

Desarrollo y estructuras celulares del sistema nervioso

ASPECTOS CELULARES DEL DESARROLLO NEURAL

Al inicio del desarrollo del sistema nervioso se forma un tubo hueco de tejido neural ectodérmico en la línea media dorsal del embrión. De inicio, los elementos celulares del tubo parecen indiferenciados, pero más adelante se desarrollan para formar diversos tipos de neuronas y células gliales de soporte.

Capas del tubo neural

El tubo neural embrionario cuenta con tres capas (figura 2-1): la **zona ventricular**, más adelante denominada **epéndimo**, alrededor de la luz (conducto central) del tubo; la **zona intermedia**, que se forma por la división de células de la zona ventricular (incluyendo el tipo más inicial de célula glial radial) y se extiende entre la superficie ventricular y la capa externa (pial); y la **zona marginal** externa, que se forma más adelante por las proyecciones neuronales de la zona intermedia (figura 2-1B).

La zona intermedia, o capa del manto, aumenta en celularidad y se convierte en sustancia gris. Las proyecciones neuronales de la zona marginal, así como otras proyecciones celulares, se convierten en sustancia blanca cuando se mielinizan.

Diferenciación y migración

Las neuronas de mayor tamaño, que son principalmente motoras, se diferencian primero. Las neuronas sensoriales y pequeñas, y la mayoría de las células gliales, aparecen más tarde, incluso al momento del nacimiento. Las neuronas recién formadas pueden migrar extensamente a través de regiones de neuronas ya formadas. Cuando aparecen las células de la glia, pueden actuar como marco que guía a las neuronas en crecimiento hasta sus blancos correctos. Debido a que la proyección axonal de una neurona puede empezar a crecer hacia su meta durante la migración, es común que las proyecciones nerviosas en el cerebro adulto sean curvas más que rectas. Las células más nuevas de la futura corteza cerebral migran de las capas más profundas a las más superficiales. Las neuronas pequeñas del cerebelo incipiente migran primero a la superficie y más adelante a las capas más profundas y este proceso continúa durante varios meses después del nacimiento.

NEURONAS

Las neuronas varían en tamaño y complejidad. Por ejemplo, los núcleos de un tipo pequeño de célula de la corteza cerebelosa (célula granular) son apenas más grandes que los nucléolos de las

grandes células de Purkinje adyacentes. Por lo general, las neuronas motoras son más grandes que las neuronas sensoriales. Las neuronas con proyecciones largas (p. ej., células ganglionares de la raíz dorsal) son más grandes que aquellas con proyecciones cortas (figuras 2-2 y 2-3). Algunas neuronas se proyectan desde la corteza cerebral hasta la parte inferior de la médula espinal, una distancia menor a los 60 cm en los lactantes o de 1.20 m o más en los adultos; otras tienen proyecciones muy cortas, que llegan, por ejemplo, sólo de célula a célula en la corteza cerebral. Estas neuronas pequeñas, con axones cortos que terminan a nivel local, se denominan **interneuronas**. Por lo general, extendidas desde el cuerpo neuronal, se encuentran diversas proyecciones denominadas **axón** y **dendritas**. La mayoría de las neuronas cuentan con un solo axón (con ramificaciones a lo largo de su extensión) y con muchas dendritas (que también se dividen y subdividen, como las ramas de un árbol). La parte receptiva de la neurona es la **dendrita** o **zona dendrítica** (véase la sección Dendritas). La parte conductora (propagadora o transmisora) es el axón, que puede contar con una o más ramificaciones colaterales. La porción extrema del axón se denomina **terminal sináptica** o **arborización**. El cuerpo de la neurona se llama **soma** o **pericarion**.

Cuerpos celulares

El cuerpo celular es el centro metabólico y genético de la neurona (figura 2-3). Aunque su tamaño varía enormemente en los distintos tipos de neuronas, el cuerpo celular constituye sólo una pequeña parte del volumen total de la neurona.

El cuerpo celular y las dendritas conforman el polo receptivo de la neurona. Las sinapsis de otras células o proyecciones gliales tienden a cubrir la superficie del cuerpo de la célula (figura 2-4).

Dendritas

Las dendritas son ramificaciones neuronales que se extienden desde el cuerpo de la célula; reciben la información sináptica entrante y así, junto con el cuerpo celular, proporcionan el polo receptivo de la neurona. La mayoría de las neuronas cuentan con muchas dendritas (véanse figuras 2-2, 2-3 y 2-5). El área superficial receptiva de las dendritas suele ser mucho mayor que la del cuerpo celular. Debido a que la mayoría de las dendritas son largas y delgadas, actúan como reóstatos, aislando eventos eléctricos, como los potenciales postsinápticos, uno del otro (véase el capítulo 3). El patrón de ramificación de las dendritas puede ser muy complejo y determina la forma en que la neurona integra las entradas sinápticas provenientes de diversas fuentes. Algunas dendritas dan lugar a las **espinas dendríticas**, que son pequeñas

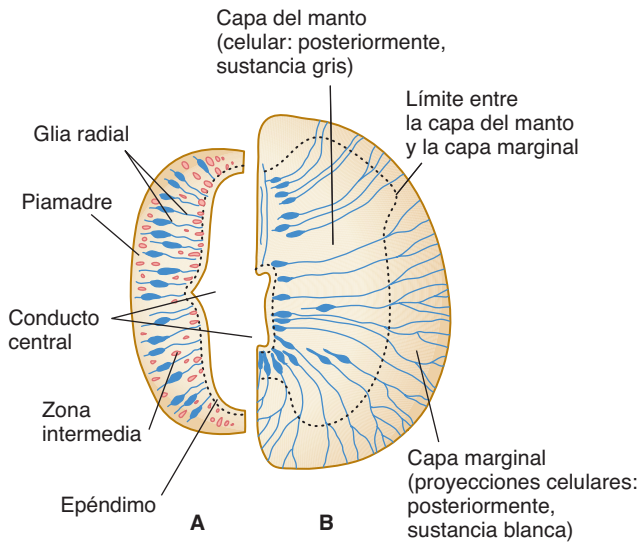


FIGURA 2-1 Dos etapas en el desarrollo del tubo neural (sólo se muestra la mitad de cada corte transversal). **A:** Etapa inicial con un gran conducto central. **B:** Etapa posterior con un conducto central más reducido.

proyecciones en forma de hongos que actúan como ramificaciones dendríticas finas y que reciben estimulaciones sinápticas.

Axones

Sólo un **axón** surge de la mayoría de las neuronas. El axón es un tubo cilíndrico de citoplasma cubierto por una membrana, el **axolema**. Hay un **citosqueleto** formado por **neurofilamentos** y

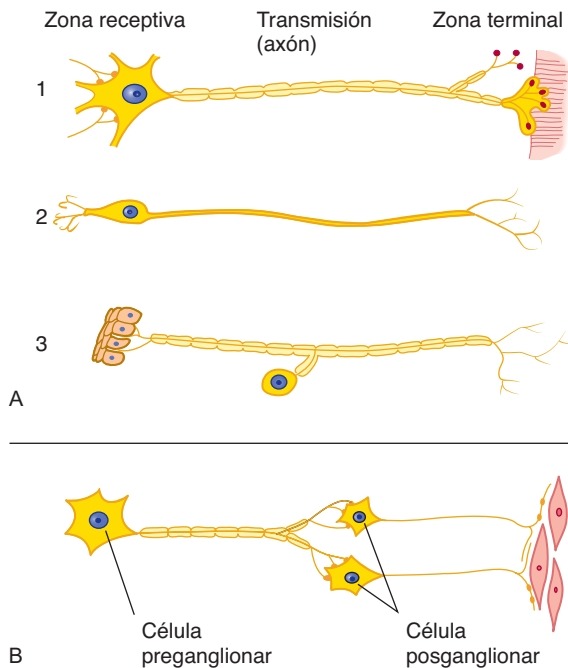


FIGURA 2-2 Ilustración esquemática de tipos de neuronas. **A:** Células del sistema nervioso central: (1) neurona motora que se proyecta a un músculo estriado, (2) neurona sensorial especial y (3) neurona sensorial general de la piel. **B:** Células del sistema nervioso autónomo a músculo liso. Nótese cómo varía la posición del cuerpo celular respecto del axón.

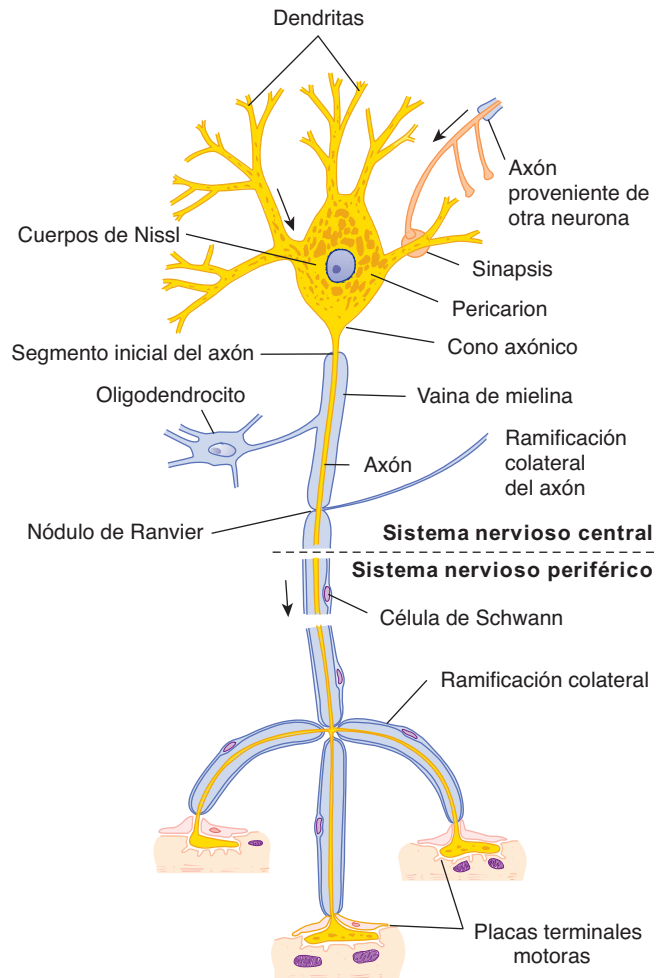


FIGURA 2-3 Dibujo esquemático de una neurona motora con tinción de Nissl. La vaina de mielina es producto de los oligodendrocitos en el sistema nervioso central y de las células de Schwann en el sistema nervioso periférico. Obsérvense las tres placas terminales motoras que transmiten los impulsos nerviosos a las fibras musculares estriadas esqueléticas. Las **flechas** indican la dirección del impulso nervioso. (Reproducida, con autorización, de Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology: Text & Atlas*, 11ª ed. McGraw-Hill, 2005.)

microtúbulos que corre a lo largo del axón. Los microtúbulos proporcionan un armazón para el veloz transporte axonal (vea la sección Transporte axonal). Motores moleculares especializados (moléculas de **cinesina**) se enlazan con vesículas que contienen moléculas (p. ej., neurotransmisores) destinadas para el transporte y “caminan” mediante una serie de pasos de consumo de trifosfato de adenosina (ATP) a lo largo de los microtúbulos.

El axón es una estructura especializada que conduce señales eléctricas desde el segmento inicial (la porción proximal del axón, cercana al cuerpo celular) hasta las terminales sinápticas. El **segmento inicial** tiene características morfológicas distintivas; difiere tanto del cuerpo celular como del axón. El axolema del segmento inicial contiene una elevada densidad de canales de sodio, que permiten que el segmento inicial actúe como **zona desencadenante**. Dentro de esta zona, se generan los potenciales de acción a fin de que puedan viajar a lo largo del axón que, por último, invaden las ramas axonales terminales y desencadenan la actividad sináptica, que incide sobre otras neuronas. El

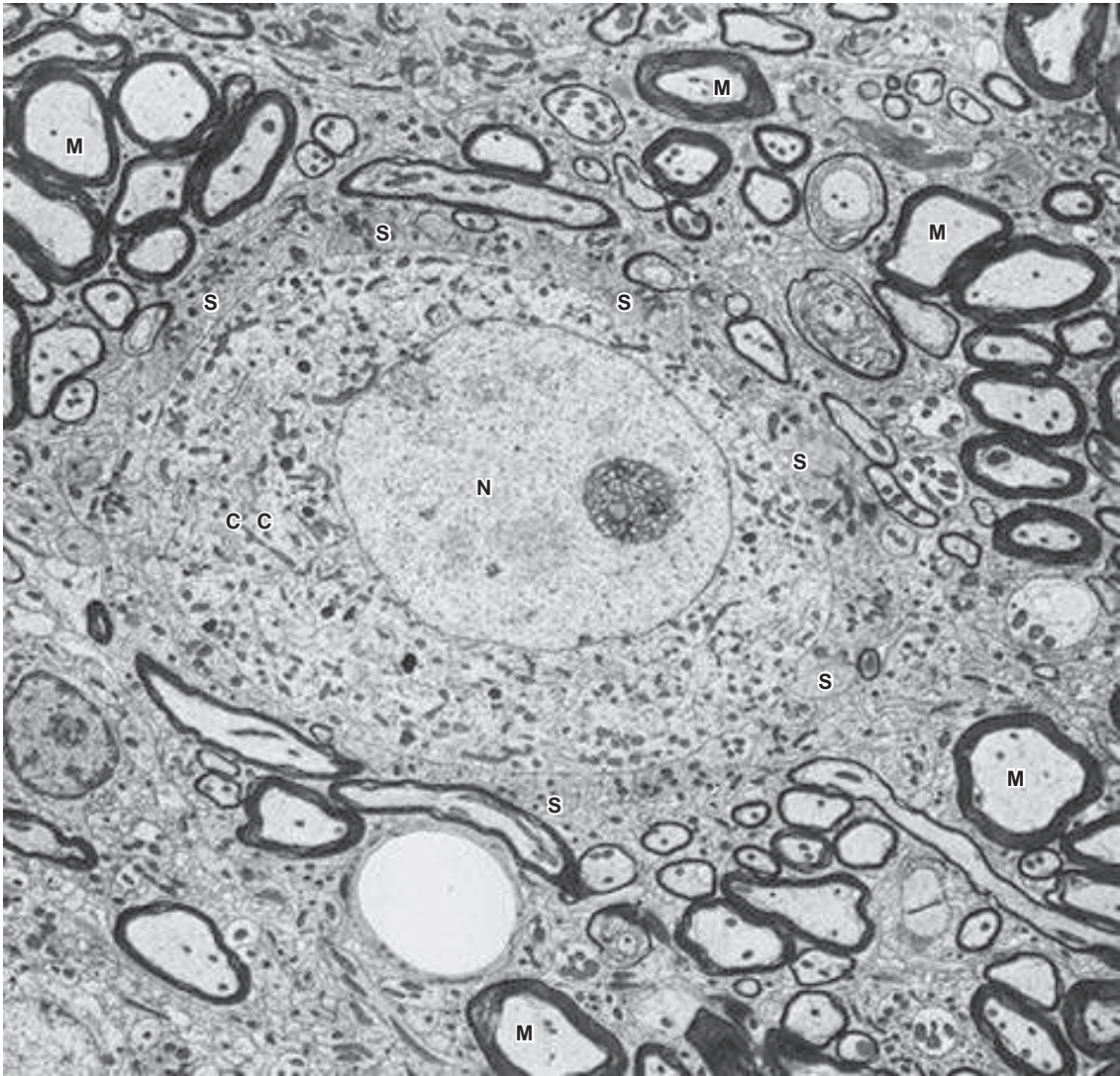


FIGURA 2-4 Micrografía de electrones del cuerpo celular de una neurona (CC) rodeado de proyecciones nerviosas. La superficie neuronal se encuentra totalmente cubierta, bien sea por las terminaciones sinápticas de otras neuronas (S) o por las proyecciones de células gliales. Muchas otras proyecciones alrededor de esta célula son axones mielinizados (M). CC, cuerpo celular neuronal; N, núcleo, $\times 5000$. (Cortesía del Dr. DM McDonald.)

segmento inicial no contiene sustancia de Nissl (figura 2-3). En las neuronas de gran tamaño, el segmento inicial se levanta de manera conspicua a partir del **cono axónico**, una porción protuberante del cuerpo celular. Los axones varían en longitud de unas cuantas micras (en las interneuronas) a más de un metro (es decir, en una neurona motora lumbar que se proyecta de la médula espinal a los músculos del pie) y en diámetro de $0.1 \mu\text{m}$ a más de $20 \mu\text{m}$.

A. Mielina

Muchos axones se encuentran cubiertos de **mielina**. La mielina consiste en múltiples capas concéntricas de membrana rica en lípidos producida por las células de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP) y por los oligodendrocitos (un tipo de célula glial) en el sistema nervioso central (SNC) (figuras 2-6 a 2-9). La vaina de mielina se divide en segmentos de cerca de 1 mm de longitud por pequeñas brechas ($1 \mu\text{m}$) carentes de mielina; éstos son los **nódulos de Ranvier**. Los axones más pequeños no se encuentran mielinizados. Como se señala en el capítulo 3, la mie-

lina funge como aislante. En general, la mielinización tiene la función de aumentar la velocidad de la conducción del impulso a lo largo del axón.

A. Transporte axonal

Además de conducir potenciales de acción, los axones transportan materiales del cuerpo celular a las terminales sinápticas (**transporte anterógrado**) y desde las terminales sinápticas hacia el cuerpo celular (**transporte retrógrado**). Debido a que no hay ribosomas presentes en el axón, es necesario que las proteínas nuevas se sinteticen y transporten al axón. Esto sucede por medio de diversos tipos de transporte axonal, que difieren en términos de la frecuencia y el material transportado. El transporte anterógrado puede ser veloz (hasta 400 mm/d) o lento (cerca de 1 mm/d). El transporte retrógrado es similar al transporte anterógrado rápido. El transporte rápido comprende microtúbulos que se extienden a través del citoplasma de la neurona.

Un axón puede dañarse al cortarse o seccionarse, aplastarse o comprimirse. Después del daño a un axón, la célula neuronal

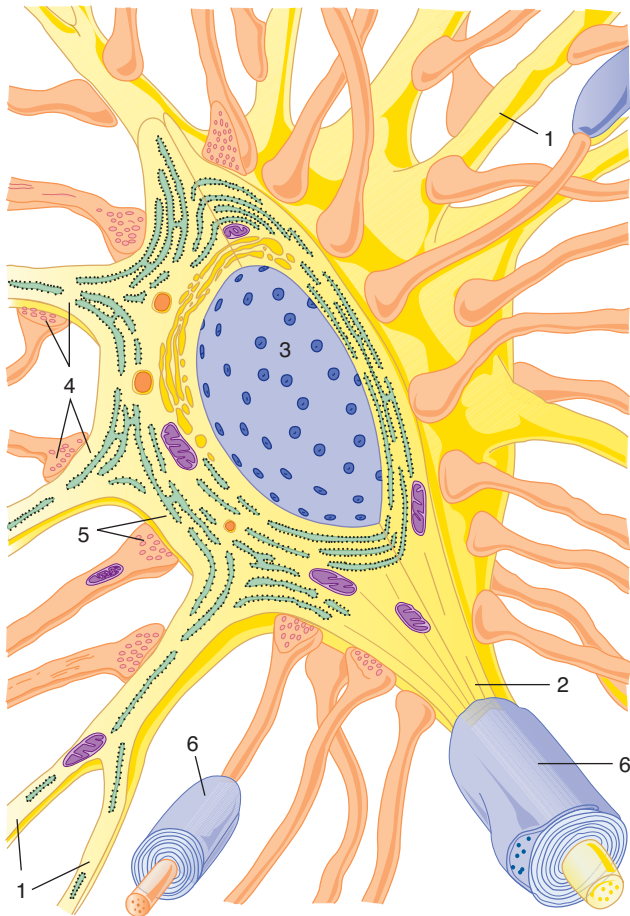


FIGURA 2-5 Diagrama tridimensional de una neurona prototípica.

Las dendritas (1) se dispersan a partir del cuerpo neuronal, que contiene el núcleo (3). El axón surge del cuerpo celular en el segmento inicial (2). Se presentan sinapsis axodendríticas (4) y axosomáticas (5). Hay vainas de mielina (6) alrededor de algunos axones.

responde al ingresar a una fase denominada **reacción axonal** o **cromatólisis**. En general, los axones dentro de los nervios periféricos pueden regenerarse rápidamente después de que se les secciona, mientras que aquellos que se encuentran dentro del SNC tienden a no regenerarse. La reacción axonal y la regeneración axonal se discuten con mayor detalle en el capítulo 22.

Sinapsis

Por lo general, la comunicación entre neuronas sucede desde la terminal del axón de la neurona transmisora (lado presináptico) a la región receptiva de la neurona receptora (lado postsináptico) (figuras 2-5 y 2-10). Es un complejo interneurona especializado es una **sinapsis** o **unión sináptica**. Como se detalla en el cuadro 2-1, algunas sinapsis se hallan entre un axón y una dendrita (sinapsis **axodendríticas**, que tienden a ser excitatorias) o en una punta, o espina dendrítica en forma de hongo, que sobresale de la dendrita (figura 2-11). Otras sinapsis se localizan entre un axón y un cuerpo celular nervioso (sinapsis **axosomáticas**, que tienden a ser inhibitorias). Aun otras sinapsis se localizan entre una terminal axonal y otro **axón**; estas sinapsis **axoaxónicas** modulan la liberación de transmisores del axón postsináptico. La transmisión sináptica permite que la información de diversas

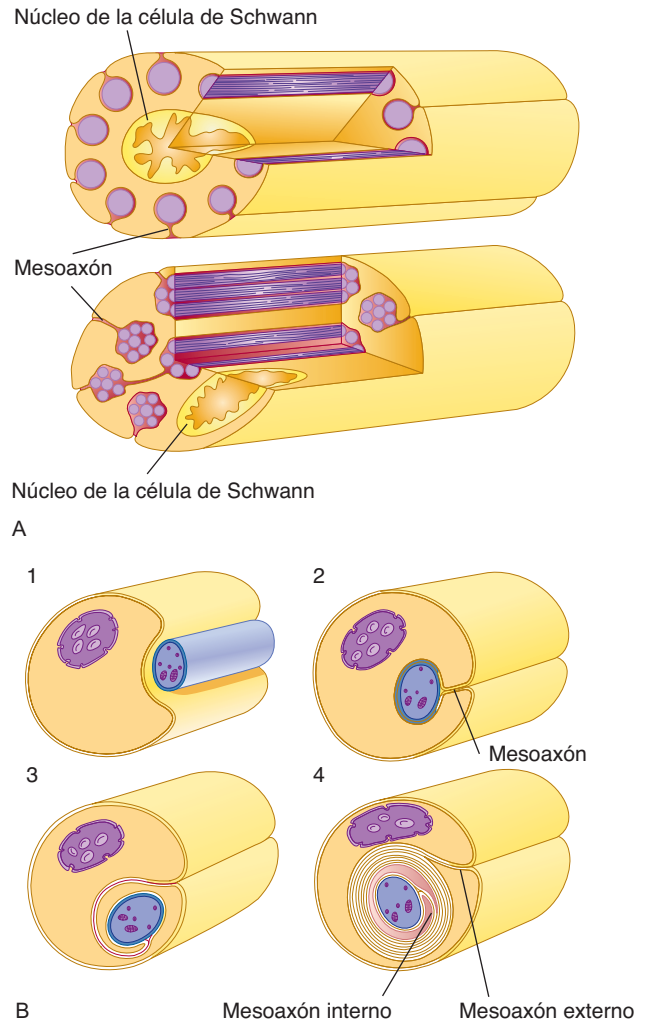


FIGURA 2-6 A: En el sistema nervioso periférico (SNP), los axones no mielinizados se localizan dentro de ranuras en la superficie de células de Schwann. Sin embargo, estos axones no están cubiertos por una vaina de mielina. **B:** Las fibras mielinizadas del SNP están rodeadas por una vaina de mielina que se forma cuando una célula de Schwann se envuelve en espiral alrededor del axón. Las ilustraciones 1 a 4 muestran las cuatro fases consecutivas de la formación de mielina en las fibras nerviosas periféricas. (Reproducida, con autorización, de Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology: Text & Atlas*, 11ª ed. McGraw-Hill, 2005.)

neuronas presinápticas converja en una sola neurona postsináptica. Algunos cuerpos celulares de gran tamaño reciben varios miles de sinapsis (figura 2-4).

La transmisión de impulsos en la mayoría de las sinapsis involucra la liberación de sustancias químicas transmisoras (véase el capítulo 3); en otras localizaciones, la corriente pasa de manera directa entre célula y célula a través de uniones especializadas denominadas **sinapsis eléctricas** o **uniones de comunicación**. Las sinapsis eléctricas son más comunes en el sistema nervioso de los invertebrados, aunque se encuentren en un número reducido de localizaciones dentro del SNC mamífero. Las sinapsis químicas tienen diversas características distintivas: vesículas sinápticas del lado presináptico, una hendidura sináptica y un engrosamiento denso de la membrana celular tanto en la célula receptora como en la del lado presináptico (figura 2-10). Las vesículas sinápticas contienen neurotransmisores y cada vesícula



FIGURA 2-7 Micrografía de electrones de los axones mielinizados (M) y no mielinizados (NM) de un nervio periférico. Las células de Schwann (S) pueden rodear a un axón mielinizado o a varios axones no mielinizados. $\times 16\,000$. (Cortesía del Dr. DM McDonald.)

cuenta con un pequeño paquete, o **cuanto**, de neurotransmisor. Cuando la terminal sináptica se despolariza (por el potencial de acción de su célula progenitora), hay un influjo de calcio. Este influjo de calcio conduce a la fosforilación de una clase de proteínas conocidas como **sinapsinas**. Después de la fosforilación de las sinapsinas, las vesículas sinápticas se acoplan en la membrana

presináptica frente a la hendidura sináptica, se funden con la misma y liberan su transmisor (véase el capítulo 3).

Las sinapsis son muy diversas en cuanto a su forma y otras propiedades. Algunas son inhibitorias y otras excitatorias; en algunas el neurotransmisor es acetilcolina; en otras, es una catecolamina, aminoácido u otra sustancia (véase el capítulo 3). Algunas

CUADRO 2-1 Tipos de sinapsis en el SNC.

Tipo	Elemento presináptico	Elemento postsináptico	Función
Axodendrítica	Terminal axonal	Dendrita	Normalmente excitatoria
Axosomática	Terminal axonal	Cuerpo celular	Normalmente inhibitoria
Axoaxónica	Terminal axonal	Terminal axonal	Inhibición presináptica (modula la liberación de transmisores en el axón postsináptico)
Dendrodendrítica	Dendrita	Dendrita	Interacciones locales (pueden ser excitatorias o inhibitorias) en neuronas carentes de axón, por ejemplo, en la retina

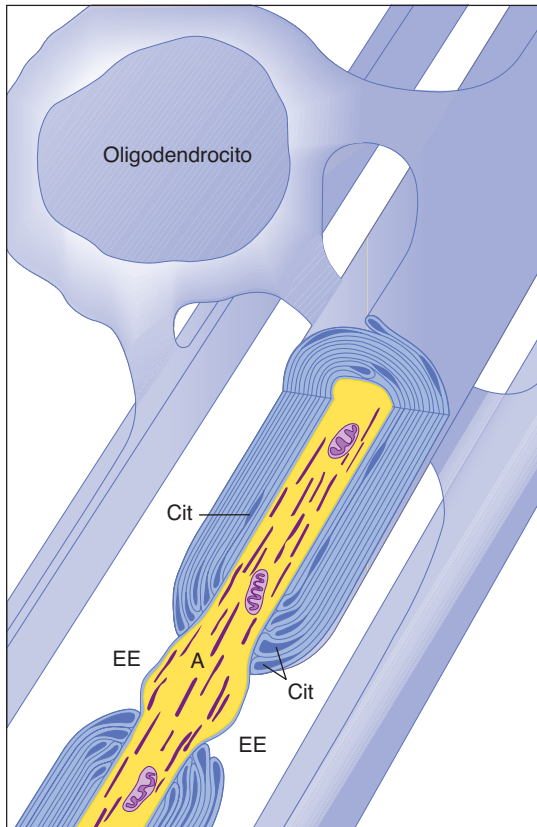


FIGURA 2-8 Los oligodendrocitos forman la mielina en el sistema nervioso central (SNC). Un solo oligodendrocito mieliniza a una familia entera de axones (2 a 50). Hay poco citoplasma (Cit) del oligodendrocito en las proyecciones oligodendrocíticas que se envuelven en espiral alrededor del axón a fin de formar la mielina, y las vainas de mielina están conectadas al cuerpo celular de su oligodendrocito progenitor sólo mediante lengüetas delgadas de citoplasma. Esto puede explicar, al menos en parte, la insuficiente remielinización después del daño a la mielina dentro del SNC. La mielina presenta discontinuidades periódicas en los nodos de Ranvier, donde el axón (A) se ve expuesto al espacio extracelular (EE). (Redibujada y reproducida, con autorización, de Bunge M, Bunge R, Pappas G: Ultrastructural study of remyelination in an experimental lesion in adult cat spinal cord, *J Biophys Biochem Cytol May*; 10:67-94, 1961.)

vesículas sinápticas son de gran tamaño, otras son pequeñas; algunas tienen un centro denso, mientras que otras no lo tienen. Las vesículas sinápticas planas parecen contener un mediador inhibitorio; las vesículas de centro denso contienen catecolaminas.

Además de la liberación vesicular calcio-dependiente de neurotransmisores, hay una segunda modalidad no vesicular de liberación de neurotransmisores que no es calcio-dependiente.

Esta modalidad de liberación depende de **moléculas transportadoras**, que por lo general tienen la función de captar el transmisor de la hendidura sináptica.

AGRUPAMIENTOS Y CONEXIONES NEURONALES

De manera característica, los cuerpos celulares neuronales se agrupan en diversas partes del sistema nervioso. En las cortezas cerebral y cerebelosa, los cuerpos celulares se agregan para formar capas llamadas láminas. Los cuerpos celulares neuronales en la médula espinal, tronco encefálico y cerebelo forman grupos o **núcleos compactos**. Cada núcleo contiene **neuronas de proyección**, cuyos axones transmiten impulsos a otras partes del sistema nervioso, e **interneuronas**, que actúan como relés cortos dentro del núcleo. En el sistema nervioso periférico, estos grupos compactos de cuerpos celulares de neuronas se denominan **ganglios**.

Los grupos de neuronas se conectan por medio de vías formadas por haces de axones. En algunas vías, los haces de axones son lo bastante definidos como para identificarse como **tractos** o **fascículos**; en otras, no existen haces discretos de axones. Los agregados de tractos en la columna vertebral se denominan **cordones** o **funículos** (véase el capítulo 5). Dentro del cerebro, ciertos tractos se denominan **lemniscos**.

En algunas regiones del cerebro, los axones se entretrejen con dendritas y no corren en haces de modo que se dificulta la identificación de las vías. A estas redes se les conoce como **neurópilo** (figura 2-12).

NEUROGLIA

Las células neurogliales, comúnmente llamadas células gliales, superan en número a las neuronas en el cerebro y médula espinal en una proporción de 10:1. No forman sinapsis. Estas células parecen representar una variedad de papeles importantes, incluyendo la formación de mielina, guías para el desarrollo de las neuronas, mantenimiento de niveles de K^+ extracelular y recaptación de neurotransmisores después de la actividad sináptica. Hay dos clases generales de células de la glia, macroglia y microglia (cuadro 2-2).

Macroglia

El término **macroglia** se refiere a los astrocitos y oligodendrocitos derivados del ectodermo. En contraste con las neuronas, estas células tienen la capacidad, bajo ciertas circunstancias, de regenerarse.

CUADRO 2-2 Nomenclatura y funciones principales de las células gliales.

	Tipo de célula	Funciones principales	
Células gliales	Macroglia	Oligodendrocitos	Formación de mielina en el SNC
		Astrocitos	Regulación del ambiente iónico; recaptación de neurotransmisores; guía para axones en crecimiento
	Microglia	Células microgliales	Vigilancia inmunológica del SNC

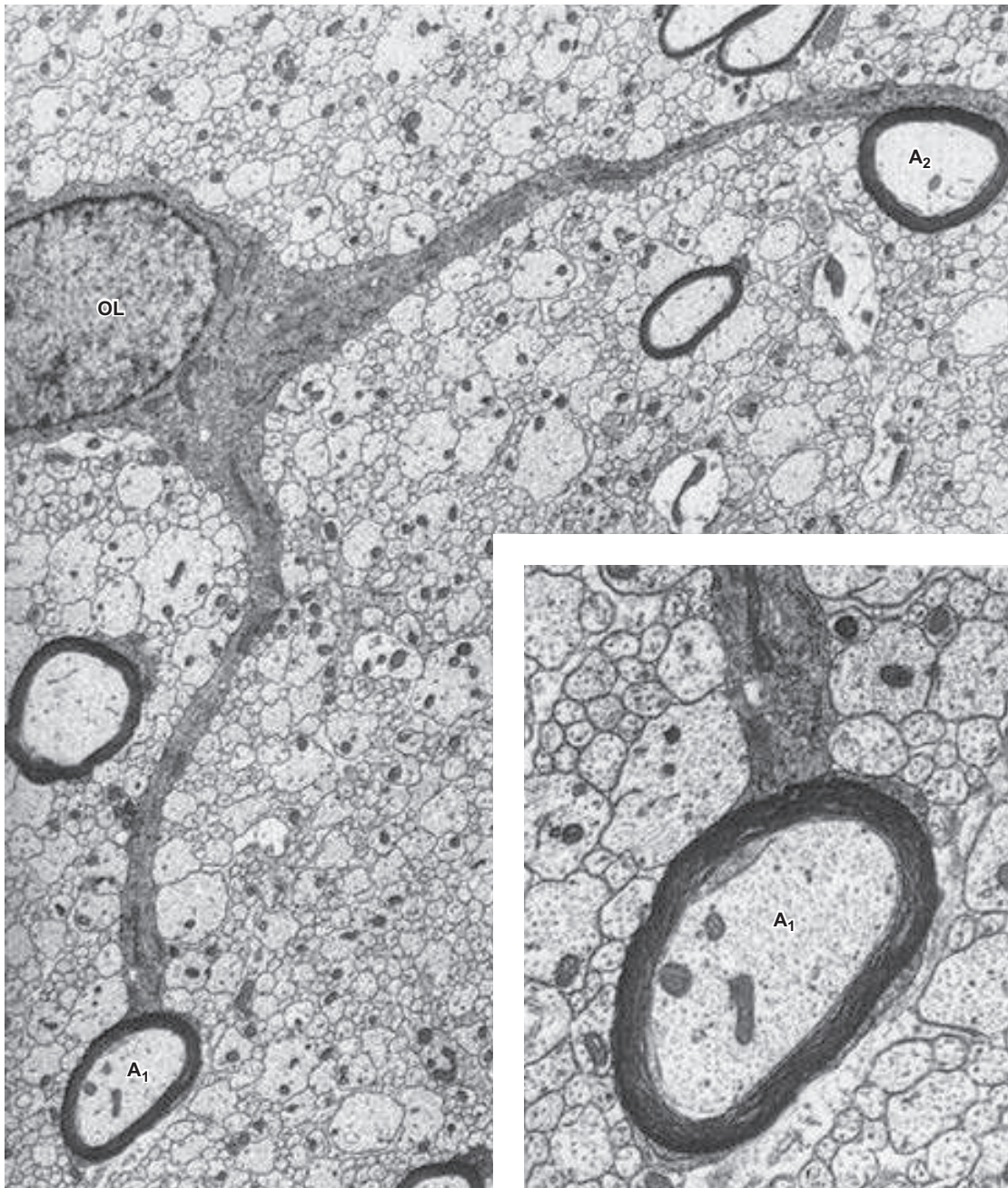


FIGURA 2-9 Micrografía de electrones que muestra un oligodendrocito (OL) en la médula espinal, que ha mielinizado dos axones (A₁, A₂). ×6 600. El recuadro muestra al axón A₁ y su vaina de mielina a una ampliación mayor. La mielina es una espiral de membrana oligodendrocítica que rodea al axón. La mayor parte del citoplasma oligodendrocítico se extruye de la mielina. Ya que ésta es compacta, tiene una elevada resistencia y baja capacitancia eléctrica de modo que puede fungir como aislante alrededor del axón. ×16 000.

Astroцитos

Hay dos clases generales de astroцитos: **protoplásmicos** y **fibrosos**. Los astroцитos protoplásmicos son más delicados y sus diversas proyecciones se ramifican. Se presentan en la sustancia gris o como células satélite en los ganglios de la raíz dorsal. Los astroцитos fibrosos son más fibrosos, y sus proyecciones (que contienen fibrillas gliales) rara vez se ramifican. Las proyecciones astrocíticas se difunden en todas direcciones a partir de un pequeño cuerpo celular. Rodean los vasos sanguíneos en el sistema nervioso y cubren la superficie exterior del cerebro y la médula espinal por debajo de la piamadre.

Los astroцитos proporcionan apoyo estructural para el tejido nervioso y, durante el desarrollo, actúan como alambres guía que dirigen la migración neuronal. También mantienen concentraciones adecuadas de iones tales como el K⁺ dentro del espacio extracelular del cerebro y la médula espinal. Es posible que los astroцитos también desempeñen un papel en la transmisión sináptica. Muchas sinapsis se encuentran cercanamente rodeadas por proyecciones astrocíticas, que parecen participar en la recaptación de neurotransmisores. Los astroцитos también contribuyen a la formación de la barrera hematoencefálica (véase el capítulo 11). Aunque las proyecciones astrocíticas que rodean los capilares no

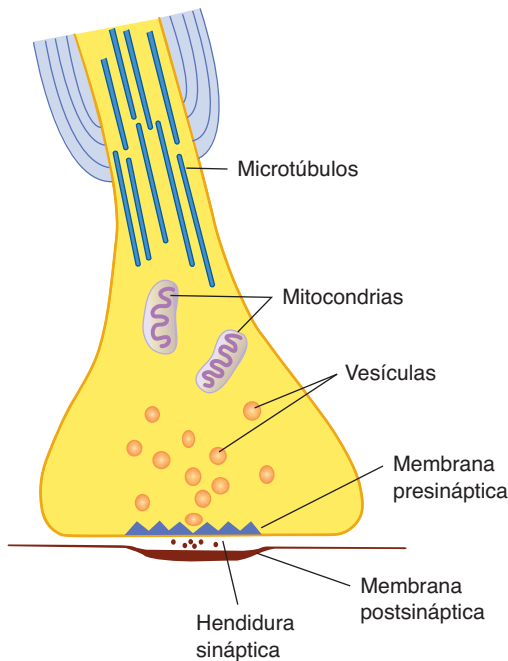


FIGURA 2-10 Esquema de una terminal sináptica. Las vesículas se funden con la membrana presináptica y liberan moléculas de neurotransmisor en la hendidura sináptica para que puedan enlazarse con los receptores de la membrana postsináptica.

forman una barrera funcional, pueden tomar materiales de manera selectiva para proporcionar un ambiente óptimo para el funcionamiento neuronal.

Los astrocitos forman una cubierta sobre la totalidad de la superficie del SNC y proliferan para auxiliar en la reparación del tejido neural dañado. Estos astrocitos reactivos son de mayor tamaño, más fáciles de teñir y pueden identificarse de manera definitiva en cortes histológicos debido a que contienen una proteína característica específica de los astrocitos: **proteína ácida fibrilar glial (GFAP)**. La proliferación astrocítica crónica conduce a una **gliosis fibrilar**, en ocasiones denominada **cicatrización glial**.

Oligodendrocitos

Los oligodendrocitos predominan en la sustancia blanca; extienden proyecciones similares a brazos que se envuelven cercanamente alrededor de los axones, extruyendo el citoplasma oligodendrogial para formar una vaina compacta de mielina que actúa como aislante alrededor de los axones en el SNC. Los oligodendrocitos posiblemente también proporcionen cierto apoyo nutritivo a las neuronas que rodean. Un oligodendrocito único puede envolver con vainas de mielina muchos (hasta 30 a 40) axones (véanse figuras 2-8 y 2-9). En contraste, en los nervios periféricos las **células de Schwann** producen la mielina. Cada célula de Schwann mieliniza a un solo axón y la remielinización puede presentarse a ritmo veloz después de daño a la mielina en los nervios periféricos.

Microglia

Las células microgliales son los **macrófagos**, o carroñeros, del SNC. Constantemente vigilan el cerebro y la médula espinal, actuando como centinelas diseñados para detectar y destruir inva-

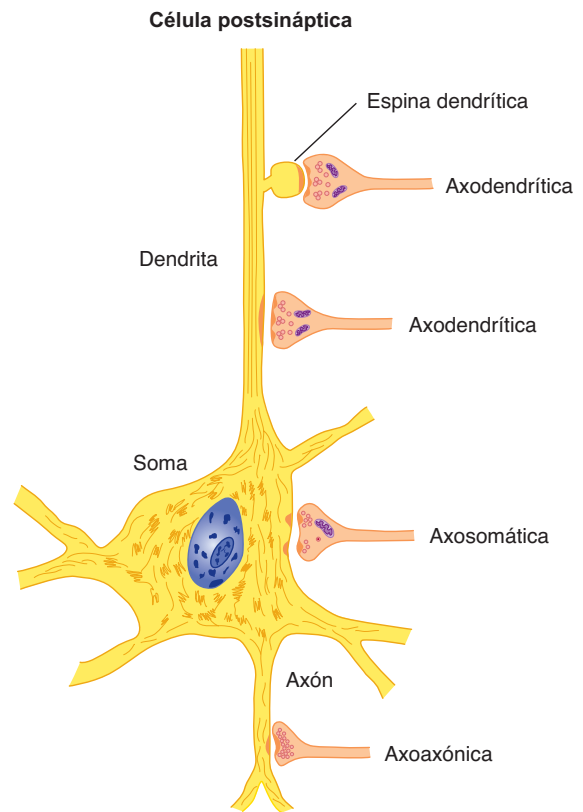


FIGURA 2-11 Las sinapsis axodendríticas finalizan sobre las dendritas o sobre las "espinas dendríticas" en forma de hongos y tienden a ser excitatorias. Las sinapsis axosomáticas finalizan sobre los cuerpos celulares de las neuronas y tienden a ser inhibitorias. Las sinapsis axoaxónicas finalizan en un axón, a menudo cerca de las terminales sinápticas, y modulan la liberación de neurotransmisores. (Reproducida, con autorización, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed. McGraw-Hill, 2005.)

sores (p. ej., bacterias). Cuando un área de la médula espinal se ve dañada o infectada, las microglías se activan y migran al sitio de la lesión para retirar los desechos celulares. Algunas microglías siempre se encuentran presentes dentro del cerebro, pero cuando acontece algún daño o infección, otras ingresan en el mismo a través de los vasos sanguíneos.

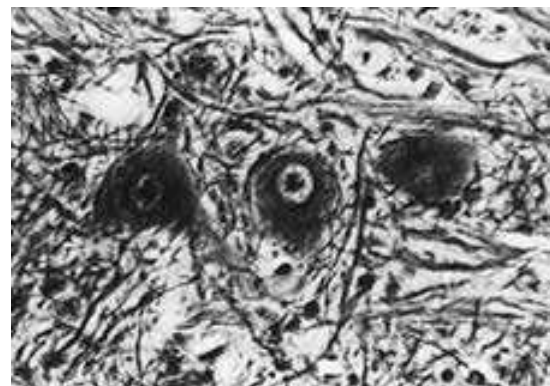


FIGURA 2-12 Micrografía de luz de un pequeño grupo de neuronas (núcleo) en una red de fibras (neurópilo). x800. Tinción de plata de Bielschowsky.

Espacio extracelular

Hay cierto espacio lleno de líquido entre los diversos componentes celulares del SNC. Este compartimiento extracelular probablemente representa, bajo la mayoría de las circunstancias, cerca de 20% del volumen total del cerebro y la médula espinal. Debido a que los gradientes transmembrana de iones tales como K^+ y Na^+ son importantes en la transmisión de señales eléctricas del sistema nervioso (véase el capítulo 3), la regulación de los niveles de estos iones en el compartimiento extracelular (**homeostasis iónica**) es una función importante que llevan a cabo, al menos en parte, los astrocitos. Los capilares dentro del SNC se encuentran completamente rodeados por proyecciones gliales o neurales. Además, las células endoteliales capilares en el cerebro (a diferencia de las células endoteliales capilares en otros órganos) forman **uniones estrechas** que son impermeables a la difusión, con lo que crean una **barrera hematoencefálica**. Esta barrera aísla el espacio extracelular cerebral del compartimiento intravascular.

Correlación clínica

En el **edema cerebral** hay un aumento en la magnitud del cerebro. El edema cerebral puede ser vasogénico (primordialmente extracelular) o citotóxico (de manera primordial intracelular). Debido al tamaño limitado de la bóveda craneal, el edema cerebral debe tratarse en forma urgente.

DEGENERACIÓN Y REGENERACIÓN

El cuerpo celular mantiene la integridad funcional y anatómica del axón (figura 2-13). Si el axón se secciona, la porción distal al corte se degenera (**degeneración walleriana**) debido a que los materiales que sustentan al axón (principalmente proteínas) se forman en el cuerpo celular y ya no pueden transportarse a lo largo del mismo (**transporte axoplásmico**).

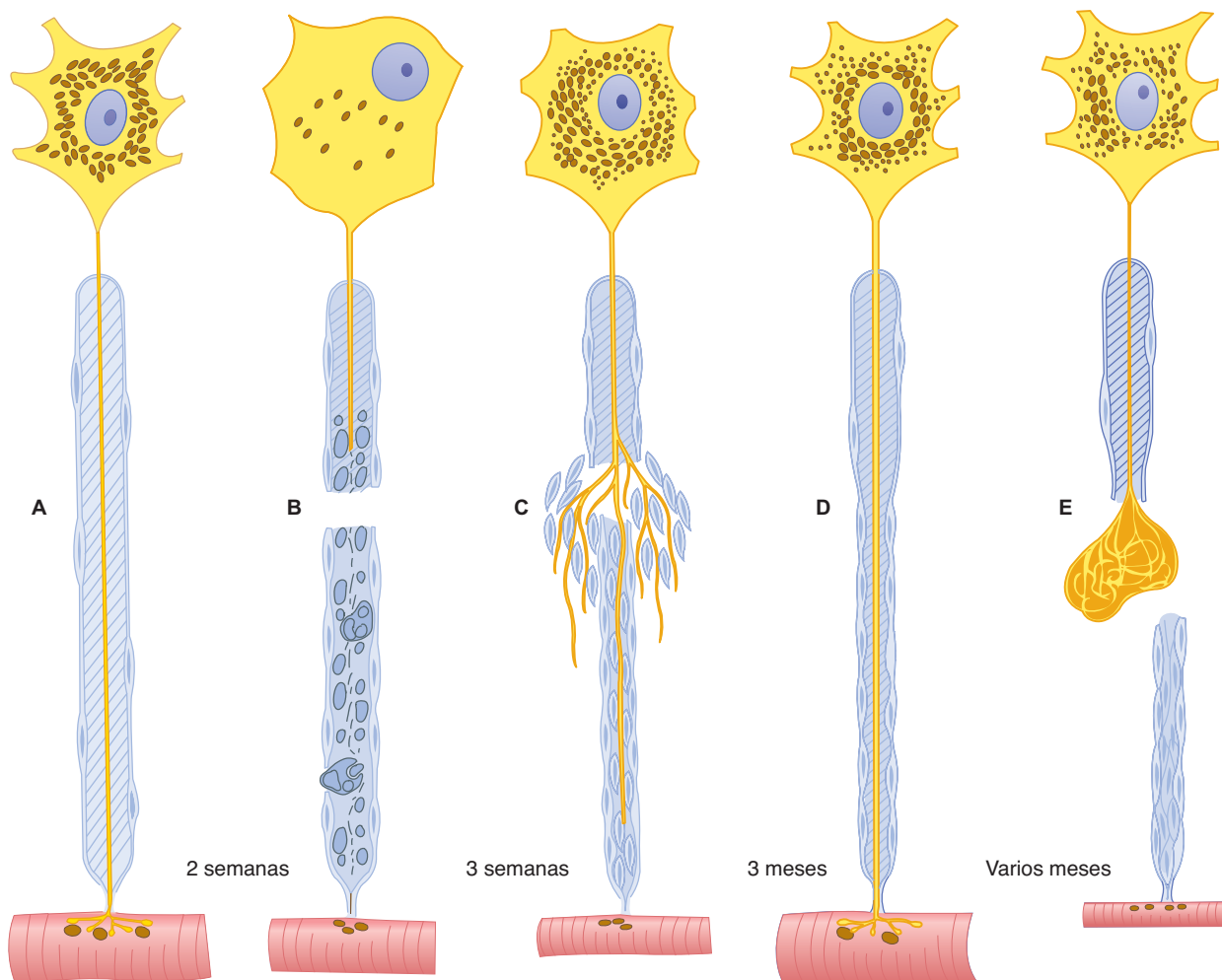


FIGURA 2-13 Cambios principales que suceden en una fibra nerviosa dañada. **A:** Fibra nerviosa normal con su pericarion y la célula efectora (músculo esquelético estriado). Obsérvense la posición del núcleo de la neurona y la cantidad y distribución de cuerpos de Nissl. **B:** Cuando la fibra sufre un daño, el núcleo neuronal se mueve a la periferia de la célula, el número de los cuerpos de Nissl se reduce de manera significativa (cromatólisis) y la fibra nerviosa distal a la lesión se degenera junto con su vaina de mielina. Los macrófagos fagocitan los desechos. **C:** La fibra muscular exhibe una pronunciada atrofia por desuso. Se presenta una proliferación de células de Schwann que forman un cordón compacto penetrado por el axón en crecimiento. El axón crece a una tasa de 0.5 a 3 mm/d. **D:** En el presente ejemplo, la regeneración de la fibra nerviosa fue exitosa y la fibra muscular también se regeneró después de recibir el estímulo nervioso. **E:** Cuando el axón no penetra el cordón de células de Schwann, su crecimiento no es organizado y no se logra una regeneración exitosa. (Redibujada y reproducida, con autorización, de Willis RA, Willis AT: *The Principles of Pathology and Bacteriology*, 3ª ed. Butterworth, 1972.)

Cuando un nervio periférico llega a lesionarse, las células de Schwann se desdiferencian y dividen a nivel distal de la transección axonal. Junto con los macrófagos, fagocitan los remanentes de las vainas de mielina, que pierden su integridad a medida que el axón se degenera.

Después de una lesión a su axón, el cuerpo celular neuronal exhibe un conjunto específico de cambios histológicos (que se ha denominado **reacción axonal** o **cromatólisis**). Los cambios incluyen una inflamación del cuerpo celular y del núcleo, que por lo general se desplaza del centro de la célula a una localización excéntrica. Las disposiciones habituales de retículo endoplásmico salpicado de ribosomas, que caracterizan a la mayoría de las neuronas, se dispersan y reemplazan con polirribosomas. (El retículo endoplásmico salpicado de ribosomas, que los neuroanatomistas habían denominado sustancia de Nissl, normalmente se tiñe densamente con las tinciones básicas. La pérdida de tinción de la sustancia de Nissl, como resultado de la dispersión del retículo endoplásmico durante la retracción del axón, condujo a estos primeros científicos a utilizar el término “cromatólisis”.) En asociación con la retracción axonal en algunas neuronas del SNC, se presenta un desprendimiento de sinapsis aferentes, inflamación de astrocitos cercanos y activación de la microglia. La regeneración axonal exitosa no sucede normalmente después de lesiones al SNC. Muchas neuronas parecen depender de la conexión con sus células meta apropiadas; si el axón no se regenera y forma una nueva conexión sináptica con las células postsinápticas adecuadas, es posible que la neurona axotomizada muera o se atrofie.

Regeneración

A. Nervios periféricos

La regeneración denota la capacidad del nervio de repararse a sí mismo, incluyendo el restablecimiento de conexiones funcionalmente útiles (figuras 2-13 y 2-14). Poco después (1 a 3 días) de que se ha seccionado un axón, las puntas de los muñones proximales forman prolongaciones o conos de crecimiento. Los conos de crecimiento envían pseudópodos exploratorios que son similares a los conos de crecimiento axonal que se forman durante el desarrollo normal. Cada cono de crecimiento axonal es capaz de formar diversas ramificaciones que continúan avanzando desde la localización del corte original. Si estas ramificaciones pueden

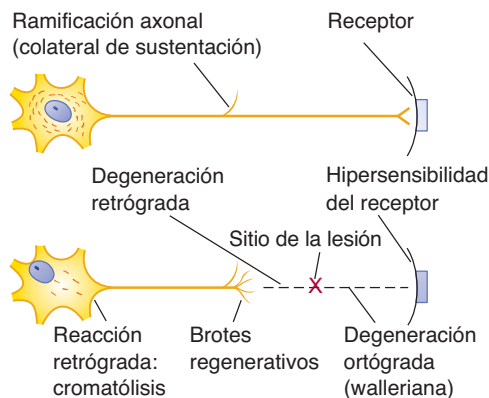


FIGURA 2-14 Resumen de los cambios que suceden en una neurona y en la estructura que inerva cuando su axón se ve aplastado o seccionado en el punto marcado con X. (Modificada de Ries D. Reproducida, con autorización, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22ª ed. McGraw-Hill, 2005.)

atravesar el tejido cicatrizal e ingresar en el muñón nervioso distal, es posible que se presente una regeneración exitosa con la restauración de funciones.

La importancia de la regeneración axonal a través de los conductos de células de Schwann rodeados de láminas basales (bandas de Büngner) en el muñón distal explica los diversos grados de regeneración que se observan después de un aplastamiento nervioso en comparación con una transección nerviosa. Después de la lesión por aplastamiento de un nervio periférico, es posible que los axones se seccionen, pero las células de Schwann, las láminas basales circundantes y el perineurio mantienen su continuidad a pesar de la lesión, lo que facilita la regeneración de los axones a través del nervio lesionado. En contraste, si el nervio se secciona, la continuidad de estas vías se ve interrumpida. Aun con una cirugía meticulosa, puede resultar difícil alinear las partes proximal y distal de la vía de cada axón; por ende, la regeneración exitosa es menos probable.

Los axones del sistema periférico volverán a inervar a sus blancos tanto musculares como sensoriales; sin embargo, los axones motores no se conectarán a las estructuras sensoriales, ni los axones sensoriales al músculo. Aunque un axón motor volverá a inervar cualquier músculo desnervado, de preferencia volverá a conectarse a su músculo original. La inervación de un músculo incorrecto por un axón motor regenerado ocasiona una **reinervación anómala**, que puede acompañarse de movimientos inapropiados e indeseados. Tales movimientos incluyen el “guiño mandibular” en el que los axones motores destinados a los músculos de la quijada reinervan a los músculos que rodean el ojo después de alguna lesión.

B. Sistema nervioso central

De manera típica, la regeneración axonal es infructífera en el SNC. Las razones de esta regeneración fracasada aún no quedan del todo claras. Los neuropatólogos clásicos sugerían que la cicatrización glial, en gran parte formada por proyecciones astrocíticas, podía ser parcialmente responsable. Las propiedades de las células oligodendrogliales (en contraste con aquellas de las células de Schwann de los nervios periféricos) también pueden explicar la diferencia en capacidad regenerativa: trabajos recientes sugieren que la cicatriz glial puede no representar una barrera mecánica para la regeneración axonal dentro del SNC. Es posible que un factor inhibitorio producido por los oligodendrocitos, la mielina del SNC, o ambos, interfiera con la regeneración axonal dentro del SNC. Ahora se aprecia que moléculas tales como NoGo actúan como “señales de alto” que inhiben la regeneración de los axones dentro del cerebro y médula espinal. Se ha mostrado que la neutralización de NoGo promueve la regeneración de axones en la médula espinal de animales experimentales. Al confrontarse con un entorno permisivo (p. ej., cuando se permite que los axones seccionados del SNC crezcan hacia un nervio periférico o se trasplanten al SNC como “puente”), los axones del SNC pueden regenerarse en distancias de incluso unos cuantos centímetros. Además, algunos de los axones regenerados pueden establecer conexiones sinápticas con las células meta apropiadas.

C. Remielinización

En una variedad de trastornos del sistema nervioso periférico (como en el síndrome de Guillain-Barré) se presenta una des-

mielinización que interfiere con la conducción (véase el capítulo 3). A menudo, este padecimiento se sigue de una remielinización por células de Schwann, que son capaces de formar nuevas vainas de mielina en el sistema nervioso periférico. En contraste, la remielinización ocurre de manera más lenta (si es que ocurre) dentro del SNC. Hay poca remielinización dentro de las placas desmielinizadas dentro del cerebro y la médula espinal en el caso de la esclerosis múltiple. Una forma distinta de plasticidad (es decir, la reorganización molecular de la membrana axonal que adquiere canales de sodio en las zonas desmielinizadas) parece subyacer a las remisiones clínicas (en las que hay mejorías neurológicas) en los pacientes con esclerosis múltiple.

D. Brotes colaterales

Este fenómeno se ha demostrado en el SNC así como en el sistema nervioso periférico (figura 2-14). Sucede cuando una estructura inervada ha sufrido una desnervación parcial. Los axones restantes forman colaterales nuevas que reinervan la parte desnervada del órgano terminal. Este tipo de regeneración demuestra que existe una plasticidad considerable en el sistema nervioso y que un axón puede encargarse de los sitios de sinapsis antes ocupados por otro.

NEUROGÉNESIS

En términos clásicos, se ha creído que la neurogénesis —la capacidad de producir neuronas a partir de células progenitoras proliferativas no diferenciadas— se limita al periodo del desarrollo que precede al nacimiento en los mamíferos. Según este punto de vista tradicional, después de daños patológicos que ocasionan la muerte neuronal, el número de neuronas se ve reducido de manera permanente. Sin embargo, evidencia reciente ha indicado que un número pequeño de células neuronales precursoras, capaces de dividirse y después diferenciarse en neuronas, puede existir en el prosencéfalo de mamíferos adultos, incluyendo a los humanos. Estas células precursoras inusuales residen en la zona subventricular; por ejemplo, hay cierta evidencia de neurogénesis posnatal en el giro dentado del hipocampo y se ha sugerido que la tasa de generación de neuronas nuevas en esta región crítica puede acelerarse en un ambiente enriquecido. Aunque se sigue debatiendo el número de neuronas nuevas que pueden

producirse dentro del cerebro humano adulto, la existencia de estas células precursoras puede sugerir estrategias para la restauración de funcionalidad después de lesiones al SNC. Esta es un área de investigación intensa.

REFERENCIAS

- Cajal S: *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebres*, vol 2. Librairie Maloine, 1911.
- Hall ZW (editor): *An Introduction to Molecular Neurobiology*. Sinauer, 1992.
- Harel NY, Strittmatter SM: Can regenerating axons recapitulate developmental guidance during recovery from spinal cord injury? *Nat Rev Neurosci* 2006;7:603–615.
- Hastings MB, Tanapat B, Gould E: Comparative views of neurogenesis. *The Neurologist* 2000;6:315.
- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology*, 9th ed. Appleton & Lange, 1998.
- Kalb RG, Strittmatter SM (editors): *Neurobiology of Spinal Cord Injury*. Humana, 2001.
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH: More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997;386:393.
- Kettenmann H, Ransom BR: *Neuroglia*, 2nd ed. Oxford Univ Press, 2005.
- Kordower J, Tuszynski M: *CNS Regeneration*. Elsevier, 2007.
- Laming PR: *Glial Cells*. Cambridge Univ Press, 1998.
- Levitani I, Kaczmarek LK: *The Neuron: Cell and Molecular Biology*, 3rd ed. Oxford Univ Press, 2001.
- Mize RR, Erzurumlu RS: *Neural Development and Plasticity*. Elsevier, 1996.
- Peters A, Palay SL, Webster H de F: *The Fine Structure of the Nervous System*, 3rd ed. Oxford Univ Press, 1989.
- Rakic P: A century of progress in corticoneurogenesis: from silver impregnation to genetic engineering. *Cereb Cortex* 2006; 16 (Suppl. 1): 13–17.
- Sanes D, Reh T, Harris W: *Development of the Nervous System*. Elsevier, 2005.
- Siegel G, Albers RW, Brady S, Price DL (editors): *Basic Neurochemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Waxman SG: *Molecular and Cellular Approaches to the Treatment of Neurological Disease*. Raven, 1993.
- Waxman SG, Kocsis JD, Stys PK (editors): *The Axon: Structure, Function, and Pathophysiology*. Oxford Univ Press, 1995.