brain injury</i> . Baltimore: The John Hopkins University Press; 1986 |

| | | | | | | |
|----|--|--|--|--|--|--|
| 14 | Apraxia | Test de apraxia según Kertesz (<i>Apraxia Test According to Kertesz</i>) | Determinación de apraxia ideomotora. 20 elementos en cuatro diferentes categorías. 0-60 puntos. Baja puntuación = mayor apraxia | Diagnóstico clínico, rehabilitación, estudios científicos | 15-20 min | Kertesz A, Ferro J. Lesion size and location in ideomotor apraxia. <i>Brain</i> 1984; 107: 921-33 |
| 15 | Escala para enfermedades vasculares del sistema nervioso central (SNC) (<i>vascular central nervous system, CNS</i>) | Escala de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) (<i>NIH Stroke Scale</i>) | Secuelas de infarto cerebral. 0-36 puntos de diferentes áreas de función neurológica. Mayor puntuación = mayor secuela | Clínica rutinaria o estudios científicos | 10-15 min | Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. <i>Stroke</i> 1989; 20: 864-70 |
| 16 | Evaluación de deterioro en pacientes con infarto cerebral | Escala de Rankin (<i>Rankin Scale</i>) | Evaluación del deterioro neurológico secundario a infarto cerebral. Seis grados de 0-5. 5 = severa discapacidad | Evaluación clínica, rehabilitación, ensayos clínicos | Menos de 5 min | Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver Agreement for the assessment of handicap in stroke patients. <i>Stroke</i> 1988; 19 (5): 604-607 Hunt WE, Hess RM. Surgical risks as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. <i>J Neurosurg</i> 1968; 28: 14-20 |
| 17 | Hemorragia subaracnoidea (<i>subarachnoid hemorrhage</i>) | Sistema de graduación de Hunt y Hess | Hemorragia subaracnoidea (ruptura de aneurismas intracraneales) Cinco grados: 1-5. 5 = mayor gravedad | Clínica rutinaria o estudios científicos | 3 min | Hunt WE, Hess RM. Surgical risks as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. <i>J Neurosurg</i> 1968; 28: 14-20 |
| 18 | Hemorragia intracerebral primaria | Escala de predicción de desenlace de hemorragia intracerebral | Hemorragia intracerebral. Considera variables de edad, Glasgow, localización, volumen y drenaje a ventrículos. Puntuación por elemento 0-1 y 0-2 (GCS) | Evaluación clínica y pronóstica de la hemorragia intracerebral | Requiere estudios de imagen. El análisis dura 20 min | Ruiz Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, Padilla-Martínez JJ, González CS. Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. <i>Stroke</i> 2007; 38: 1641-4 |

(Continúa)

| Trastorno | Escalas y valoraciones | Aplicación | Área | Duración | Referencia |
|---|---|---|---|------------------------|--|
| 19 Tumores del SNC (<i>CNS tumors</i>) | Escala de Karnofsky (<i>Karnofsky Performance Status</i>) | Estimación global de discapacidad en pacientes oncológicos. 0-100% en 10 grados escalables. 100% significa no evidencia de enfermedad | Evaluación clínica. Ensayos clínicos en oncología | 5 min | Karnofsky DA, Burchenal JH, Armistead GC, Southam CM, Bernstein JL, Craver LF, et al. Triethylene melamine in the treatment of neoplastic disease. <i>Arch Intern Med</i> 1951; 87: 477-516 |
| 20 Infecciones virales del SNC (<i>viral CNS infections</i>) | Sistema de clasificación para la infección de VIH (<i>CDC Classification System for HIV Infection</i>) (1993) | Infección de VIH. Tres categorías clínicas ABC. Según los niveles de CD4 y recuento celular (1-3) | Clínica rutinaria (decisiones terapéuticas y pronóstico), estudios terapéuticos | — | Centers for Diseases Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adult. <i>MMWR</i> 1992; 41(RR-17): 1-19 |
| 21 Síndrome de Guillain-Barré (<i>Guillain-Barré syndrome</i>) | Puntuación para el síndrome de Guillain-Barré según Richard y Hughes (<i>Guillain-Barré Syndrome Score According to Richard and Hughes</i>) | Grado de discapacidad en el síndrome de Guillain-Barré. Polirradiculoneuritis postinfecciosa. Dos secciones (0-5/0-4). Menor puntuación = mejor condición clínica | Estudios científicos | Aproximadamente 10 min | Hughes RAC. <i>Guillain-Barré Syndrome</i> . London: Springer; 1990 |
| 22 Enfermedades desmielinizantes del SNC. Esclerosis múltiple (<i>multiple sclerosis, MS</i>) | Evaluación de déficits (Escala de discapacidad) (<i>Disability Status Scale, DSS</i>) (<i>Kurtzke Expanded DSS</i>) | Esclerosis múltiple. Ocho sistemas funcionales (0-5 puntos; 6 puntos c/u). 0 = no déficit; 5-6 = máxima discapacidad. EDSS 0-10 puntos en incrementos de 0,5 | Monitorización del curso clínico, ensayos clínicos | 25 min | Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale. <i>Neurology</i> 1983; 33: 1444-52 |

| | | | | | | |
|----|--|---|---|---|---------------------|---|
| 23 | Síndromes extrapiramidales motores (<i>extrapyramidal motor syndromes</i>) Síndrome de la Tourette (<i>Tourette syndrome</i>) | Escala global de la severidad del tic de Yale (<i>The Yale Global Tic Severity Scale</i>) | Síndrome de la Tourette, otras condiciones que involucran tics, movimientos complejos y trastornos fonológicos. Evalúa tics motores, fonológicos y escala ordinaria | Estudios científicos, monitorización clínica de pacientes | 30-50 min | Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, Cohen DJ. The Yale Global Tic Severity Scale: Initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. <i>JJ Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> 1989; 28: 566-73 |
| 24 | Enfermedad de Huntington (<i>Huntington disease</i>) | Escala del movimiento anormal según Folstein et al. (<i>Abnormal Movement Scale According to Folstein et al.</i>) | Desarrollada para el uso en la enfermedad de Huntington. 0-57 puntos. Mayor puntuación = mayor corea | Clínica rutinaria, estudios científicos | 10 min | Folstein SE, Jensen B, Leigh RJ, Folstein MF. The Measurement of abnormal movement: Methods developed for Huntington's disease. <i>Neurobehav Toxicol Teratol</i> 1983; 5: 605-9 |
| 25 | Síndrome extrapiramidal. Enfermedad de Parkinson | Escala de Hoehn y Yahr | Estadio evolutivo de la enfermedad de Parkinson. Estadios de I-V. Estadio V = máximo deterioro | Evaluación clínica estándar de rutina en la clínica de Parkinson. Estudios clínicos | Pocos minutos | Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. <i>Neurology</i> 1967; 17: 427-42 |
| 26 | Parkinsonismo (<i>parkinsonism</i>) | Puntuación de Webster (<i>Webster Score</i>) | Parkinsonismo, grado de incapacidad | Clínica rutinaria | Alrededor de 15 min | Webster DD. Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. <i>Mod Treat</i> 1968; 5: 257-82 |

(Continúa)

| Trastorno | Escalas y valoraciones | Aplicación | Área | Duración | Referencia |
|---|--|--|---|-----------|--|
| 27 Daño traumático del sistema nervioso (<i>traumatic nervous system damage</i>) Traumatismo craneocerebral (<i>craniocerebral trauma</i>) | Cuestionario de síntomas posconmocionales del Rivermead (<i>The Rivermead post Concussion Symptoms Questionnaire</i>) | Escala de autoevaluación de los síntomas en fases tempranas y retardadas después de una lesión de cráneo. 0-72 puntos. 16 elementos con fórmula de 0-4 c/u | Estudios clínicos y científicos. Evaluación de secuelas | 10-15 min | King NS, Crawford S, Wenden FJ, Moss NEG, Wade DT. The Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire: a measure of symptoms commonly experienced after head injury and its reliability. <i>J Neurol</i> 1995; 242: 587-92 |
| 28 Lesión en la columna y la médula espinal | Escala de Frankel para lesión medular traumática (<i>Frankel Scale</i>) | Lesión de la columna vertebral con déficit neurológico. Cinco categorías A-E. A = lesión medular completa; E = preservación neurológica | Evaluación clínica en traumatismo neurológico. Pronóstico. Ensayos clínicos | 30 min | Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, et al. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. <i>Paraplegia</i> 1969; 7: 179-92 |
| 29 Degeneración sistémica (<i>systemic degeneration</i>) Esclerosis lateral amiotrófica (<i>amyotrophic lateral sclerosis. ALS</i>) | Escala funcional de esclerosis lateral amiotrófica (<i>ALS Functional Rating Scale</i>) | ELA. Evalúa funciones neurológicas. 0-40 puntos. En 10 categorías. 40 = no discapacidad | Clínica rutinaria, estudios terapéuticos | 20 min | The ALS CNTF. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. <i>Arch Neurol</i> 1996; 53: 141-7 |
| 30 Cefalea (<i>headache</i>) Cefalea general (<i>headache, general</i>) | Inventario de cefalea discapacitante del Hospital Henry Ford (<i>Henry Ford Hospital Headache Disability Inventory, HDI</i>) | Efectos de la cefalea en la vida diaria. Escala funcional y emocional. 25 elementos | Monitorización de terapia | 15-20 min | Jacobson GP, Ramadan NM, Aggarwal SK, Newman CW. The Henry Ford Hospital Headache Inventory (HDI). <i>Neurology</i> 1994; 44: 837-42. |

| | | | | | | |
|----|--|--|--|--|---------------|--|
| 31 | Migraña (<i>migraine</i>) | Cuestionario de calidad de vida para la migraña (<i>Migraine Quality of Life Questionnaire, MQoLQ</i>) | Impacto durante las primeras 24 h después del comienzo de la migraña. 15 elementos en cinco dominios | Monitorización de terapia | 10-15 min | Hartmeier SL, Santanello NC, Epstein RS, Silberstein SD. Development of a brief 24-hour migraine-specific quality of life questionnaire. <i>Headache</i> 1995; 35: 320-9 |
| 32 | Epilepsia (<i>epilepsy</i>) | Evaluación del impacto psicosocial de las crisis convulsivas (<i>Washington Psychosocial Seizure Inventory, WPSI</i>) | Epilepsia, evaluación de problemas psicosociales asociados. 132 elementos (sí/no) sobre siete escenarios de la vida. Mayor puntuación = mayor discapacidad psicosocial | Autoevaluación y evaluación de otros para clínica rutinaria y estudios | 15-20 min | Dodrill CB, Batzel LW, Queisser HR, Temkin NR. An objective method for the assessment of psychological and social problems among epileptics. <i>Epilepsia</i> 1980; 21: 123-35 |
| 33 | Trastornos neurológicos relacionados con causas metabólicas, tóxicas y medicamentosas (<i>neurological disorders with metabolic, toxic, and medication-related causes</i>) Opiáceos (<i>opiates</i>) | Puntuación del síndrome de abstinencia a opiáceos (<i>Opiate Withdrawal Log Score</i>) | Evaluación de los síntomas del síndrome de abstinencia en opiáceos. 0-15 puntos. Mayor puntuación = mayor gravedad | Monitorización del curso de terapia, clínica rutinaria | Pocos minutos | Litt IF, Colli AS, Cohen MI. Diazepam in the management of heroin withdrawal in adolescence: preliminary report. <i>J Pediatr</i> 1971; 78: 692-6 |

(Continúa)

| Trastorno | Escalas y valoraciones | Aplicación | Área | Duración | Referencia |
|--|---|---|--|-----------------|--|
| 34 Barbitúricos (<i>barbiturates</i>) | Etapas de intoxicación por barbitúricos según Reed et al. (<i>Barbiturates Intoxication Stages According to Reed et al.</i>) | Intoxicación por barbitúricos y somníferos en niños. Estadios 0-IV. 0 = paciente reactivo; IV = paciente en coma | Clínica rutinaria | Algunos minutos | Reed CE, Driggs F, Foote CC. Acute barbiturate intoxication: A study of 300 cases-based on a physiologic system of classification of the severity of the intoxication. <i>Ann Intern Med</i> 1952; 37: 290 |
| 35 Neurolépticos (<i>neuroleptics</i>) | Escala de valoración de efectos neurolépticos según Simpson et al. (<i>Rating Scale of Neuroleptic Effects According to Simpson et al.</i>) | Discinesia tardía. Extrapiramidalismo secundario. 10 áreas de exploración neurológica. 0-40 puntos. Mayor puntuación = mayor discinesia | Clínica cotidiana. Control de efectos colaterales en psiquiatría | 15-30 min | Simpson GM, Lee JH, Zoubok B, Gardos G. A rating scale for tardive dyskinesia. <i>Psychopharmacol</i> 1979; 64: 171-9 |
| 36 Antiepilépticos (<i>antiepileptics</i>) | Clasificación de los efectos secundarios e intoxicación por antiepilépticos según Troupin et al. (<i>Classification on Antiepileptic Side Effects and Intoxication According to Troupin et al.</i>) | Evaluación de la gravedad de los efectos secundarios de la terapia antiepiléptica. I-V categorías. I = sin toxicidad; V = encefalopatía | Estudios científicos, clínica rutinaria | Algunos minutos | Troupin A, Ojemann LM, Halpern L, et al. Carbamazepine. A double-blind comparison with phenytoin. <i>Neurology (Minneapolis)</i> 1977; 27: 511-9 |

| | | | | | |
|--|---|---|------------------------------------|------------------------|---|
| <p>37 Escalas y puntuaciones neuropediátricas y neurogeriátricas Escalas y puntuaciones neuropediátricas Escalas para neonatos (<i>scales for newborn infants</i>)</p> | <p>Edad gestacional en recién nacidos según Dubowitz (<i>Gestational Age in Newborn Infants According to Dubowitz</i>)</p> | <p>Determinación de la edad gestacional en recién nacidos. 0-70 puntos. 0 = nacido en la semana 26 o menos; 70 = nacido en la semana 44 o más</p> | <p>Clínica cotidiana</p> | <p>10-25 min</p> | <p>Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. <i>J Pediatr</i> 1970; 77: 1-10</p> |
| <p>38 Trastornos neurológicos del desarrollo (<i>neurological development and disorders</i>)</p> | <p>Conducta postural en recién nacidos según Prechtl (1984) (<i>Postural Behavior in New Born Infants According to Prechtl</i>)</p> | <p>Observación de la actividad postural espontánea. Estadios I-V. Descriptivo</p> | <p>Clínica rutinaria, estudios</p> | <p>Algunos minutos</p> | <p>Prechtl HFR. Continuity of neural functions from prenatal life. <i>Clinics in developmental medicine</i> No. 94 Oxford. Philadelphia: Spastic International Medical Publications; 1984</p> |
| <p>Escala de coma pediátrica</p> | <p>Escala de coma de Raimondi (<i>Children's Coma Score</i>)</p> | <p>Evaluación de coma según condición neurológica (ojos, respuesta verbal y respuesta motriz). Parecida a Glasgow. 3-11 puntos</p> | <p>Evaluación clínica</p> | <p>Algunos minutos</p> | <p>Raimondi AJ, Hirschauer J. Head injury in the infant and toddler, coma scoring and outcome scale. <i>Child's Brain</i> 1988; 11: 12-35</p> |

(Continúa)

www.medilibros.com

| Trastorno | Escalas y valoraciones | Aplicación | Área | Duración | Referencia | |
|-----------|---|---|--|--|--------------------|--|
| 39 | Escalas y puntuaciones para la evaluación geriátrica (<i>scales and scores for geriatric assessment</i>) Trastornos mentales (<i>mental disorders</i>) Demencia (<i>dementia</i>) Capacidades funcionales del individuo. Aplicable a distintos contextos clínicos | Evaluación de procedimientos para ancianos de Clifton (CAPE)-Escala para información y orientación (<i>Clifton Assessment Procedures for the Elderly, CAPE-Scale for Information and Orientation</i>) | Trastornos de memoria, cuestionario de orientación. 0-15 puntos. Mayor puntuación = mayor orientación | Clínica rutinaria, estudios científicos | Alrededor de 5 min | Pattie AH, Gilleard CJ. A brief psychogeriatric assessment schedule. Validation against psychiatric diagnosis and discharge from hospital. Br J Psychiatry 1975; 127: 489-93 Pattie AH, Gilleard CJ The two-year predictive validity of the Clifton Assessment Schedule and the shortened Geriatric Rating Scale. Br J Psychiatry 1978; 133: 457-60 Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-Maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969; 9: 179-86 |
| 40 | Depresión (<i>depression</i>) | Escala de depresión geriátrica (escala del estado de ánimo) según Sheikh y Yesavage (<i>Geriatric Depression Scale [Mood Scale] According to Sheikh and Yesavage</i>) | Evaluación de actividades y capacidad funcional del individuo y su independencia. Ocho áreas funcionales, 0-8 puntos. Mayor puntuación = mayor independencia | Evaluación clínica, enfermedades crónicas o discapacitantes. Demencias | 5-10 min | Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. En: Brink TL (ed.). Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention. New York: The Haworth Press; 1986. p. 165-73 |

A

- Abordaje comunitario** Enfoque del tratamiento de la enfermedad mental consistente en el intento de reintegración del enfermo en su comunidad y, por lo tanto, contrario al hospital mental como forma prevalente de terapia.
- Acción autocrina** Forma de comunicación en la que el mensajero producido ejerce su acción en un receptor ubicado en la célula que lo produjo.
- Acción endocrina** Forma de comunicación celular mediada por hormonas que se liberan, entran en la circulación sanguínea y encuentran un receptor en un tejido distante.
- Acción paracrina** Forma de comunicación que se limita a células vecinas pertenecientes al tejido en que el mensajero fue liberado.
- Ácido fólico** Vitamina «B», que puede evitar aproximadamente el 70% de los defectos del tubo neural.
- Actina** Proteína del citoesqueleto de las células. Filamento del músculo esquelético que interactúa con la miosina para lograr la contracción muscular.
- Afasia** Deterioro del lenguaje debido a una lesión cerebral, en ausencia de deterioro sensorial o motor elemental.
- Aferente** Vía neural que se dirige hacia una estructura y la inerva. Se refiere a las vías de entrada de información al sistema nervioso central.
- Agnosia** Incapacidad para reconocer objetos, pese a que la habilidad sensorial somática se encuentre intacta. Se asocia a lesiones de la región parietal posterior.
- Agonista** Que favorece su acción. En el caso de neurotransmisores, que se une al receptor específico y lo activa.
- Agramatismo** Deterioro en los elementos sintácticos de la producción del habla. Los pacientes con agramatismos cometen muchos errores gramaticales en el habla.
- Almacén fonológico** Depósito específico a corto plazo para material auditivo y verbal; también denominado *buffer* fonológico.
- Alometría** Conjunto de cambios de dimensión relativa de las partes corporales correlacionados con las variaciones en el tamaño total.
- Alucinaciones** Trastorno de la percepción por el que el enfermo percibe por los canales sensoriales estímulos (auditivos, visuales, táctiles, olfativos) que no existen en realidad, pese a su firme convicción en sentido contrario.
- Aminoácido** Estructura básica de la formación de proteínas, integrada por un átomo de carbono central, un grupo amino, un grupo carboxilo y un grupo R variable.
- Amnesia** Pérdida de la memoria (evocación) o de la capacidad para incorporar nueva información (anterógrada).
- Analgesia** Ausencia de la sensación dolorosa.
- Anencefalia** Defecto del tubo neural que se caracteriza por la ausencia de cierre de los pliegues neurales craneales, lo que lleva a una degeneración tisular y a la escasa o nula formación de los centros cerebrales superiores.
- Anfipática** Molécula que tiene en su estructura una región polar y otra apolar.
- Anión** Ion con carga negativa.
- Anomia** Incapacidad para identificar las palabras o los nombres.
- Anorexia nerviosa** Trastorno psiquiátrico obsesivo de la conducta alimentaria, caracterizado por un miedo intenso a ganar peso y mantenimiento deliberado de un peso inferior al normal.
- Apoptosis** Muerte celular programada.
- Apraxia** Incapacidad de realizar movimientos voluntarios sin que haya parálisis u otro déficit sensorial o motor; en especial, incapacidad de utilizar adecuadamente un objeto.
- Aprendizaje** Proceso que permite producir cambios en la conducta como respuesta a la experiencia.
- Aprendizaje no asociativo** Cambio de conducta que se genera a largo plazo en respuesta a un tipo de estímulo. Sus tipos son la habituación y la sensibilización.

Aprendizaje por asociación Aquel que se produce mediante la asociación a diferentes eventos. Puede ser por condicionamiento clásico y por condicionamiento instrumental.

Área de Broca Región frontolateral prerrolándica del lóbulo frontal responsable del lenguaje motor.

Área motora suplementaria Parte media del área cortical 6 que interviene en el control de los movimientos voluntarios.

Área premotora Área lateral de la zona 6, del lóbulo frontal, relacionada con la planificación y el control del movimiento voluntario.

Área de Wernicke Superficie superior del lóbulo temporal, ubicada entre la corteza auditiva y la circunvolución angular. Representa el área sensorial del lenguaje.

Asta de Ammón Capa de neuronas del hipocampo que emiten conexiones al fórnix.

Asta anterior Región anterior de la médula espinal que contiene cuerpos neuronales.

Astrocito Célula glial de sostén funcional en el encéfalo, relacionada con la barrera hematoencefálica y con la regulación del ambiente iónico y químico extracelular.

Ataxia Alteración en la coordinación de movimientos y su metría, asociada a disfunción cerebelosa.

Atractor Conjunto hacia el que evoluciona el sistema después de un tiempo suficientemente largo.

Atrofia Disminución en el tamaño o el número, o ambos, de uno o varios tejidos de los que forman un órgano, con la consiguiente disminución del volumen, el peso y la actividad funcional.

Audición dicótica Procedimiento mediante el cual se presentan simultáneamente a cada oído dos estímulos auditivos diferentes.

Autoorganización Proceso en el que la organización interna de un sistema, generalmente abierto, aumenta de complejidad sin ser guiado por ningún agente externo.

Autopoyesis Condición de existencia de los seres vivos en la continua producción de sí mismos.

Autorreceptor Receptor presináptico mediador de la recaptación presináptica del neurotransmisor liberado.

Axón Estructura o prolongación somática de la neurona que emerge del cono axónico y se extiende al pie terminal axónico. Conduce

impulsos nerviosos o potenciales de acción del soma a la periferia (anterógrada).

B

Barrera hematoencefálica Sistema capilar cerebral especializado en la permeabilidad selectiva de sustancias hacia el cerebro, relacionado con la estructura de los astrocitos.

Bilis negra Una de las cuatro sustancias que, en el modelo hipocrático, constituían el equilibrio u homeostasis de la fisiología del organismo. En este modelo, la ruptura de su equilibrio era causa de enfermedad.

Bit Unidad de intensidad de información.

Bleuler, Eugen (1857-1940) Psiquiatra suizo que acuñó el término «esquizofrenia» para hacer referencia a la desorganización de las funciones mentales propia de esta enfermedad.

Bomba de sodio-potasio Bomba de transporte activo que promueve la salida del sodio intracelular y favorece la concentración de potasio en el interior, usando ATP como proveedor de energía.

Box-Car Estrategia de registro de datos que se basa en la secuencia de fases de activación con las de no activación.

Bulbo (médula oblonga) Parte del tronco cerebral, derivada del mielencéfalo y ubicada en posición caudal al puente.

Bulbo olfatorio Estructura nerviosa situada en la base del lóbulo frontal que percibe estímulos odoríferos y los conduce al cerebro.

C

Cadena simpática Ganglios de la cadena paravertebral toracolombal del sistema nervioso autónomo simpático.

Canal iónico Proteína que atraviesa la membrana celular y conforma un poro que permite el paso de iones.

Caos Término con que se alude a lo impredecible; uno de los principales conceptos del cosmos.

Cápsula interna Conjunto de fibras axónicas concentradas que conectan la corteza cerebral con el diencéfalo.

Catecolaminas Grupo de neurotransmisores del grupo catecol: dopamina, noradrenalina y adrenalina.

Célula glial radial Célula primitiva del encéfalo embrionario que configura la ruta de migración neuronal desde la región ventricular hacia la corteza.

- Célula de Purkinje** Célula de la corteza cerebelosa que se proyecta hacia núcleos cerebelosos profundos.
- Célula de Schwann** Célula responsable de la producción de mielina en el sistema nervioso periférico.
- Células de la cresta neural** Células del neuroepitelio que se forman en las puntas («cresta») de los pliegues neurales y a continuación migran a otras regiones para formar muchas estructuras, como ganglios espinales, huesos y tejido conectivo del rostro, tabiques del tracto del corazón, algunos ganglios de pares craneales, etc.
- Células gliales** Células de sostén y soporte funcional del sistema nervioso. Se identifican como macroglia y microglia.
- Cerebelo** Estructura derivada del romboencéfalo que se aloja en la fosa craneana posterior y se conecta con el tronco del encéfalo mediante los pedúnculos cerebelosos. Responsable de la coordinación del movimiento y la marcha.
- Circuito de Papez** Circuito funcional que conecta hipotálamo y estructuras límbicas con la corteza; identificado como circuito de las emociones.
- Citoesqueleto** Andamio celular conformado por microtúbulos, neurofilamentos y microfilamentos.
- Citotrofoblasto** Capa interna proliferativa del trofoblasto.
- Cóclea** Estructura ósea en forma de caracol o espiral, que contiene cilios que captan el sonido.
- Cognición** Término general aplicado a los procesos del pensamiento.
- Cognitivismo** Modelo de investigación e intervención en psicología y psicología clínica. Aquí se utiliza en el sentido de investigación como un modelo que conceptualiza el SNC como un gran ordenador que procesa la información que le proviene del ambiente y de sí mismo.
- Colículo inferior** Estructura de relevo auditivo que se conecta con el cuerpo geniculado medial.
- Colículo superior** Estructura del techo del mesencéfalo que recibe información visual y controla los movimientos oculares.
- Complejidad** Derivado de trenzar, enlazar, hace referencia a algo con muchas partes que forman un conjunto intrincado.
- Condicionamiento clásico** Aprendizaje en el cual el estímulo que evoca una respuesta mensurable se asocia con otro estímulo, que normalmente no provoca esa respuesta.
- Condicionamiento instrumental** Aprendizaje en el que una respuesta determinada se asocia a un estímulo de recompensa.
- Conducción saltatoria** Propagación del potencial de acción a través de los nódulos de Ranvier en un axón mielinizado.
- Conectividad aberrante** Hipotético trastorno en las neuronas y las vías cerebrales por el que se produce algún tipo de alteración, básicamente desconocida, en las conexiones entre ellas, que tendría repercusiones sobre su funcionamiento.
- Constancia de condiciones** Técnica de control experimental que consiste en mantener constantes todas las variables importantes que pueden influir en la respuesta del sujeto.
- Cordón lateral** Axones de la columna lateral de la médula espinal que controlan los movimientos voluntarios bajo control cortical.
- Cordón (columna) posterior** Vía aferente somática sensorial ascendente que conduce información propioceptiva.
- Corteza de asociación** Neocorteza aparte de la corteza primaria sensorial o motora. Su función es mediar en la cognición.
- Corteza cerebral** Agrupación de neuronas que conforma una capa delgada en la superficie del cerebro.
- Corteza prefrontal** Corteza que se localiza delante de la corteza motora y premotora del lóbulo frontal; está especialmente desarrollada en el encéfalo humano.
- Corticoides** Hormonas de origen esteroideo producidas por la corteza de las glándulas adrenales y sus derivados. Pueden sintetizarse artificialmente y tienen aplicaciones terapéuticas, principalmente como antiinflamatorios.
- Cortisol** Hormona esteroidea producida por la corteza suprarrenal. Tiene efectos sobre el metabolismo y la inmunidad, y se relaciona con el estrés. Actúa también sobre neuronas.
- Cresta neural** Parte del ectodermo neural que se evagina lateralmente en la medida en que se forma el tubo neural.
- Cuarto ventrículo** Cavidad interna que contiene líquido cefalorraquídeo, situada entre el puente y el cerebelo.
- Cuerpo calloso** Grupo de fibras comisurales que conectan ambos hemisferios cerebrales.

D

Delirio, ideas delirantes Trastorno del contenido del pensamiento por el que el paciente tiene la absoluta certeza de la realidad de unos hechos que no suceden, generados en su mente, y cuya creencia se muestra refractaria a cualquier prueba de realidad.

Demencia Pérdida de capacidades cognitivas, como la memoria, la percepción, la capacidad verbal y el juicio. Algunas causas frecuentes pueden ser los ataques múltiples o la enfermedad de Alzheimer.

Dendrita Neurita o prolongación citoplásmica especializada de la neurona, que recibe la información sináptica de otras neuronas.

Depresiones mayores Trastorno del estado de ánimo caracterizado por la presencia de sintomatología depresiva grave.

Dermatoma(o) Región segmentaria de la piel inervada por determinada raíz nerviosa espinal.

Desconexión Separación por lesión o cirugía de las fibras que conectan dos áreas del encéfalo, de modo que las dos áreas ya no pueden comunicarse. Trastorno que resulta de este hecho.

Despolarización Cambio del potencial de membrana de un estado de reposo a un estado activado (cambio de polaridad).

Diencéfalo Deriva de la parte caudal del prosencéfalo (cerebro anterior) que forma el tálamo, el hipotálamo, el lóbulo posterior de la hipófisis, los tallos ópticos (nervios) y otras estructuras. Región medial del encéfalo que procede del prosencéfalo. Está constituido por hipotálamo, tálamo y epítálamo (pineal).

Difusión facilitada Tipo de transporte a través de la membrana en el que los solutos viajan mediante movimiento caótico a favor de su gradiente de concentración, sin aporte de energía dependiente del ATP. Se diferencia de la difusión simple en que requiere una proteína transportadora, y es saturable y regulable.

Difusión simple Tipo de transporte a través de la membrana en el que los solutos viajan mediante movimiento caótico a favor de su gradiente de concentración, sin aporte de energía dependiente del ATP ni necesidad de proteínas transportadoras.

Diseño de investigación Planificación y estrategia específica que se sigue para la realización de un determinado experimento.

Duramadre Capa más externa de las meninges que recubre el sistema nervioso.

E

Ectodermo Una de las tres capas germinales básicas que forman la piel, el sistema nervioso central, el pelo y otras estructuras.

Ecuación de Goldman Relación matemática utilizada para calcular el potencial de membrana a partir de la concentración iónica y la permeabilidad membranal.

Ecuación de Nernst Ecuación matemática útil para calcular un potencial de equilibrio iónico.

Eferente Estructura que se origina en una región anatómica y se aleja. Se dice también de la información de salida del sistema nervioso central.

Electroshock También conocido como terapia electroconvulsiva. Se utiliza desde los años cuarenta. Consiste en la estimulación eléctrica de grupos de neuronas inducida externamente a través de electrodos colocados en la cabeza. Aunque su mecanismo se mantiene básicamente desconocido, se supone que provoca cambios en los neurotransmisores. Se considera un tratamiento de última elección, y se discute si presenta efectos secundarios permanentes sobre las funciones cognitivas.

Encéfalo Parte del sistema nervioso constituida por los hemisferios cerebrales, el tallo cerebral y el cerebelo.

Endocitosis Tipo de transporte especializado en el cual la célula entra en el interior de partículas grandes sólidas o disueltas al englobarlas en estructuras vesiculares.

Endodermo Una de las tres capas germinales básicas que forman el intestino y las estructuras derivadas.

Ensayo clínico Diseño de experimento aplicado a humanos.

Epigénesis Transformaciones sistémicas que un organismo experimenta en su historia vital gracias a las interacciones de su estructura inicial y el medio a lo largo de la conservación de su vivir.

Escuela alemana Conjunto de psiquiatras de cultura germánica (alemanes, austriacos y húngaros) que, en el periodo comprendido entre la segunda mitad del siglo XIX y la primera mitad del XX, sentaron las bases de la psiquiatría moderna. Básicamente se

centraron en el estudio del proceso clínico en las enfermedades mentales y en los fundamentos de los sistemas actuales de clasificación.

Escuela francesa Conjunto de médicos de cultura francesa (psiquiatras en el sentido moderno de la palabra) que, en el periodo comprendido entre la Revolución francesa y la primera mitad del siglo XIX, iniciaron el primer cambio moderno en la psicopatología. En esencia, sentaron las bases de la semiología actual.

Especie Conjunto de cosas semejantes entre sí por tener uno o varios caracteres comunes: *todos los humanos somos de la misma especie*.

Espina bífida Alteración del tubo neural que implica el desarrollo incompleto de los arcos vertebrales con o sin alteraciones del tubo neural subyacente.

Esquizofrenia Trastorno mental caracterizado por pérdida de contacto con la realidad, con alteraciones de la percepción y el ánimo, y con ideas delirantes, alucinaciones y trastornos del movimiento y la memoria.

Esteroide Compuesto policíclico sintetizado a partir de colesterol.

Estimulación magnética transcranial Técnica no invasiva de estimulación de la corteza cerebral de utilización reciente, que consiste en la despolarización selectiva de las neuronas del neocórtex cerebral ubicadas entre 1,5 y 2 cm por debajo del cráneo mediante pulsos magnéticos de intensidades específicas, únicos o regulares repetitivos. Existe aún poca evidencia para valorar su eficacia.

Estrés Cualquier situación amenazante capaz de producir un reajuste conductual o fisiológico orientado a restablecer el bienestar individual.

Estriado Término incluyente para el núcleo caudado y el putamen; ganglios basales relacionados con el movimiento.

Evolución biológica Proceso continuo de cambio en los seres vivos, mediante modificaciones progresivas, por el cual, a lo largo de las eras geológicas, se ha producido la enorme variedad de formas y especies vegetales o animales, actuales y extintas.

Exocitosis Proceso de liberación de una sustancia del interior celular (vesículas) hacia el exterior por medio de un mecanismo de fusión o modificación de la superficie membranal.

F

Factores de crecimiento Proteínas que actúan como moléculas de señal, que habitualmente son secretadas y cuyas señales son transducidas por receptores presentes en la célula diana.

Factores de crecimiento de fibroblastos (FGF, fibroblast growth factor) Proteínas de señal en una gran familia que consta de más de 15 elementos. Participan en numerosos acontecimientos embriológicos, entre los cuales está la formación de las suturas y los huesos del cráneo.

Factores de transcripción Proteínas que tienen sitios de unión a ADN reguladores de la expresión de los genes en dirección 3'.

Familia Grupo taxonómico constituido por varios géneros naturales con caracteres comunes.

Fascículo arqueado Conjunto de fibras que conectan áreas posteriores del cerebro con áreas anteriores. En la afasia de conducción, se dice que existe desconexión entre estas dos áreas, lo que origina el fallo en la fluidez verbal.

Fascículo corticoespinal Vía descendente que se origina en la neocorteza y termina en la médula espinal, responsable del control de los movimientos voluntarios.

Fascículo espinotalámico Vía aferente somática sensorial ascendente que conecta la médula espinal con el tálamo. Conduce información sensitiva superficial: tacto, dolor y temperatura.

Fase refractaria Parte del potencial de acción que aparece cuando el potencial de membrana se hace más negativo o se hiperpolariza. Dificulta la respuesta a un nuevo estímulo.

Fenómenos disociativos Conjunto de trastornos psicopatológicos englobados generalmente bajo el epígrafe «Trastornos disociativos» en el DSM-IV-TR, que consisten en la presencia de producciones mentales y comportamientos parciales y temporales (durante un corto periodo de tiempo) sobre los que hay escaso control de la conciencia y, por lo tanto, sobre los que no se suele mantener recuerdo.

Filogenética Origen y desarrollo evolutivo de las especies y, en general, de las genealogías de seres vivos.

Filtros Estructuras y algoritmos computacionales para separar el ruido de la señal cerebral central.

Fluidez verbal Habilidad normal para generar palabras. En el lenguaje hablado, se manifiesta en un flujo ininterrumpido del habla.

Fobia social Subtipo de fobia en la que los estímulos que determinan la reacción de ansiedad y la tendencia hacia un comportamiento de evitación consisten básicamente en la interacción o en someterse a la atención de personas desconocidas para el paciente.

Fobias Conjunto de trastornos que tiene como base conceptual una reacción de ansiedad y la tendencia hacia un comportamiento de evitación ante determinados estímulos que configuran el subtipo de fobia.

Fonema Unidad mínima del lenguaje.

Formación reticular Red de núcleos situados a lo largo del tallo cerebral relacionada con funciones posturales, locomoción, sueño-vigilia y reflejos autónomos.

Fórnix (arco) Haz de axones originados en el hipocampo que rodean el tálamo y terminan en el diencéfalo. Está relacionado con la preservación de la memoria.

Fosa primitiva Depresión en el nódulo primitivo.

Frenología Seudociencia que atribuye una relación entre la anatomía del cráneo y las capacidades intelectuales.

Freud, Sigmund (1856-1939) Psiquiatra de cultura germánica, padre del psicoanálisis. Se le considera como el primer clínico moderno que plantea la utilización exclusiva de métodos psicológicos, en este caso basados en el inconsciente, en el abordaje de las enfermedades mentales.

FSL Programa informático para el estudio de imágenes cerebrales.

Función ejecutiva Capacidad de un área cerebral de controlar acciones complejas. A menudo, el término se utiliza para describir el papel del lóbulo frontal en su control de controlar acciones complejas en la organización y planificación de la conducta.

G

Ganglio Grupo de neuronas en el sistema nervioso periférico.

Ganglios basales Grupos celulares en el prosencéfalo basal, constituido por el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido y el subtálamo.

Gastrulación Proceso de formación de las tres capas germinales principales a partir del

epiblasto, en el que interviene el movimiento para formar el endodermo y el mesodermo.

Gen Cada una de las unidades dispuestas en un orden fijo a lo largo de los cromosomas y que contiene la información para la síntesis de una proteína.

Género Conjunto, grupo con características comunes; por ejemplo, *género humano*.

Glia Células del sistema nervioso con funciones diferentes a las neuronas, conformadas por macroglia (astrocitos y células mielinizantes) y microglia (macrófagos residentes del sistema nervioso).

Griesinger, Wilhelm (1817-1868) Psiquiatra de cultura germánica considerado el padre de la corriente organicista, ya que, en su tratado de psiquiatría publicado en 1845, planteó la hipótesis de que la enfermedad mental se debe al funcionamiento morbo del cerebro.

H

Haz corticoespinal Fascículo que se proyecta en la parte anterior del bulbo, donde se cruza, y representa axones corticoespirales.

Hendidura sináptica Espacio que separa la membrana pre- y postsináptica.

Hipertrofia Aumento excesivo en el volumen de un órgano o tejido.

Hipoblasto Capa ventral del disco germinal bilaminar. Contribuye a la formación del saco vitelino y el mesodermo extraembrionario, pero no a la de los tejidos del embrión.

Hipocampo Región cortical primitiva, inserta en la región profunda del lóbulo temporal, relacionada con el aprendizaje y la memoria.

Histología Estudio microscópico estructural de los tejidos.

Holismo Idea de que todo el cerebro media en todas las funciones (en contraste con la idea de la ubicación de la función).

Hormona Sustancia química segregada por células especializadas localizadas en glándulas secretoras, células epiteliales o intersticiales, cuya función es regular el desarrollo, el crecimiento, la reproducción y el comportamiento del organismo.

Humores Cuatro sustancias básicas que, según la medicina del mundo antiguo, configuran la fisiología del organismo.

I

Inducción Proceso mediante el cual una población de células o un tejido hacen que

otro grupo de células o tejidos cambien su destino. De este modo, un tipo celular es el inductor, y el otro, el que responde.

Inervación Provisión de aferencia sináptica a una célula u órgano.

Inhibidor Sustancia o toxina que bloquea la acción de una proteína receptora o de un proceso bioquímico.

Interneurona Neurona de relevo que no se presenta como sensorial o motriz, cuyo axón no abandona la estructura en la que reside.

Introspección Aptitud psicológica por la que existe la capacidad de reflexionar sobre uno mismo y las funciones mentales propias, y conseguir un buen *insight* de estas y la conciencia.

Ion Molécula capaz de mantener una carga eléctrica según su número de electrones y protones.

Ipsolateral Referencia anatómica que significa del mismo lado. (Contrario a contralateral.)

K

Kraepelin, Emil (1856-1926) Psiquiatra de cultura germánica, considerado el padre de la psiquiatría actual. Se considera que su tratado de psiquiatría pone los fundamentos de la clínica y la clasificación de los trastornos mentales tal como los concebimos hoy en día.

L

Lateralización Proceso por el cual las funciones llegan a localizarse básicamente en un lado del cerebro.

Lemnisco Tracto sinuoso, como una cinta que atraviesa el encéfalo.

Leptina Hormona proteica liberada por adipocitos que tiene efectos regulatorios con el núcleo arqueado del hipotálamo.

Línea base Resultado o nivel de activación en situación de reposo.

Línea primitiva Surco que se forma en el epiblasto en el extremo caudal del embrión en etapa del disco germinativo bilaminar, a través del cual migran las células del epiblasto para formar el endodermo y el mesodermo durante la gastrulación.

Líquido cefalorraquídeo Líquido producido en los plexos coroideos de las cavidades ventriculares del encéfalo que se distribuye en todo el espacio subaracnoideo.

Lóbulo Región anatómica fragmentada de un órgano (lóbulo temporal, frontal, parietal, occipital, límbico).

Localización de las funciones Hipotéticamente, control de cada tipo de conducta por un área específica diferente del proceso.

Locus caeruleus Núcleo bilateral en el puente que identifica neuronas productoras de noradrenalina.

M

Masa celular interna Conjunto de células que se segrega en un polo del blastocito y a partir del cual se desarrolla el embrión.

Médula espinal Parte del sistema nervioso que concentra tractos y grupos neuronales, inserto en la columna vertebral.

Melancolía Enfermedad descrita desde el siglo v a. C. que, según se creía, estaba causada por una «acumulación de bilis negra», de ahí su nombre. Durante muchos siglos fue sinónimo tanto de depresión como de enfermedad mental en general. Hoy en día se identifica con un subtipo de depresión.

Memoria Capacidad de retención de la información aprendida.

Memoria declarativa Tipo de memoria que tiene que ver con el conocimiento de hechos y eventos; se puede expresar verbalmente y recuperarse de manera consciente. También se conoce por memoria explícita.

Memoria a largo plazo Información almacenada a largo plazo de forma permanente en la memoria, sin necesidad de un proceso repetitivo.

Memoria no declarativa Tipo de memoria que tiene que ver con procedimientos, formación de hábitos cognitivos y motores, y que es difícil de verbalizar y recuperar conscientemente. También se llama memoria implícita.

Memoria de trabajo Sistema de almacenamiento temporal de información, de capacidad limitada, que requiere un proceso de repetición.

Meninges Membranas que recubren el sistema nervioso: duramadre, aracnoides y piamadre.

Mesencéfalo Una de las tres vesículas cerebrales que no se subdivide.

Mesodermo Una de las tres capas germinales básicas que forman los vasos sanguíneos, el hueso, el tejido conectivo y otras estructuras.

Método de patch-clamp (fijación de membrana) Procedimiento experimental que permite identificar el comportamiento del potencial iónico y eléctrico, al medir las corrientes a través de la membrana.

Microtúbulo Estructura proteica con forma de tubo recto vacío, de 20 nm de diámetro, que forma parte del citoesqueleto. Importante en el transporte axónico.

Mielencéfalo Parte anatómica que procede de la porción caudal del romboencéfalo (cerebro posterior) y forma el bulbo raquídeo.

Mielina Cubierta superficial membranosa, constituida principalmente por lípidos y proteínas, que cubre la superficie de algunos axones y facilita la conducción del potencial nervioso.

Modelo hipocrático Modelo explicativo de la fisiología del organismo y la etiología de las enfermedades durante la época antigua e inicios de la era moderna. En esencia, sostiene la existencia de equilibrio en el organismo entre sustancias generadas por él mismo, los humores y las condiciones ambientales.

Módulo Unidad hipotética de organización modular.

Multivariante Modelos y técnicas estadísticas que implican el estudio de múltiples variables.

Músculo estriado Tipo de músculo que muestra un aspecto de estrías o líneas. Por ejemplo, el músculo esquelético y el músculo cardíaco.

Músculo liso Músculo que se encuentra en el tracto digestivo, las arterias y las estructuras relacionadas. Inervado por el sistema autónomo, no responde a control voluntario.

N

Neocórtex, neocorteza Corteza cerebral más nueva, conformada por seis capas de neuronas, presente solo en el cerebro de algunos mamíferos.

Nervio óptico Haz de axones que emergen de la retina y se dirigen al quiasma óptico.

Nervio trigémino Nervio craneal V, de tipo mixto (motor y sensorial), responsable de la sensibilidad de la cara, la boca y la duramadre. Su función motora se relaciona con la masticación.

Nervio vago Nervio craneal X, que representa el mayor porcentaje de inervación visceral parasimpática.

Netrina Molécula guía que actúa como atrayente o repelente del crecimiento axónico.

Neurita Porción somática tubular que parte del cuerpo celular de la neurona. Pueden ser axones o dendritas.

Neuroblasto Neurona inmadura que no ha experimentado diferenciación celular.

Neuroesteroides Compuestos químicos de naturaleza esteroide sintetizados en el sistema nervioso.

Neurogénesis Producción de nuevas neuronas que implica proliferación, diferenciación y sobrevivencia.

Neurona bipolar Neurona con dos neuritas.

Neuroporos Aberturas craneal y caudal en el tubo neural existentes desde el momento en que se inicia el cierre de los pliegues neurales hasta que termina; es decir, porciones sin cerrar del tubo neural que se está cerrando.

Neuropsicología Disciplina que se encuadra dentro de las neurociencias y que estudia la relación entre las estructuras cerebrales y las funciones mentales.

Neurotransmisor Sustancia química que se libera en el nivel presináptico y activa receptores postsinápticos específicos. Media la transmisión de información de una neurona a otra. Está relacionada con las funciones mentales y el comportamiento humano.

Neurotrofina Molécula inductora del crecimiento de los nervios. Forma parte de la familia de factores tróficos.

Neurulación Proceso de transformación de la placa neural en el tubo neural. La neurulación empieza en la tercera semana y termina a los 28 días.

Nocirreceptor Receptor especializado en la captación de estímulos nocivos, como el dolor.

Nódulo de Ranvier Espacio entre dos vainas de mielina que favorece la conducción saltatoria.

Núcleo amigdalino También llamado amígdala, situado en la parte medial anterior del lóbulo temporal. Relacionado con las emociones y la consolidación de la memoria y el aprendizaje.

Núcleo caudado Ganglio basal del prosencéfalo, adyacente a la pared del ventrículo lateral, relacionado con el control del movimiento.

Núcleo geniculado lateral Núcleo del tálamo responsable del relevo sensorial de la vía visual en su rumbo a la corteza occipital.

Núcleo geniculado medial Porción del tálamo responsable del relevo de la información auditiva hacia la corteza.

Núcleo pulvinar Núcleo del sistema talámico posterior que recibe conexiones recíprocas con la corteza cerebral.

Núcleo del rafe Grupo de células serotoninérgicas situado a lo largo del tronco cerebral. Relacionado con el control inhibitorio del dolor.

Núcleo rojo Núcleo del mesencéfalo, relacionado con funciones de control del movimiento.

Núcleo subtalámico Núcleo situado debajo del tálamo, relacionado con el sistema extrapiramidal para el control del movimiento.

Núcleo supraquiasmático Núcleo pequeño del hipotálamo situado por encima del quiasma óptico, que recibe información de la retina y regula los ritmos circadianos a través de los ciclos de luz-oscuridad.

Núcleo ventral posterior Principal núcleo receptor del tálamo en lo referente a las sensaciones somáticas.

Núcleo ventral posterior medial Parte del tálamo que recibe información sensitiva de la cara.

Núcleo ventrolateral Núcleo del tálamo que releva información del cerebelo y los ganglios basales hacia la corteza cerebral (motora).

O

Oligodendrocito Célula glial responsable de la mielinización en el sistema nervioso central.

Ontogenia Desarrollo morfológico del individuo en su propia especie.

Órgano de Corti Órgano neurosensorial de la percepción auditiva.

Órgano vascular de la lámina terminal Región del hipotálamo relacionada con la captación de la osmolaridad y su consiguiente activación con neuronas magnocelulares del hipotálamo para liberar vasopresina.

Osmolaridad En solución, concentración de partículas osmóticamente activas.

Ósmosis Flujo de agua a través de una membrana semipermeable ocasionado por una diferencia en la concentración de solutos.

Óxido nítrico Uno de los neurotransmisores de tipo gas. Derivado de la arginina y regulador de la microcirculación a través de su efecto vasodilatador.

Oxitocina Hormona peptídica liberada por la neurohipófisis que activa la contracción uterina y la secreción láctea.

P

Parafilias Trastornos del comportamiento sexual por los que los impulsos se dirigen preferentemente a un objeto no humano o animal, se produce humillación o dolor al otro y/o el comportamiento se lleva a cabo sin el consentimiento del otro.

Péptido Nombre genérico que se da a los compuestos formados por la unión de dos o más aminoácidos. Hormonas que son cadenas cortas de aminoácidos.

Pericarion Parte central del soma que contiene el núcleo, también llamado soma.

Perilinfá Líquido del conducto vestibular y timpánico en la cóclea.

Piamadre Parte de las meninges, la más interna, que recubre el sistema nervioso central.

Píxeles Cada uno de los puntos de una imagen cerebral digitalizada.

Placa motora terminal Membrana postsináptica de la unión neuromuscular.

Plano temporal Área cortical inmediatamente posterior a la corteza auditiva primaria; normalmente es más amplia en el hemisferio izquierdo y está implicada en el procesamiento del lenguaje.

Plasticidad cerebral Capacidad del encéfalo para cambiar su estructura en respuesta a la experiencia, fármacos, hormonas o lesiones.

Potenciación a largo plazo (PLP) Facilitación duradera de la transmisión sináptica que ocurre tras activar las sinapsis mediante estimulación de alta frecuencia y alta intensidad de neuronas presinápticas.

Potencial de acción Evento que ocurre como respuesta a un estímulo que modifica el potencial de membrana. El potencial nervioso tiene fases de despolarización, repolarización e hiperpolarización.

Potencial postsináptico Potencial que ocurre después de la liberación del neurotransmisor y su efecto en el receptor postsináptico. Puede ser excitador o inhibitorio.

Precisión Máximo error muestral que se quiere asumir en las estimaciones poblacionales.

Presión osmótica En una solución, presión requerida para detener el flujo de agua.

Propiocepción Tipo de información somática procedente de músculos, tendones y articulaciones (vibración, discriminación, posición).

Prosencefalo Región del encéfalo que deriva de la vesícula primaria anterior. Está constituido por el telencefalo y el diencefalo.

Prosodia Melodía o tono de voz.

Proteína Polímero de aminoácidos que se mantienen unidos por enlaces peptídicos.

Proteína cinasa Tipo de enzima que fosforila proteínas, con lo que cambia su conformación estructural y su función.

Proteína G Proteína adherida a la membrana celular que actúa como segundo mensajero. Puede estimular o inhibir otras proteínas en el interior celular.

Proteínas morfogenéticas óseas (BMP, *bone morphogenetic protein*) Miembros de la familia del factor de transformación del crecimiento que actúan como moléculas de señalización en numerosos acontecimientos morfogenéticos, entre los cuales se encuentra la colocación dorsal del sistema nervioso central. Participan en la formación de huesos.

Psicofarmacología Conjunto de sustancias cuya finalidad es modificar o mediatizar en alguna medida el comportamiento/mente de la persona con una finalidad terapéutica.

Psicometría Disciplina que propone métodos de construcción de instrumentos de medida de carácter psicológico.

Psicopatía En sentido amplio, trastorno de la personalidad. En sentido concreto, trastorno de la personalidad caracterizado por una pauta de comportamientos antisociales, abuso y desprecio por los derechos de los demás e incapacidad de sentir emociones, especialmente positivas y de empatía con los otros.

Psicopatología Disciplina que estudia de una forma científica los comportamientos y la mente del ser humano en sus aspectos patológicos.

Puente Parte del romboencéfalo embrionario, inserta en el tallo cerebral, anterior al cerebelo.

Putamen Ganglio de la base adyacente al globo pálido, parte del sistema extrapiramidal relacionado con el control del movimiento.

Q

Quiasma óptico Estructura de cruzamiento de los nervios ópticos derecho e izquierdo, para formar posteriormente los tractos ópticos.

Quimiorreceptor Receptor sensorial especializado en detectar sustancias químicas.

R

Radiación óptica Haz de fibras axónicas que van desde el cuerpo geniculado externo hasta la corteza visual (occipital).

Raíz anterior Haz de axones motores que emergen de la parte anterior o ventral de la médula espinal.

Raíz posterior Haz de axones sensoriales que entran en la médula espinal por el asta posterior o dorsal.

Receptor Proteína especializada que detecta señales químicas y activa una respuesta celular.

Receptor de AMPA Subtipo de receptor de glutamato, canal iónico regulado (metil-propionato).

Receptor de kainato Subtipo de receptor de glutamato.

Receptor de NMDA Subtipo de receptor de glutamato (NMD-aspartato).

Reflejo miotático Reflejo monosináptico que provoca la contracción del músculo a través de la motoneurona α en respuesta a una activación de estiramiento.

Retículo endoplásmico rugoso Organelo intracelular constituido por una membrana con ribosomas adheridos a su pared. Responsable de la síntesis de proteínas.

Retina Capa delgada en la parte posterior del ojo, donde se encuentran los fotorreceptores que captan la información visual.

Riesgo α Probabilidad de cometer un error de tipo I (rechazar la hipótesis nula cuando es cierta). Es fijado por el investigador *a priori* o no debe superar un máximo del 5%.

Riesgo β Probabilidad de cometer un error de tipo II (aceptar la hipótesis nula cuando es falsa). Su valor dependerá del grado de solapamiento de la distribución muestral de la población, en relación con otras con las que se pueda confundir.

Ruido Parte de la señal cerebral que implica interferencia en los datos.

S

Semántica Estudio del significado de las palabras.

- Sensibilización** Tipo de aprendizaje no asociativo que intensifica la respuesta a los estímulos.
- Señal filtrada** Señal cerebral resultante de un proceso de filtrado.
- Serotoninérgico** Describe las neuronas y las sinapsis que liberan serotonina.
- Sinapsis (enlace)** Región de contacto membranal entre dos neuronas, donde ocurre transferencia de información.
- Sinapsis eléctrica** Forma de sinapsis en la que la corriente de potencial fluye directamente de una neurona a otra a través de uniones *gap*.
- Sinapsis química** Forma de sinapsis en la que la corriente de potencial se activa a través de la liberación de un neurotransmisor químico hacia el espacio sináptico, que activa el receptor postsináptico.
- Síndrome de Klüver-Bucy** Conjunto de síntomas asociados con disfunción del lóbulo temporal. Se caracteriza por disminución del miedo, tendencia a la exploración oral y alteraciones de la conducta sexual.
- Síndrome de Korsakoff** Conjunto de síntomas neurológicos secundarios a alcoholismo crónico. Se caracteriza por confusión, confabulaciones, apatía y amnesia.
- Síndrome de negligencia** Trastorno neurológico que suprime la percepción de una parte del cuerpo o del campo visual. Se relaciona con lesiones en la corteza parietal posterior.
- Sintaxis** Modo en que se unen las palabras, siguiendo las reglas de la gramática, para formar frases, proposiciones u oraciones. Se ha sugerido que es la única característica del lenguaje humano.
- Sistema límbico** Grupo de estructuras anatómicas relacionadas funcionalmente entre sí, así como con la conducta, las emociones y el aprendizaje.
- Sistema nervioso autónomo** Grupo de nervios centrales, periféricos y ganglios, constituidos por las divisiones simpática y parasimpática. Responsables del control visceral no voluntario.
- Sistema nervioso central** Conjunto formado por el encéfalo y la médula espinal, incluido el cerebelo.
- Sistema nervioso periférico** Conjunto conformado por ganglios, nervios espinales, nervios craneales y sistema nervioso autónomo.
- Sistema vestibular** Sistema neural representado por la rama vestibular del VIII nervio craneal, responsable del control y la regulación del equilibrio.
- Sistemas DSM e ICD** Sistemas actuales de clasificación de las enfermedades mentales. El DSM está avalado por la APA (American Psychiatric Association) y actualmente está vigente la versión IV. El ICD está avalado por la OMS (Organización Mundial de la Salud) y está vigente su versión 10. En su formulación moderna, ambos datan de la década de los ochenta y figuran entre los grandes avances de la psiquiatría, ya que permitieron unificar los criterios de diagnóstico y clasificación de las enfermedades mentales.
- Somitas** Bolas epiteliales de células que se forman en pares segmentarios a lo largo del tubo neural a partir de mesodermo axial. Los somitas se diferencian en las vértebras, los músculos de la espalda y la pared del cuerpo, y la dermis de la piel.
- Statistical Parametric Mapping (SPM)** Programa informático para el estudio de imágenes cerebrales.
- Sueño MOR (REM)** Tipo de sueño de movimientos oculares rápidos, con actividad cerebral rápida (paradójico), sueños vívidos y atonía.
- Sueño no MOR (no REM)** Tipo de sueño de ondas lentas con cierto grado de tono muscular, sin ensueños.
- Surco central (de Rolando)** Surco cerebral que separa el lóbulo frontal del parietal.
- Sustancia blanca** Término genérico utilizado para describir el conjunto de axones del sistema nervioso central.
- Sustancia gelatinosa (de Rolando)** Parte del asta dorsal de la médula espinal que recibe información nociceptiva (dolor).
- Sustancia gris** Término genérico para describir las zonas con aglomerados neuronales (corteza cerebral).
- Sustancia gris periacueductal** Región que circunda al acueducto cerebral en el mesencéfalo. Representa parte de la vía inhibitoria endógena para el control del dolor.
- Sustancia negra** Grupo de células que expresan melanina en la zona del mesencéfalo y que producen dopamina.

T

Tálamo Núcleo gris más importante del diencefalo, relevo sensorial hacia la corteza.

Techo Porción del mesencéfalo situada posterior al acueducto.

Tegmento Porción del mesencéfalo situada en la parte anterior del acueducto.

Telencéfalo Deriva de la porción más craneal del prosencéfalo (cerebro anterior) y forma los hemisferios cerebrales.

Telencéfalo basal Región del telencéfalo representada por la porción más profunda de los hemisferios cerebrales.

Temperamentos Características estables de comportamiento que se suponen previas a la personalidad, y que, por lo tanto, probablemente tienen un componente genético muy marcado. En el sentido estricto de la palabra, ya es posible observar el temperamento a edad muy temprana, algunos sostienen que incluso en la vida intrauterina.

Terapia lumínica Técnica terapéutica basada en la administración de luz artificial, indicada en los casos de trastornos del estado del ánimo con un patrón clínico de estacionalidad (descompensación en función de las estaciones del año). Se supone que regula los ciclos biológicos internos con algún tipo de acción a través de la melatonina.

Traducción Síntesis de proteína de acuerdo con la instrucción del ARN mensajero.

Transcripción Síntesis de la molécula de ARN mensajero de acuerdo con la instrucción del ADN.

Transportador Proteína de la membrana que transporta sustancias entre el exterior y el interior celular.

Transporte activo Mecanismo de transporte a través de la membrana que va en contra del gradiente de concentración y que requiere acoplamiento a la energía del ATP.

Transporte anterógrado Transporte axoplásmico desde el soma a la terminal axónica.

Transporte retrógrado Transporte axoplásmico desde una terminal axónica hacia el soma. No prospera después del cono axónico hacia el soma.

Trastorno por ansiedad generalizada Trastorno de ansiedad caracterizado por la presencia crónica de un estado de preocupación, expectación y aprensión sin causa que lo justifique, acompañada de tensión muscular y sintomatología vegetativa de baja intensidad.

Trastorno bipolar Trastorno grave del estado del ánimo por el que el paciente tiene dificultades para mantener la estabilidad anímica, oscilando entre fases de tristeza patológica (depresión) y euforia patológica (manía). Presenta un alto nivel de descompensación con respecto a la adaptabilidad al ambiente durante las fases.

Trastorno por déficit de atención/hiperactividad Trastorno de frecuente aparición en la infancia, pero que también puede estar presente en la edad adulta, caracterizado por comportamientos motores excesivos y descoordinados e impulsividad. Puede ir acompañado o no de dificultades para mantener la atención.

Trastorno depresivo mayor Trastorno depresivo crónico con deterioro mayor del estado de ánimo, ansiedad, alteraciones del sueño y cambios somáticos.

Trastorno por estrés posttraumático Trastorno de ansiedad caracterizado por una respuesta ante una experiencia vital donde el sujeto haya tenido la vivencia de peligro grave para su integridad física y/o psicológica o haya sido testigo de este peligro en otras personas. De forma característica, presenta reexperimentación de las experiencias, conductas de evitación, sintomatología vegetativa y sentimiento de «parón» en el curso vital.

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) Trastorno clasificado dentro del grupo de los de ansiedad, aunque algunos autores discuten esta adscripción. Se caracteriza por la imposición sobre la conciencia de la persona de pensamientos, impulsos, actos y ritos generalmente intrascendentes o absurdos que no se desean (el paciente realiza grandes esfuerzos para eliminarlos), y un fuerte sentimiento de ansiedad tanto por su propia presencia como por la necesidad de realizar los ritos.

Trastornos por angustia (crisis de angustia) Trastorno de ansiedad caracterizado por crisis de angustia. Estas crisis se caracterizan por la presentación brusca e imprevista de intensa sintomatología vegetativa acompañada de fuerte vivencia y pensamientos de muerte inminente y/o locura.

Trastornos de personalidad Trastorno que se caracteriza por un patrón estable de cognición, emoción y comportamiento, no contextual, y que se manifiesta en todas

las circunstancias. Resulta desadaptativo para la persona, le produce dolor y malestar, y/o produce dolor y malestar a otras personas.

Trofoblasto Capa exterior de células que circunda el blastocito, del cual derivan los tejidos placentarios.

Troponina Proteína que se une al calcio y regula la interacción de la actina y la miosina en la contracción muscular.

U

Umbral Nivel de energía suficiente para desencadenar un potencial de acción.

V

Ventrículos cerebrales Espacios internos en la cavidad cerebral que contienen líquido cefalorraquídeo.

Vermis Región prominente de la línea media del cerebelo.

www.medilibros.com

Índice alfabético

A

- Actividad eléctrica cerebral, 210, 211, 333–336, 338, 339, 341, 346
- Afasia, 156, 162, 168, 169, 222, 297, 305, 315
- Amígdala, 50, 57, 119–121, 125, 127, 128, 157, 158, 179, 253, 281, 283, 288, 356
- Asperger, síndrome, 234, 250, 255, 258
- Atención, 124, 126, 130, 131, 132, 138, 143, 167, 173, 193, 241, 271, 272, 297, 301, 304, 306, 309, 310, 320, 321, 324, 326, 343, 344, 356, 360, 361, 366
- Autismo, 160, 223, 226, 240, 246, 249, 250, 252–259, 273

B

- Bandas de frecuencia, 333, 336, 338, 340, 341
- Barrera hematoencefálica, 20, 41, 42, 66, 87, 101, 109, 116

C

- Cerebro, 1, 6, 8, 38, 48, 58, 64, 67, 124, 132, 141, 168, 183, 207, 351
- Citología, 211
- Cognición, 54, 124, 125, 128, 165, 168, 272, 296, 348, 361
- Coherencia, 143, 339, 352, 358
- Comportamiento, 27, 119, 132, 137, 146, 164, 167, 168, 184, 254, 256–258, 263, 266, 279, 282, 289, 291, 292, 294, 297, 307, 339, 349, 351, 357
- Corteza cerebral, 13, 18, 32, 33, 42, 54, 56, 58, 122, 134, 141, 142, 161, 170, 336, 337, 340, 352

D

- Diencefalo, 12, 13, 20, 48, 54, 58, 62, 119, 128, 145, 190, 356

- Discalculia, 222, 229–234
- Disfasia del desarrollo, 223–225, 228, 253
- Disgrafía, 229, 230
- Dislexia, 157, 165, 169, 170, 222, 225–231, 238, 239

E

- Embriología, 12
- Emoción, 107, 118, 123, 140, 173, 177, 307, 356, 361
- Encefalización, 1, 8, 9, 18
- Enfermedad mental, 263, 267, 270, 274, 275
- Ensayo clínico, 365
- Esquizofrenia, 105, 183, 242, 263, 265, 267–269, 273, 346
- Evolución, 1, 6, 10, 44, 120, 124, 152, 154, 157, 171

F

- Filogenia, 352, 354
- Filtros, 211, 228, 368, 371
- Funciones mentales, 190, 193, 216, 271

G

- Glía, 16–18, 20, 34–36, 38, 101, 255

H

- Histología, 55, 56

K

- Klüver-Bucy, 122

L

- Lóbulo frontal, 48–50, 56–58, 62, 65, 130, 131, 132, 155, 156, 165, 166, 170, 198, 203, 266, 283, 298

M

- Membrana plasmática, 22–26, 28, 35, 70, 74

- Memoria, 1, 9, 50, 125, 126, 127, 173, 179, 180, 186, 271, 276, 310, 321, 359, 360
- Mesencéfalo, 12, 14, 15, 20, 39, 48, 62, 143
- Modelo explicativo, 306

N

- Neurociencias, 171, 177, 188, 215, 263, 264, 266, 270, 272, 275, 279, 294–296, 300, 306, 362, 364, 367, 368, 379
- Neurogénesis, 43, 45, 47, 182
- Neuronas, 16, 17, 18, 20, 21, 28, 29, 31, 32, 55, 335, 337, 354
- Neuropsicología, 263, 272, 294, 297, 299–301, 305, 307, 309, 315, 320, 364
- Neurotransmisores, 98, 100, 102, 104, 105, 266, 268, 282, 283, 285, 286

O

- Ontogenia, 10, 48, 353
- Organelos, 20, 21, 24, 26, 29, 83, 111
- Ósmosis, 73, 74, 76, 85

P

- Parálisis cerebral, 220, 238
- Placa neural, 1, 10, 11
- Potencial(es)
- de acción, 30, 82, 83, 92, 93, 94, 97, 99, 100, 213
 - de membrana, 91, 92, 94
 - postsináptico
 - excitador, 97, 98
 - inhibidor, 97, 98
 - relacionados con eventos (PRE), 333, 340, 341, 344, 346
- Procesamiento lingüístico, 1, 345
- Procesos cooperativos, 337, 338
- Proliferación neuronal, 13
- Prosencéfalo, 6, 12, 13, 14, 48, 57
- Psicometría, 303
- Psicopatología, 266, 274, 339, 366
- Psiquiatría, 125, 240, 263, 265, 266, 270, 366

R

Respuesta conductual, 143
Rombocéfalo, 12, 14, 15, 48

S

Señal cerebral, 367, 368, 372, 373
Sinapsis, 29, 35, 45–47, 69, 97, 98, 99, 101, 104, 106, 199, 252, 337, 354
Sincronización, 137, 139, 143, 333, 335–337, 339, 340

T

Tamaño muestral, 365, 374
TND. *Véase* Trastorno neurológico del desarrollo
Transporte activo
 primario, 78, 79, 85, 87
 secundario, 79, 80, 87
 especializado, 81
Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), 220, 238, 239, 243–246, 255

del desarrollo de coordinación, 220, 237, 238
del espectro autista, 220, 245, 249, 256, 257
por estrés postraumático, 183, 269, 274
neurológico del desarrollo (TND), 220, 221, 223, 226, 231, 237, 240, 243, 249, 251, 380
Tubo neural, 11, 12, 15, 16, 29, 44, 45