

Transmisión de señales en el sistema nervioso

Junto con las células musculares, las neuronas son únicas en cuanto a que son **excitables**; es decir, responden a los estímulos generando impulsos eléctricos. Las respuestas eléctricas de las neuronas (modificaciones del potencial eléctrico a través de sus membranas) pueden ser **locales** (restringidas al sitio que recibió el estímulo) o **propagadas** (pueden viajar a través de la neurona y de su axón). Los impulsos eléctricos propagados se denominan **potenciales de acción**. Las neuronas se comunican entre sí en las **sinapsis** por medio de un proceso denominado **transmisión sináptica**.

POTENCIAL DE MEMBRANA

Las membranas de las células, incluyendo a las células nerviosas, están estructuradas de modo que exista una diferencia en el potencial eléctrico entre el interior (negativo) y el exterior (positivo). Esto da por resultado un **potencial de reposo** a través de la membrana celular, que normalmente es de -70 mV.

El potencial eléctrico a través de la membrana de las células neuronales es el resultado de su permeabilidad selectiva a ciertos iones cargados. Las membranas celulares son sumamente permeables a la mayoría de los iones inorgánicos, pero casi son impermeables a las proteínas y a muchos otros iones orgánicos. La diferencia (**gradiente**) en composición iónica dentro y fuera de la membrana celular se conserva por medio de las **bombas de iones** en la membrana, que mantienen una concentración casi constante de iones inorgánicos dentro de la célula (figura 3-1 y cuadro 3-1). La bomba que mantiene los gradientes de Na^+ y K^+ a través de la membrana es la **ATPasa Na^+** ; esta molécula proteínica especializada extrae Na^+ del compartimiento intracelular, lo mueve al espacio extracelular e importa K^+ del espacio extracelular, cruzándolo por la membrana al interior de la célula. Cuando realiza esta actividad esencial, la bomba consume trifosfato de adenosina (**ATP**).

Dos tipos de fuerzas pasivas mantienen un equilibrio de Na^+ y K^+ a través de la membrana: una fuerza química tiende a mover al Na^+ al interior y al K^+ al exterior del compartimiento que contiene elevada concentración al compartimiento que contiene baja concentración, y una fuerza eléctrica (el potencial de membrana) tiende a mover Na^+ y K^+ al interior. Cuando las fuerzas química y eléctrica son igualmente fuertes existe un **potencial de equilibrio**.

Para una membrana idealizada que sea permeable sólo a K^+ se utiliza la **ecuación de Nernst**, la cual describe la relación entre estas fuerzas, para calcular la magnitud del potencial de equilibrio (es decir, el potencial de membrana al que existe un equilibrio). Normalmente existe una concentración mucho más alta de K^+ en el interior de la célula ($[\text{K}^+]_i$) que fuera de ella ($[\text{K}^+]_e$) (véase cuadro 3-1). La ecuación de Nernst, que se utilizaría para

determinar el potencial de membrana a través de una membrana permeable sólo a los iones de K^+ , es:

$$E_K = \frac{RT}{nF} \log_{10} \frac{[\text{K}^+]_e}{[\text{K}^+]_i}$$

donde

E = potencial de equilibrio (sin flujo neto a través de la membrana)

K = potasio

T = temperatura

R = constante de los gases

F = constante de Faraday (relaciona la carga en culombios con la concentración en moles)

N = valencia (para el potasio, la valencia = 1)

$([\text{K}^+]_i)$ = concentración de potasio al interior de la célula

$([\text{K}^+]_e)$ = concentración de potasio al exterior de la célula.

A temperaturas fisiológicas:

$$E_K = 58 \log \frac{[\text{K}^+]_e}{[\text{K}^+]_i}$$

El potencial de equilibrio (E_{Na}) para el sodio se puede encontrar sustituyendo ($[\text{Na}^+]_i$) y ($[\text{Na}^+]_e$) en la ecuación de Nernst; este potencial se encontraría a través de una membrana que fuera permeable sólo al sodio. En realidad, la mayoría de las membranas celulares no son perfectamente selectivas; es decir, son permeables a *varias* especies de iones. Para estas membranas, el potencial es el *promedio ponderado* de los potenciales de equilibrio para cada ion permeable, donde se pondera la contribución de cada ion para reflejar su contribución a la permeabilidad total de la membrana. Esto se describe en términos matemáticos, para una membrana permeable al Na^+ y K^+ , con la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz (también conocida como ecuación de campo constante):

$$V_m = 58 \log \frac{P_K [\text{K}^+]_e + P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_e}{P_K [\text{K}^+]_i + P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_i}$$

donde

$[\text{Na}]_i$ = concentración de sodio al interior de la célula

$[\text{Na}]_e$ = concentración de sodio al exterior de la célula

P_{Na} = permeabilidad de membrana para el sodio

P_K = permeabilidad de membrana para el potasio

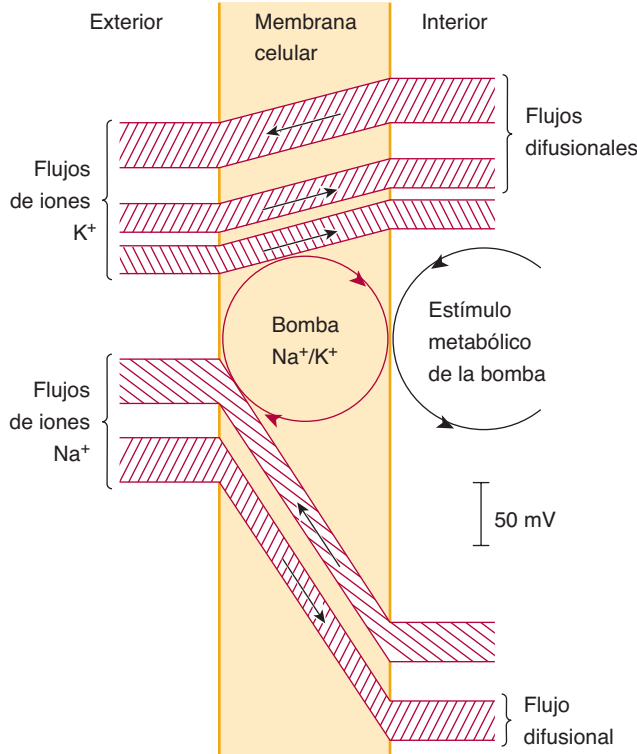


FIGURA 3-1 Flujo de Na⁺ y K⁺ a través de la membrana de la célula nerviosa en reposo. Nótese que la bomba Na⁺/K⁺ (ATPasa Na⁺/K⁺) tiende a extraer sodio del interior de la célula, pero lleva a los iones de potasio al interior. (Reproducida, con autorización, de Eccles JC: *The Physiology of Nerve Cells*. Johns Hopkins University Press, 1957.)

Como se observa en esta ecuación, la **permeabilidad relativa** de cada ion afecta el potencial de membrana. Si aumenta la permeabilidad a un cierto ion (p. ej., al abrir los poros o canales específicamente permeables a él), el potencial de membrana se acerca al potencial de equilibrio para ese ion. Por el contrario, si se reduce la permeabilidad para ese ion (p. ej., al cerrar los poros o canales permeables), el potencial de membrana se aleja del potencial de equilibrio para ese ion.

En la membrana de las neuronas en reposo, la permeabilidad al K⁺ es mucho mayor (20 veces) que la permeabilidad al Na⁺; es decir, la proporción de P_K-P_{Na} es aproximadamente 20:1. Así,

CUADRO 3-1 Concentraciones de algunos iones dentro y fuera de las neuronas motoras espinales de mamíferos.

Ion	Concentración (mmol/L H ₂ O)		Potencial de equilibrio (mV)
	Dentro de la célula	Fuera de la célula	
Na ⁺	15.0	150.0	+60
K ⁺	150.0	5.5	-90
Cl ⁻	9.0	125.0	-70

Potencial de membrana en reposo = -70 mV.

Reproducido, con autorización, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 18ª ed. Appleton & Lange, 1997. Datos de Mommaerts WFHM, in: *Essentials of Human Physiology*. Ross G (editor). Year Book, 1978.

cuando una neurona está inactiva (en reposo), la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz está dominada por la permeabilidad al K⁺, de modo que el potencial de membrana está cercano al potencial de equilibrio para K (E_K). Esto explica el potencial de reposo cercano a -70 mV.

POTENCIALES GENERADORES

El **potencial generador (receptor)** es una respuesta local, no propagada, que ocurre en algunos receptores sensoriales (p. ej., receptores de estiramiento muscular y corpúsculos de Pacini, que son receptores de tacto-presión), donde la energía mecánica se convierte en señales eléctricas. El potencial generador se produce en una pequeña área de la célula sensorial: la terminal nerviosa no mielinizada. La mayoría de los potenciales generadores son despolarizaciones, en las que el potencial de membrana se vuelve menos negativo. En contraste con los potenciales de acción (véase la siguiente sección), que son respuestas de todo o nada, los potenciales generadores son **graduados** (cuanto más grande es el estímulo [estiramiento o presión], mayor es la despolarización) y **aditivos** (dos estímulos pequeños, cercanos en tiempo, producen un potencial generador más grande que está formado por un solo estímulo pequeño). Los incrementos adicionales en estimulación provocan potenciales generadores mayores (figura 3-2). Cuando la magnitud del potencial generador aumenta hasta aproximadamente 10 mV, se genera un potencial de acción propagado (impulso) en el nervio sensorial.

POTENCIALES DE ACCIÓN

Las neuronas se comunican a través de la producción de impulsos eléctricos denominados **potenciales de acción**. Estos potenciales son señales eléctricas autorregenerativas que tienden a propagarse a través de una neurona y a lo largo de su axón. El potencial de acción es una despolarización de aproximadamente 100 mV (una señal grande para una neurona). El potencial de acción es de *todo o nada*. Su magnitud es constante en cada neurona.

Las neuronas pueden generar potenciales de acción porque contienen moléculas especializadas, llamadas canales de sodio,

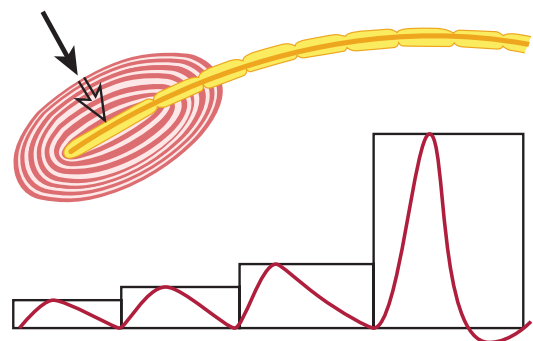


FIGURA 3-2 Demostración de un potencial generador en un corpúsculo de Pacini. Se muestran las respuestas eléctricas a la presión (flecha negra) de 1×, 2×, 3× y 4×. El estímulo más fuerte produce un potencial de acción en el nervio sensorial, que se origina en el centro del corpúsculo (flecha abierta).

que responden a la despolarización abriéndose (activándose). Cuando esto ocurre, aumenta la permeabilidad relativa de la membrana al Na^+ , y la membrana se acerca más al potencial de equilibrio para el Na^+ , como se pronostica según la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz, lo cual produce despolarización adicional. Cuando una despolarización (de un potencial generador, potencial sináptico o potencial de acción próximo) impacta en la membrana de una neurona, se activan los canales de sodio y, como resultado, la membrana empieza a **despolarizarse** en forma adicional. Esta acción tiende a activar otros canales de sodio, que también se abren y causan mayor despolarización. Si se activa un número suficiente de canales de sodio, entonces la despolarización alcanza cerca de 15 mV y se llega al umbral donde la tasa de despolarización se eleva de manera abrupta para producir un potencial de acción (figura 3-3). De este modo, la membrana genera un potencial explosivo, de todo o nada. A medida que pasa el impulso, la **repolarización** ocurre inicialmente de manera rápida y después se vuelve más lenta. Así, el potencial de membrana regresa al potencial de reposo. El potencial de acción tiende a durar unos cuantos milisegundos.

En algunas fibras, los potenciales de membrana se vuelven hiperpolarizados de manera transitoria (**poshiperpolarización**)

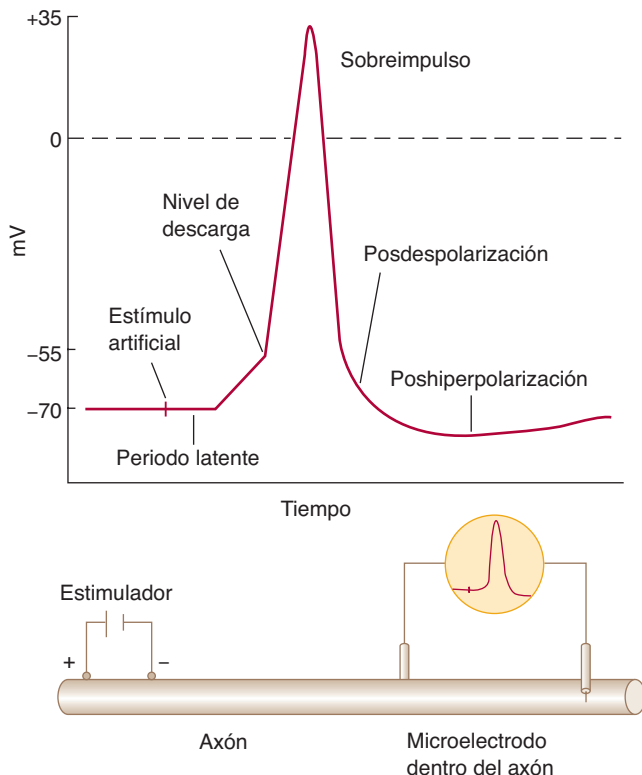


FIGURA 3-3 Potencial de acción (“potencial de espiga”) registrado con un electrodo intracelular. En estado de reposo, el potencial de membrana (potencial de reposo) es de -70 mV. Cuando se estimula al axón, se presenta una pequeña despolarización. Si esta despolarización alcanza el nivel de descarga (umbral), hay una despolarización de todo o nada (potencial de acción). El potencial de acción se acerca a E_{Na} y supera el nivel de 0 mV. El potencial de acción concluye al repolarizarse el axón; de nuevo se establece el potencial de reposo. (Reproducida, con autorización, de Ganong WF. *Review of Medical Physiology*, 22ª edición. McGraw-Hill, 2005.)

como resultado de la abertura de los canales de K^+ , que tiende a estimular la membrana hacia E_{K} . Al inicio de un potencial de acción, existe un **periodo refractario** de excitabilidad disminuida. Este periodo tiene dos fases: el **periodo refractario absoluto** inicial, durante el cual no se puede generar otro potencial de acción, y el **periodo refractario relativo** (que dura hasta unos cuantos milisegundos), durante el cual es posible que se genere un segundo potencial de acción, pero la velocidad de conducción disminuye y el umbral aumenta. El periodo refractario limita la capacidad del axón para conducir trenes de potenciales de acción de alta frecuencia.

MEMBRANA DE LA CÉLULA NERVIOSA CONTIENE CANALES IÓNICOS

Los **canales iónicos sensibles al voltaje** son moléculas de proteína especializadas que cubren la membrana celular. Estas moléculas en forma de dona contienen un poro que actúa como túnel, permitiendo que iones específicos (p. ej., Na^+ y K^+), pero no otros, las penetren. Los canales también poseen un **sensor de voltaje** que, en respuesta a los cambios en potencial a través de la membrana, abren (activan) o cierran (inactivan) el canal.

La membrana neuronal tiene la capacidad para generar impulsos porque contiene canales de Na^+ **sensibles al voltaje**, que son selectivamente permeables al Na^+ y tienden a abrirse cuando la membrana se despolariza. Debido a que estos canales se abren en respuesta a la despolarización, y debido a que al abrirse acercan la membrana al potencial de equilibrio de Na^+ (E_{Na}), tienden a despolarizar aún más la membrana (figura 3-4). Si se abre un número suficiente de estos canales, se presenta una respuesta explosiva, de todo o nada, denominada potencial de acción (figura 3-3). El grado de despolarización necesario para provocar el potencial de acción se llama **umbral**.

Otros canales iónicos sensibles al voltaje (canales de K^+ **sensibles al voltaje**) se abren (por lo general en forma más lenta que los canales de Na^+) en respuesta a la despolarización y son selec-

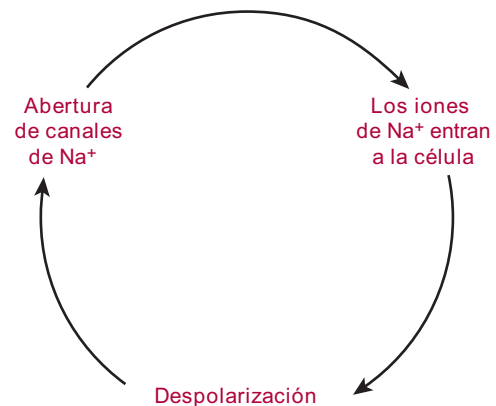


FIGURA 3-4 Bases iónicas para la despolarización que subyacen al potencial de acción. Los canales de Na^+ sensibles al voltaje se abren cuando la membrana se despolariza. Esta acción provoca un aumento en la permeabilidad al Na^+ de la membrana, lo cual causa mayor despolarización y abertura de otros canales de Na^+ . Cuando se abre un número suficiente de canales de Na^+ , la membrana genera una despolarización explosiva, de todo o nada: el potencial de acción.

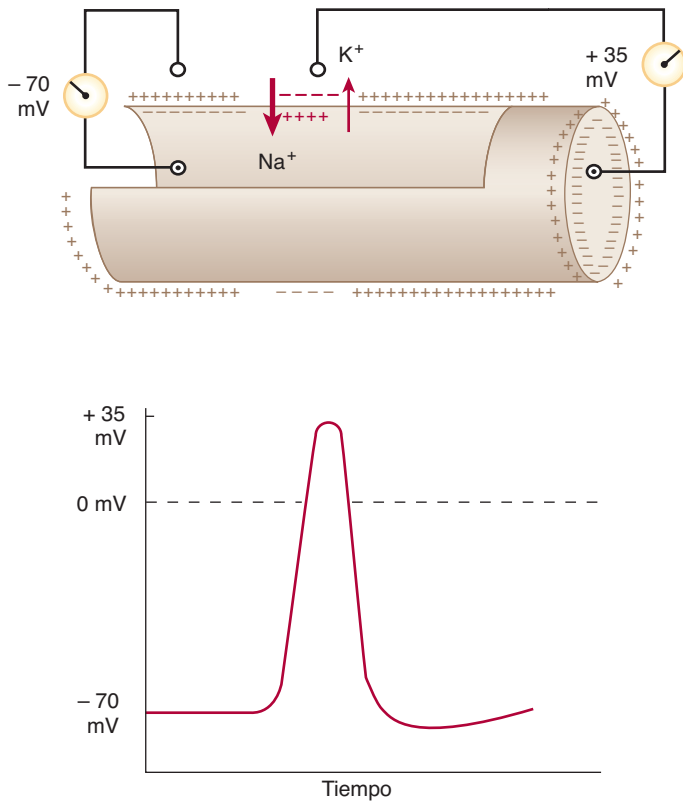


FIGURA 3-5 Conducción del impulso nervioso a lo largo de una fibra nerviosa no mielinizada. En el axón en reposo existe una diferencia de -70 mV entre el interior del axón y la superficie externa de su membrana (potencial de reposo). Al conducirse un potencial de acción, el Na^+ pasa al interior del axón y, de manera subsiguiente, el K^+ migra en dirección opuesta. En consecuencia, la polaridad de la membrana cambia (la membrana se vuelve relativamente positiva en su superficie interna) y el potencial de acción reemplaza al potencial de reposo ($+35$ mV en este caso). (Reproducida, con autorización, de Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology*, 7a ed. Appleton & Lange, 1992.)

tivamente permeables al K^+ . Cuando estos canales se abren, el potencial de membrana se acerca al potencial de equilibrio de K^+ (E_K), lo cual conduce a hiperpolarización.

EFFECTOS DE LA MIELINIZACIÓN

La mielina está presente alrededor de algunos axones dentro del sistema nervioso periférico (SNP) (donde la producen las células de Schwann) y dentro del sistema nervioso central (SNC) (donde la producen los oligodendrocitos). La mielinización tiene profundos efectos sobre la conducción de los potenciales de acción a lo largo del axón.

Los **axones no mielinizados**, en el SNP y SNC de los mamíferos, generalmente tienen un diámetro más pequeño (menos de $1 \mu\text{m}$ en el SNP y menos de $0.2 \mu\text{m}$ en el SNC). Los potenciales de acción viajan de manera continua a lo largo de estos axones debido a una distribución relativamente uniforme de canales de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje. A medida que el potencial de acción invade una región determinada del axón, despolariza la región que tiene enfrente, de modo que el impulso se arrastra en forma lenta y continua a lo largo de la extensión total del axón (figura 3-5). En los axones no mielinizados, la activación de canales de Na^+ explica la fase de despolarización del potencial de acción y la activación de los canales de K^+ produce la repolarización.

En contraste, los **axones mielinizados** están cubiertos por vainas de mielina. La mielina tiene una elevada resistencia eléctrica y baja capacitancia, lo cual permite que actúe como aislante. La vaina de mielina no es continua en toda la extensión del axón. Por el contrario, se interrumpe periódicamente por pequeñas hendiduras (de cerca de $1 \mu\text{m}$ de longitud) denominadas **nódulos de Ranvier**, donde el axón está expuesto. En las fibras

mielinizadas de los mamíferos, los canales de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje no están distribuidos de modo uniforme. Los canales de Na^+ están densamente agrupados (alrededor de $1000/\mu\text{m}^2$) en la membrana del axón en el nódulo de Ranvier, pero son escasos en la membrana axonal entre los nódulos, bajo la mielina. Por otro lado, los canales de K^+ tienden a estar localizados en la membrana axonal “internodal” y “paranodal”, es decir, la membrana del axón que está cubierta de mielina (figura 3-6).

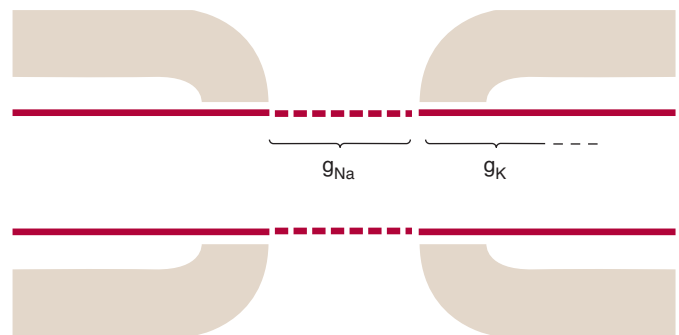


FIGURA 3-6 La distribución de los canales de Na^+ y K^+ en los axones mielinizados no es uniforme. Los canales de Na^+ (g_{Na}) están densamente agrupados en la membrana axonal correspondiente al nódulo de Ranvier, donde están disponibles para producir la despolarización necesaria para el potencial de acción. Por otro lado, los canales de K^+ (g_{K}) se localizan principalmente en la membrana axonal internodal bajo la mielina, de modo que están cubiertos. (Reproducida, con autorización, de Waxman SG: *Membranes, myelin and the pathophysiology of multiple sclerosis*, *N Engl J Med* jun 24;306(25):1529-33, 1982.)

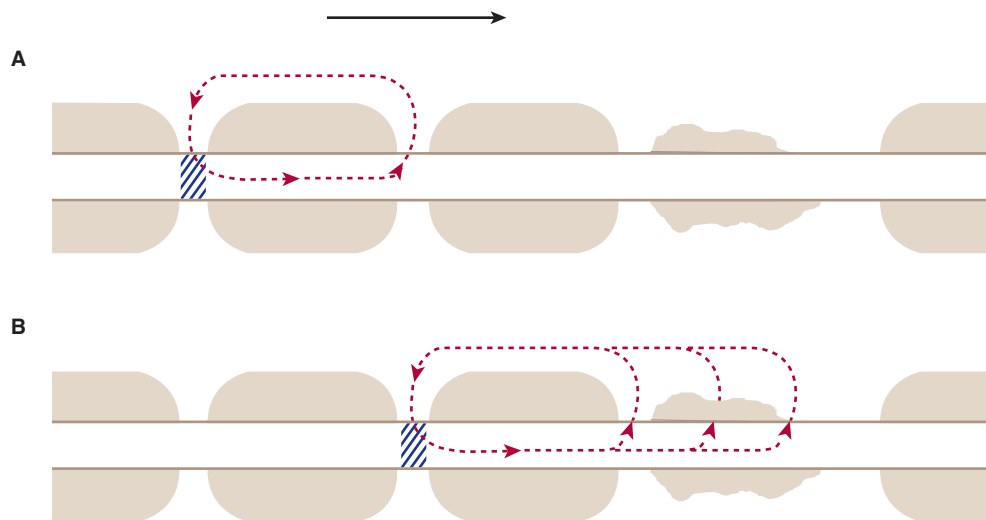


FIGURA 3-7 **A:** Conducción saltatoria en el axón mielinizado. La mielina funciona como un aislante debido a su alta resistencia y baja capacitancia. De este modo, cuando el potencial de acción (**flecha discontinua**) está en un determinado nódulo de Ranvier, la mayor parte de la corriente eléctrica se desvía al siguiente nódulo (siguiendo la vía mostrada por la **flecha continua**). La conducción del potencial de acción prosigue de manera discontinua, saltando de un nódulo a otro, con una elevada velocidad de conducción. **B:** En los axones desmielinizados hay una pérdida de corriente a través de la mielina dañada. Como resultado, se requiere más tiempo para alcanzar el umbral y se reduce la velocidad de conducción o no se alcanza el umbral, y el potencial de acción no puede propagarse. (Reproducida, con autorización, de Waxman SG: Membranes, myelin and the pathophysiology of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1982;306:1529.)

Debido a que el flujo de corriente a través del aislamiento de mielina es muy pequeño e insignificante en términos fisiológicos, el potencial de acción en los axones mielinizados salta de un nódulo a otro en un modo de conducción que se ha denominado **saltatorio** (figura 3-7). Existen varias consecuencias importantes de este modo saltatorio de conducción en las fibras mielinizadas. Primero, el requerimiento de energía para la conducción del impulso es menor en las fibras mielinizadas; por ende, el costo metabólico es menor. Segundo, la mielinización produce un **aumento en la velocidad de conducción**. La figura 3-8 muestra la velocidad de conducción en función del diámetro de los axones no mielinizados y mielinizados. Para los axones no mielinizados, la velocidad de conducción es proporcional al (diámetro)^{1/2}. En contraste, la velocidad de conducción en los axones mielinizados aumenta linealmente con el diámetro. Un axón mielinizado puede conducir impulsos a una velocidad mucho más alta que un axón no mielinizado del mismo tamaño. Para conducir con la misma velocidad que una fibra mielinizada de 10 μm , un axón no mielinizado necesitaría un diámetro de más de 100 μm . Al aumentar la velocidad de conducción, la mielinización reduce el tiempo que requiere el impulso para viajar de una región a otra, con lo cual se disminuye el tiempo necesario para las actividades reflejas y se permite que el cerebro opere como una computadora de alta velocidad.

CONDUCCIÓN DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN

Tipos de fibras

Las fibras nerviosas se han dividido en tres tipos según su diámetro, velocidades de conducción y características fisiológicas (cuadro 3-2). Las **fibras A** son grandes y mielinizadas, conducen

con rapidez y transmiten diversos impulsos motores y sensoriales. Son más susceptibles a las lesiones por presión mecánica y falta de oxígeno. Las **fibras B** son axones mielinizados más pequeños que conducen el impulso con menos rapidez que las fibras A. Estas fibras cumplen funciones autónomas. Las **fibras C** son las más pequeñas y no mielinizadas; conducen los impulsos con la mayor lentitud y tienen funciones autónomas y de conducción del dolor. Una clasificación alternativa, que se emplea para describir a los axones sensoriales en los nervios periféricos, se muestra en el cuadro 3-3.

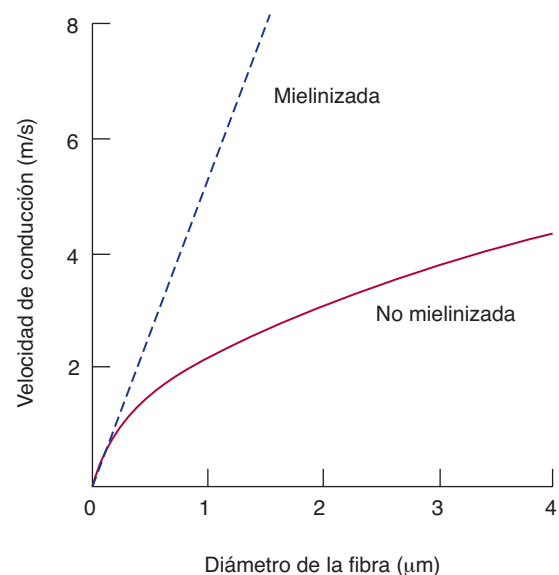


FIGURA 3-8 Relación entre la velocidad de conducción y el diámetro de los axones mielinizados y desmielinizados. Los axones mielinizados conducen con más rapidez que los no mielinizados del mismo tamaño.

CORRELACIONES CLÍNICAS

A. Neuropatía

En las neuropatías periféricas —enfermedades que afectan los nervios periféricos— es posible que la velocidad de conducción de los nervios motores se reduzca, con frecuencia a menos de 40 m/s. También puede ocurrir bloqueo de la conducción, donde los impulsos no pueden propagarse más allá de un punto de lesión axonal. La reducción en la velocidad de conducción puede medirse en términos de aumento en el tiempo de conducción entre la estimulación nerviosa y la contracción del músculo y en función de la mayor duración del potencial de acción del músculo. La reducción en la velocidad de conducción ocurre en neuropatías donde hay desmielinización, como el **síndrome de Guillain-Barré**, y en algunas neuropatías crónicas o heredo-familiares.

B. Desmielinización

La desmielinización, o daño a la vaina de mielina, se observa en varias enfermedades neurológicas. La más común es la **esclerosis múltiple**, en la que la mielina dentro del cerebro y médula espinal se daña como consecuencia de mecanismos inmunitarios anormales. Como resultado de la pérdida en el aislamiento de mielina y la exposición de la membrana axonal internodal, que contiene una baja densidad de canales de Na^+ , la conducción del potencial de acción es más lenta o se bloquea en los axones desmielinizados (figura 3-7). El Ejemplo clínico 3-1 describe a un paciente con esclerosis múltiple.

SINAPSIS

Las sinapsis son uniones entre neuronas que les permiten comunicarse entre sí. Algunas sinapsis son **excitatorias** (aumentan la probabilidad de que la neurona postsináptica emita una descarga), en tanto que otras son **inhibitorias** (reducen la probabilidad de descarga de la neurona postsináptica).

En el sentido más general, existen dos clases anatómicas amplias de sinapsis (cuadro 3-4). Las sinapsis **eléctricas** (o **electrotónicas**) se caracterizan por **uniones de hendidura (nexo, conexión comunicante)**, que son estructuras especializadas en las que las membranas presináptica y postsináptica están en estrecha aposición. Las uniones de hendidura actúan como vías de conducción, de modo que la corriente eléctrica pueda fluir de manera directa del axón presináptico a la neurona postsináptica. La transmisión en las sinapsis eléctricas no implica neurotransmisores. El retardo sináptico es más corto en las sinapsis eléctricas que en las químicas. En tanto que las sinapsis eléctricas ocurren comúnmente en el SNC de especies no mamíferas, suceden sólo rara vez en el SNC de los mamíferos.

La segunda clase amplia de sinapsis, que explica la mayoría abrumadora de sinapsis en el cerebro y médula espinal de los mamíferos, es la **sinapsis química**. En este tipo, una hendidura evidente (aproximadamente 30 nm de amplitud) representa una extensión del espacio extracelular, separando a las membranas presináptica y postsináptica. Los componentes presináptico y postsináptico en las sinapsis químicas se comunican por medio

EJEMPLO CLÍNICO 3-1

C. B., una enfermera de urgencias, había estado bien hasta que, a los 23 años de edad, se percató de visión borrosa en su ojo izquierdo. Veinticuatro horas después su visión se había reducido y, al día siguiente, estaba totalmente ciega del ojo izquierdo. Un neurólogo encontró datos normales en el examen neurológico. Una resonancia magnética demostró diversas áreas de desmielinización en la sustancia blanca subcortical de ambos hemisferios cerebrales. A pesar de la persistencia de estas anomalías, C. B. recuperó completamente la vista en cuatro semanas.

Un año después, C. B. presentó debilidad en las piernas, asociada con hormigueo en el pie derecho. Su médico le dijo que probablemente tenía esclerosis múltiple. La paciente se recuperó tres semanas después con un poco de debilidad leve residual.

Después de un intervalo de dos años sin aparición de síntomas, C. B. notó el inicio de visión doble y un temblor que empeoraba al tratar de realizar acciones voluntarias (“temblor de intención”). Al examinarla, el neurólogo encontró signos que sugerían desmielinización del tronco encefálico y cerebelo. De nuevo la paciente se recuperó, con leves síntomas residuales.

La historia de C. B. es típica de pacientes con la forma de esclerosis múltiple con recaídas y remisiones. Este trastorno, que ocurre en jóvenes adultos (20-50 años de edad), se debe a destrucción inflamatoria de las vainas de mielina dentro del SNC. Esta desmielinización sucede en lesiones bien definidas (placas) que están diseminadas en espacio y tiempo (por ello el término de “esclerosis múltiple”). Si acaso llega a ocurrir, la remielinización dentro del núcleo de las placas de desmielinización sucede lentamente.

El curso con recaídas y remisiones que ejemplifica C. B. presenta un interesante ejemplo de la **recuperación funcional** en un trastorno neurológico. ¿Cómo ocurre la recuperación? Estudios recientes han demostrado la plasticidad molecular de la membrana axonal desmielinizada, que desarrolla mayores números de canales de Na^+ en regiones que antes estaban cubiertas por la vaina de mielina. Esto permite que los impulsos se propaguen de manera continua y lenta (similar a la de los axones no mielinizados) a lo largo de las regiones desmielinizadas de algunos axones. Los impulsos conducidos lentamente transmiten información suficiente como para permitir la recuperación clínica de algunas funciones, como la visión, aunque los axones sigan estando desmielinizados.

de moléculas de **neurotransmisor**; en el cuadro 3-5 se listan algunos transmisores comunes que consisten en moléculas relativamente pequeñas, junto con sus principales áreas de concentración en el sistema nervioso. Como resultado de la despolarización de la terminal presináptica por los potenciales de acción, se liberan moléculas neurotransmisoras de la terminación presináptica, las cuales se difunden a través de la hendidura sináptica y se enlazan con los **receptores** postsinápticos. Estos receptores se asocian con y activan la abertura (o, en algunos casos, el cierre) de los **canales iónicos regulados por ligandos**. La abertura (o cierre) de estos canales produce los potenciales post-

CUADRO 3-2 Tipos de fibras nerviosas en los mamíferos.

Tipo de fibra	Función	Diámetro de la fibra (mm)	Velocidad de conducción (m/s)	Duración de la espiga (ms)	Periodo refractario absoluto (ms)
A α	Propriocepción; motora somática	12–20	70–120		
β	Tacto, presión	5–12	30–70	0.4–0.5	0.4–1
γ	Motora para los husos musculares	3–6	15–30		
δ	Dolor, temperatura, tacto	2–5	12–30		
B	Autónoma preganglionar	<3	3–15	1.2	1.2
C raíz dorsal	Dolor, respuestas reflejas	0.4–1.2	0.5–2	2	2
simpática	Simpática posganglionar	0.3–1.3	0.7–2.3	2	2

Reproducido, con autorización, de Ganong WF: Review of Medical Physiology, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005.

sinápticos. La neurona integra estas despolarizaciones e hiperpolarizaciones y determina si habrá o no una descarga (véase la sección Acciones sinápticas excitatorias e inhibitorias).

El neurotransmisor en las terminales presinápticas está contenido dentro de las **vesículas presinápticas** ligadas a la membrana. La liberación de neurotransmisores ocurre cuando las vesículas presinápticas se fusionan con la membrana presináptica, permitiendo la liberación de su contenido por **exocitosis**. La liberación del transmisor vesicular se activa por un influjo de Ca^{2+} dentro de la terminal presináptica, hecho mediado por la activación de los canales presinápticos de Ca^{2+} a causa de la llegada del potencial de acción. Como resultado del aumento en Ca^{2+} inducido por la actividad en la terminal presináptica, se presenta fosforilación de proteínas llamadas **sinapsinas**, que parecen producir un entrecruzamiento de las vesículas con el citoesqueleto, previniendo con ello su movimiento. Esta acción permite la fusión de las vesículas con la membrana presináptica, lo cual produce una rápida liberación del neurotransmisor. El proceso de liberación y difusión a través de la hendidura sináptica explica la **demora sináptica** de 0.5 a 1.0 ms en las sinapsis químicas; la figura 3-9 muestra dicha secuencia como un diagrama en la unión neuromuscular, una sinapsis prototípica.

CUADRO 3-3 Clasificación numérica empleada a veces para las neuronas sensoriales.

Número	Origen	Tipo de fibra
I a	Huso muscular, terminación anuloespiral	A α
b	Órgano tendinoso de Golgi	A α
II	Huso muscular; terminación en ramillete; tacto, presión	A β
III	Receptores de dolor y temperatura; algunos receptores del tacto	A δ
IV	Receptores de dolor y otros	C

Reproducido, con autorización, de Ganong WF: Review of Medical Physiology, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005.

TRANSMISIÓN SINÁPTICA

Directamente relacionada (rápida)

Las moléculas de transmisor llevan información de la neurona presináptica a la neurona postsináptica, ligándose a la membrana de esta última en uno o dos tipos de receptor postsináptico. El primer tipo se encuentra de manera exclusiva en el sistema nervioso y está *relacionado directamente* con un canal iónico (**regulado por ligandos**). Al unirse con el receptor postsináptico, la molécula transmisora actúa en forma directa sobre el canal iónico postsináptico. Lo que es más, la molécula se elimina con rapidez. Este modo de transmisión sináptica sólo requiere unos cuantos milisegundos y concluye velozmente; por ende, se denomina “rápida”. Dependiendo del tipo de canal iónico, abierto o cerrado, la transmisión sináptica rápida puede ser excitatoria o inhibitoria (cuadro 3-4).

CUADRO 3-4 Modos de transmisión sináptica.

Química	Acoplada directamente (rápida)	Excitatoria
		Inhibitoria
Eléctrica (rara en mamíferos)	Mediada por segundos mensajeros (lenta)	Excitatoria
		Inhibitoria
		Generalmente excitatoria

CUADRO 3-5 Áreas de concentración de neurotransmisores comunes.

Neurotransmisor	Áreas de concentración
Acetilcolina (ACh)	Unión neuromuscular, ganglios autónomos, neuronas parasimpáticas, núcleos motores de los nervios craneales, núcleo caudado y putamen, núcleo basal de Meynert, partes del sistema límbico
Norepinefrina (NE)	Sistema nervioso simpático, locus ceruleus, tegmento lateral
Dopamina (DA)	Hipotálamo, sistema nigroestriado mesencefálico
Serotonina (5-HT)	Neuronas parasimpáticas en intestino, glándula pineal, núcleo magno del rafe de la protuberancia anular
Ácido gamma-aminobutírico (GABA)	Cerebelo, hipocampo, corteza cerebral, sistema nigroestriado
Glicina	Médula espinal
Ácido glutámico	Médula espinal, tronco encefálico, cerebelo, hipocampo, corteza cerebral

Mediada por segundos mensajeros (lenta)

Un segundo modo de transmisión química sináptica, que se relaciona en forma estrecha con la comunicación endocrina en las células no neurales, utiliza receptores que no se enlazan en forma directa con los canales iónicos; estos receptores abren o cierran canales iónicos o cambian los niveles de segundos mensajeros intracelulares por medio de la activación de **proteínas G** y la producción de **segundos mensajeros**. Cuando el transmisor se liga al receptor, éste interactúa con la molécula de proteína G, enlaza trifosfato de guanosina (GTP), y que se activa. La activación de la proteína G conduce a producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), diacilglicerol (**DAG**) o trifosfato de inositol (**IP₃**). El AMP cíclico, DAG e IP₃ participan en la fosforilación de los canales iónicos, con lo cual se abren los canales que están cerrados durante el potencial de reposo o viceversa: se cierran los canales abiertos durante el potencial de reposo. La cascada de sucesos moleculares, que conducen del enlace del transmisor en estos receptores a la abertura o cierre de los canales, toma de cientos de milisegundos a segundos, y los efectos en los canales son relativamente duraderos (segundos a minutos). En consecuencia, este modo de transmisión sináptica se ha denominado “lento”. Se han identificado receptores acoplados con proteína G para un amplio rango de neurotransmisores, incluyendo dopamina, acetilcolina (**receptor muscarínico de ACh**) y neuropeptidos (cuadros 3-6 y 3-7).

En contraste con la transmisión sináptica rápida, que es sumamente dirigida y actúa sólo en el elemento postsináptico, la transmisión relacionada con segundos mensajeros es más lenta y puede afectar a un amplio rango de neuronas postsinápticas. Así, este modo de transmisión sináptica cumple con una importante función **moduladora**.

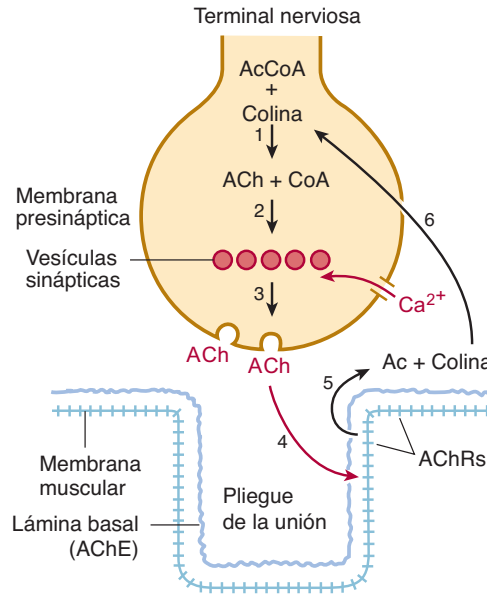


FIGURA 3-9 Representación esquemática de algunos de los eventos implicados en la síntesis, liberación y acción de un neurotransmisor en una sinapsis prototípica, la unión neuromuscular.

La acetilcolina (ACh) es el transmisor en esta sinapsis. Se muestra parte de la terminal nerviosa, colocada en estrecha yuxtaposición con la placa terminal del músculo. La síntesis de ACh ocurre en forma local, en la terminal presináptica, a partir de la acetil coenzima A (CoA) y colina (1). Después, la ACh se incorpora dentro de las vesículas sinápticas ligadas a la membrana (2). La liberación de ACh ocurre por exocitosis, que implica la fusión de las vesículas con la membrana presináptica (3). Este proceso se activa por el influjo de Ca²⁺ que ocurre en respuesta a la propagación del potencial de acción dentro de los axones presinápticos. Los contenidos de aproximadamente 200 vesículas sinápticas se liberan dentro de la hendidura sináptica en respuesta a un solo potencial de acción. La liberación de ACh se difunde con rapidez a través de la hendidura sináptica (4) y se liga a los receptores postsinápticos de ACh (5), donde inicia un cambio de conformación que conduce a un influjo de iones de Na⁺, que despolariza la membrana. Cuando el canal se cierra, la ACh se disocia y es hidrolizada por la acetilcolinesterasa (6). (Reproducida, con autorización, de Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW: *Harper's Biochemistry*, 24ª ed. Appleton & Lange, 1996.)

ACCIONES SINÁPTICAS EXCITATORIAS E INHIBITORIAS

Los **potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE)** se producen por el enlace de las moléculas de neurotransmisor con los receptores y dan por resultado la abertura (p. ej., canales de Na⁺ o Ca²⁺) o el cierre de canales (p. ej., canales de K⁺), con lo cual se produce **despolarización**. En general, las sinapsis excitatorias tienden a ser axodendríticas. En contraste, los **potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI)** son producto de un aumento localizado en la permeabilidad de membrana para Cl⁻ o K⁺. Esto tiende a causar **hiperpolarización** y más comúnmente ocurre en sinapsis **axosomáticas**, donde se denomina **inhibición postsináptica** (figura 3-10).

El procesamiento de información en las neuronas implica la **integración** de entradas sinápticas de muchas otras neuronas. Si ocurren con la suficiente cercanía en tiempo, los PPSE (despolarizaciones) y PPSI (hiperpolarizaciones) tienden a sumarse unos

CUADRO 3-6 Neurotransmisores comunes y sus acciones.

Transmisor	Receptor	Segundo mensajero*	Efecto sobre los canales	Acción
Acetilcolina (ACh)	N	—	Abre Na ⁺ y otros canales iónicos pequeños	Excitatoria
	M	cAMP o IP ₃ , DAG	Abre o cierra canales de Ca ²⁺	Excitatoria o inhibitoria
Glutamato	NMDA	—	Abre canales, lo cual permite el flujo de Ca ²⁺ si la membrana está despolarizada	Percibe la actividad simultánea de dos entradas sinápticas. Puede activar cambios (potenciación a largo plazo: PLP)
	Cainato	—	Abre canales de Na ⁺	Excitatoria
	AMPA Metabotrópico	— IP ₃ , DAG	Abre canales de Na ⁺ —	Excitatoria Excitatoria eleva Ca ²⁺ intracelular
Dopamina	D ₁	cAMP	Abre canales de K ⁺ , cierra Ca ²⁺	Inhibitoria
	D ₂	cAMP	Abre canales de K ⁺ , cierra Ca ²⁺	Inhibitoria
Ácido gamma-aminobutírico (GABA)	GABA _A	—	Abre canales de Cl ⁻	Inhibitoria (postsináptica)
	GABA _B	IP ₃ , DAG	Cierra canales de Ca ²⁺ , abre canales de K ⁺	Inhibitoria (presináptica)
Glicina	—	—	Abre canales de Cl ⁻	Inhibitoria

*Los receptores directamente enlazados no utilizan segundos mensajeros.

Datos de Ganong WF, Review of Medical Physiology, 22ª ed. McGraw-Hill, 2005.

con otros. A medida que la neurona integra la información sináptica entrante, pondera las señales excitatorias e inhibitorias. Dependiendo de si se llega o no al umbral en la zona de inicio del impulso (por lo común el segmento inicial del axón), se genera o no un potencial de acción. Si se inicia el potencial de acción, éste se propaga por el axón hasta impactar, a través de sus sinapsis, en incluso otras neuronas. La **tasa y patrón** de los potenciales de acción transmiten información.

PLASTICIDAD SINÁPTICA Y POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO

Una de las propiedades únicas del sistema nervioso es que puede *aprender* y almacenar información en forma de recuerdos. Durante largo tiempo se ha sospechado que la memoria tiene su base en el fortalecimiento de conexiones sinápticas particulares. En los últimos años se han hecho grandes progresos en la comprensión de la plasticidad sináptica. La **potenciación a largo plazo**, caracterizada por el aumento de la transmisión en las sinapsis que siguen a la estimulación de alta frecuencia, se observó inicialmente en las sinapsis del hipocampo (una parte del cerebro que representa un importante papel en la memoria) y puede tener una función importante en el aprendizaje asociativo. La potenciación a largo plazo depende de la presencia de receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) en la membrana postsináptica. Estos receptores especializados de glutamato abren los canales postsinápticos de Ca²⁺ en respuesta a la unión del transmisor glutamato, pero sólo si la membrana postsináptica está despolarizada. La despolarización en el elemento postsináptico requiere la activación de otras sinapsis, y los canales de Ca²⁺ enlazados

con el receptor de NMDA se abren sólo cuando se activan ambos conjuntos de sinapsis. Así, estas sinapsis perciben el “apareamiento” de dos entradas sinápticas de una manera análoga al condicionamiento de estímulos conductuales. Trabajos recientes sugieren que, como resultado de un aumento en el Ca²⁺ admitido dentro de las células postsinápticas a través de este mecanismo, las proteínas cinasas se activan y, a través de acciones que todavía no se entienden por completo, alteran la sinapsis de un modo que la fortalece. Estos cambios estructurales, activados por patrones específicos de actividad sináptica, pueden dar una base para la memoria.

La producción de segundos mensajeros por la actividad sináptica también representa un papel en la **regulación de la expresión génica** en la célula postsináptica. De este modo, los segundos mensajeros pueden activar enzimas que modifican **proteínas preexistentes** o inducen la expresión de **nuevas proteínas**. Esta activación proporciona un mecanismo a través del cual la activación sináptica de la célula puede inducir cambios a largo plazo en dicha célula. Este es un ejemplo de **plasticidad** dentro del sistema nervioso. Estos cambios en la síntesis de proteínas en la célula postsináptica quizá participen en el aprendizaje y la memoria y probablemente sean importantes en el desarrollo del sistema nervioso.

INHIBICIÓN PRESINÁPTICA

La **inhibición presináptica** proporciona un mecanismo para controlar la eficacia de la transmisión en sinapsis individuales. Está mediada por las **sinapsis axoaxonales** (figura 3-10). La unión de los neurotransmisores con los receptores que median

CUADRO 3-7 Neuropéptidos en los mamíferos.

<p>Hormonas liberadoras hipotalámicas</p> <p>Hormona liberadora de tirotropina (TRH) Hormona liberadora de gonadotropina Somatostatina Factor liberador de corticotropina (CRF) Hormona liberadora de hormona del crecimiento Hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)</p>
<p>Péptidos hipofisarios</p> <p>Corticotropina (ACTH) Hormona del crecimiento (GH), somatotropina Lipotropina Hormona estimulante de los melanocitos alfa (MSH alfa) Prolactina Hormona luteinizante Tirotrópina</p>
<p>Hormonas neurohipofisarias</p> <p>Vasopresina Oxitocina Neurofisinas</p>
<p>Hormonas circulantes</p> <p>Angiotensina Calcitonina Glucagon Insulina</p>
<p>Péptidos intestino-cerebro</p> <p>Péptido intestinal vasoactivo Colecistocinina (CCK) Gastrina Motilina Polipéptido pancreático Secretina Sustancia P Bombesina Neurotensina</p>
<p>Péptidos opioides</p> <p>Dinorfina Beta-endorfina Metencefalina Leu-encefalina Kiotorfina</p>
<p>Otros</p> <p>Bradicinina Carnosina Neuropeptido Y Proctolina Sustancia K Factor de crecimiento epidérmico (EGF)</p>

la inhibición presináptica conduce a una reducción en la cantidad de neurotransmisor que secreta el axón postsináptico. Esta reducción es producida ya sea por un descenso en la magnitud del potencial de acción en la terminal presináptica como resultado de la activación de canales de K^+ o Cl^- o por la reducción en la abertura de los canales de Ca^{2+} en la terminal presináptica, con lo cual disminuye la cantidad de transmisor liberado. De este modo, la inhibición presináptica proporciona un mecanismo a través del cual se puede reducir el “aumento” en una entrada sináptica particular a una neurona sin disminuir la eficacia de otras sinapsis que inciden en esa neurona.

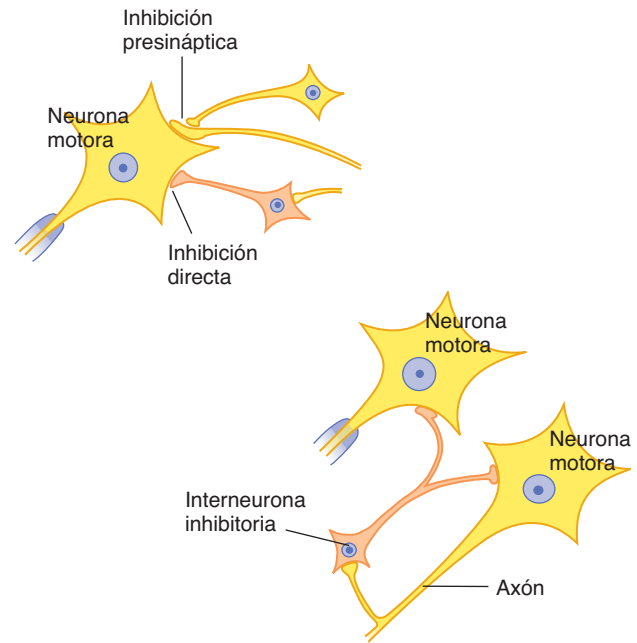


FIGURA 3-10 Superior: Ilustración esquemática de dos tipos de inhibición en la médula espinal. En la inhibición directa (también llamada inhibición postsináptica), un mediador químico liberado de una neurona inhibitoria causa hiperpolarización (potencial postsináptico inhibitorio) de una neurona motora. En la inhibición presináptica, un segundo mediador químico liberado en la terminal (axón) de una neurona excitatoria causa una reducción en la magnitud del potencial excitatorio postsináptico. **Inferior:** Diagrama de un sistema inhibitorio específico en el que participa una interneurona inhibitoria (célula de Renshaw).

UNIÓN NEUROMUSCULAR Y POTENCIAL DE LA PLACA TERMINAL

Los axones de las neuronas motora inferiores se proyectan a través de los nervios periféricos hasta las células musculares. Estos axones motora terminan en una parte especializada de la membrana muscular denominada **placa terminal motora**, que representa la especialización localizada del sarcolema, la membrana que rodea la fibra muscular estriada (figura 3-11). El impulso nervioso se transmite al músculo a través de la **sinapsis neuromuscular** (también llamada **unión neuromuscular**). El potencial de la placa terminal es el potencial despolarizante prolongado que ocurre en la placa terminal en respuesta a la actividad del potencial de acción en el axón motor. Se localiza en la unión mioneural. El transmisor en la sinapsis neuromuscular es la ACh. Pequeñas cantidades de ACh se liberan en forma aleatoria de la membrana de la célula nerviosa en reposo; cada liberación produce una despolarización mínima, un diminuto potencial de la placa terminal, con una amplitud cercana a 0.5 mV. Estos potenciales de placa terminal en miniatura, también llamados **cuantos**, reflejan la descarga aleatoria de ACh de vesículas sinápticas individuales. Sin embargo, cada vez que un impulso nervioso llega a la unión mioneural, se libera una cantidad sustancialmente mayor de transmisor como resultado de la descarga sincrónica de ACh de muchas vesículas sinápticas. Esto causa un potencial de placa terminal complejo que supera el nivel de descarga de la fibra muscular.

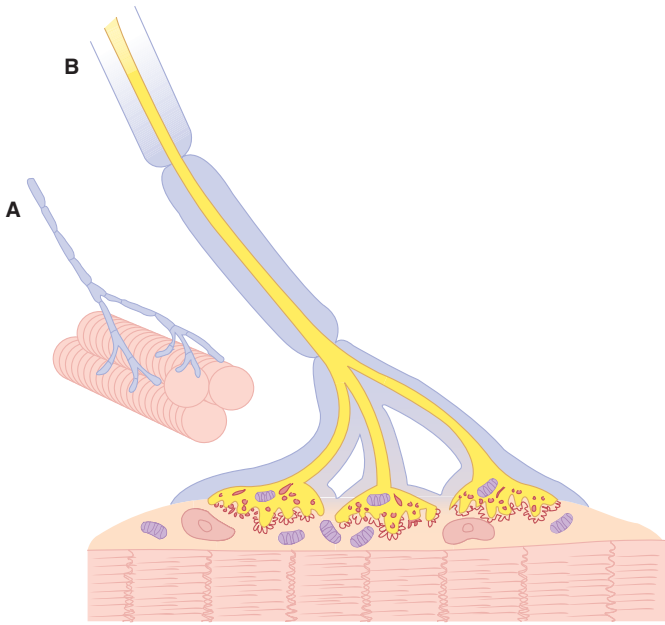


FIGURA 3-11 Ilustraciones esquemáticas de una unión mioneuronal. **A:** Fibras motoras que inervan varias fibras musculares. **B:** Corte transversal como se observa en una micrografía de electrones.

NEUROTRANSMISORES

Un gran número de moléculas actúa como neurotransmisores en las sinapsis químicas. Estos neurotransmisores están presentes en la terminal sináptica, y su acción se puede bloquear por medio de agentes farmacológicos. Algunos nervios presinápticos pueden liberar más de un transmisor y es probable que las diferencias en la frecuencia de estimulación nerviosa controlen cuál transmisor se libera. Algunos transmisores comunes se listan en el cuadro 3-5.

Ciertas neuronas del SNC también acumulan péptidos. Algunos de estos péptidos actúan en gran medida como transmisores convencionales y otros parecen ser hormonas. A continuación se analizan algunos neurotransmisores relativamente bien conocidos y sus distribuciones.

Acetilcolina

La ACh se sintetiza a partir de la colina acetiltransferasa y, después de ser liberada en la hendidura sináptica, se descompone por acción de la acetilcolinesterasa (AChasa). Estas enzimas se sintetizan en el cuerpo de la célula neuronal y son enviadas por transporte axonal hasta la terminal presináptica; la síntesis de ACh ocurre en la terminal presináptica.

La ACh actúa como transmisor en una diversidad de sitios en el SNP y el SNC; por ejemplo, la ACh es responsable de la transmisión excitatoria en la unión neuromuscular (receptores nicotínicos de ACh, tipo N). También es el transmisor en los ganglios autónomos y se libera de las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas. Las neuronas posganglionares parasimpáticas, al igual que un tipo particular de axón posganglionar simpático (es decir, las fibras que inervan las glándulas sudoríparas), utilizan ACh como su transmisor (receptores muscarínicos, tipo M).

Dentro del SNC, varios grupos bien definidos de neuronas utilizan ACh como transmisor. Estos grupos incluyen a las neuronas que se proyectan ampliamente del **núcleo prosencefálico basal de Meynert** a la corteza cerebral y del **núcleo septal** al hipocampo. Las neuronas colinérgicas, localizadas en el techo del tronco encefálico, proyectan al hipotálamo y tálamo, donde utilizan acetilcolina como transmisor.

Recientemente se ha enfocado un interés considerable en el papel de las neuronas colinérgicas del SNC en las enfermedades neurodegenerativas. En la enfermedad de Alzheimer, se presenta degeneración de estas neuronas en el núcleo basal y se pierden sus terminales colinérgicas en la corteza.

Glutamato

El aminoácido glutamato se ha identificado como uno de los principales transmisores excitatorios en el cerebro y médula espinal de los mamíferos. Se han identificado cuatro tipos de receptores postsinápticos de glutamato. Tres de ellos son **ionotrópicos** y están relacionados con canales iónicos. Estos receptores han recibido el nombre de fármacos que se fijan específicamente a ellos. Los tipos de receptor de glutamato llamados **cainato** y **AMPA** están enlazados con los canales de Na^+ y cuando el glutamato se liga con estos receptores, producen PPSE. El receptor de **NMDA** se relaciona con un canal que es permeable tanto a Ca^{2+} como a Na^+ . No obstante, el canal activado por NMDA está bloqueado (de modo que no puede ocurrir el influjo de estos iones) a menos que la membrana postsináptica se despolarice. De este modo, las sinapsis del tipo NMDA median el influjo del Ca^{2+} , pero sólo cuando la actividad en estas sinapsis se aparea con excitación por medio de otras entradas sinápticas que despolarizan la neurona postsináptica. El influjo del Ca^{2+} mediado por estas sinapsis puede conducir a cambios estructurales que fortalecen la sinapsis. Las sinapsis de glutamato del tipo NMDA parecen estar diseñadas para detectar la actividad coincidente en dos vías neurales diferentes y, en respuesta al apareamiento de tal actividad, alteran la fortaleza de la conexión sináptica. Se ha propuesto la hipótesis de que esta alteración podría dar una base para entender la memoria.

También se ha identificado un tipo **metabotrópico** de receptor de glutamato. Cuando el transmisor glutamato se fija en este receptor, se liberan los segundos mensajeros IP_3 y DAG. Esta liberación puede conducir al aumento en los niveles de Ca^{2+} intracelular, que puede activar una variedad de enzimas que alteran el funcionamiento y estructura neuronales.

Se ha sugerido que la activación excesiva de las sinapsis glutamatérgicas puede conducir a influjos muy grandes de Ca^{2+} en las neuronas, lo cual puede provocar muerte neuronal. Debido a que el glutamato es un transmisor excitatorio, la liberación excesiva de esta sustancia puede conducir a excitación adicional de los circuitos neuronales mediante retroalimentación positiva, lo que provoca una avalancha dañina de despolarización e influjo de calcio dentro de las neuronas. Este mecanismo **excitotóxico** de daño neuronal puede ser importante en los trastornos neurológicos agudos, como el accidente cerebrovascular y el traumatismo al SNC y, posiblemente, en algunas enfermedades crónico-neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer.

CORRELACIONES CLÍNICAS

A. Miastenia grave y el síndrome miasténico

La miastenia grave es un trastorno autoinmunitario en el que se producen anticuerpos contra el receptor de ACh (es decir, el receptor postsináptico en la unión neuromuscular). Como resultado, se reduce la capacidad de respuesta del músculo a la actividad en los nervios motores y a la activación sináptica. Es clásico que los pacientes se quejen de fatiga y debilidad que atañe a los músculos de los miembros y, en algunos pacientes, a los músculos bulbares como aquellos que controlan los movimientos oculares y la deglución. Ante estimulación eléctrica repetitiva, los músculos comprometidos muestran fatiga de manera rápida y, finalmente, no responden en absoluto; en general la excitabilidad regresa después de un periodo de descanso.

En contraste, el **síndrome miasténico** (también llamado **síndrome de Lambert-Eaton**) es un trastorno que afecta al componente presináptico en la unión neuromuscular. El síndrome miasténico es un trastorno paraneoplásico y a menudo ocurre en el contexto de neoplasias sistémicas, en especial aquellas que comprometen al pulmón y la mama. Los anticuerpos dirigidos contra los canales de Ca^{2+} localizados en las terminales presinápticas de la unión neuromuscular interfieren con la liberación del transmisor, lo cual causa debilidad.

B. Miotonía

En esta clase de trastornos, los músculos afectados muestran una respuesta prolongada a un solo estímulo. Algunos de estos trastornos implican una anomalía en los canales de Na^+ sensibles al voltaje, los cuales no se cierran después del potencial de acción. Como resultado, es posible que ocurra la contracción inapropiada y sostenida del músculo.

Catecolaminas

Las catecolaminas **norepinefrina** (noradrenalina), **epinefrina** (adrenalina) y **dopamina** se forman por hidroxilación y descarboxilación del aminoácido esencial fenilalanina. La feniletanolamina *N*-metiltransferasa, que es la enzima responsable de convertir la norepinefrina en epinefrina, se encuentra en altas concentraciones principalmente en la médula suprarrenal. La epinefrina se encuentra sólo en unos cuantos sitios del SNC.

La dopamina se sintetiza a partir del aminoácido tirosina, por medio de la molécula intermedia dihidroxifenilalanina (DOPA), por acción de la tirosina hidroxilasa y la DOPA descarboxilasa. A su vez, la norepinefrina se produce a través de hidroxilación de dopamina. La dopamina, como la norepinefrina, se inactiva por medio de la monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT).

Dopamina

En general, las neuronas dopaminérgicas tienen un efecto inhibitorio. Las neuronas productoras de dopamina se proyectan a partir de la **sustancia negra** hasta el núcleo caudado y el putamen (a través del **sistema nigroestriado**) y del **área tegmental ventral**

C A S O 1

Seis meses antes de la presentación, una mujer soltera de 35 años de edad comenzó a quejarse de que en ocasiones tenía visión doble al ver televisión. Con frecuencia este síntoma desaparecía después de descansar en cama. De manera subsiguiente comenzó a sentir que sus párpados tendían a cerrarse durante la lectura, pero después de una noche de descanso se sentía normal de nuevo. Su médico la canalizó a una clínica de especialidades.

Al llegar a la clínica, la mujer dijo que se sentía cansada con facilidad y que los músculos de su mandíbula se fatigaban al final de las comidas. No se encontraron déficit sensoriales. Se hizo un diagnóstico preliminar y se realizaron algunas pruebas para confirmarlo.

¿Cuál es el diagnóstico diferencial? ¿Qué procedimientos diagnósticos, si existen, serían útiles? ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

Los casos se discuten adicionalmente en el capítulo 25. Las preguntas y respuestas relacionadas con la sección I (capítulos 1 a 3) pueden encontrarse en el Apéndice D.

al sistema límbico y la corteza (a través de las proyecciones **mesolímbicas** y **mesocorticales**). En la **enfermedad de Parkinson** hay una degeneración de las neuronas dopaminérgicas y de la sustancia negra. De este modo, las proyecciones dopaminérgicas de la sustancia negra al núcleo caudado y putamen están dañadas y se altera la inhibición de las neuronas en estos núcleos. La proyección dopaminérgica del área tegmental ventral al sistema límbico y la corteza quizá esté comprometida en el caso de la esquizofrenia; los fármacos antipsicóticos como las fenotiazinas actúan como antagonistas de los receptores de dopamina y pueden reducir en forma temporal el comportamiento psicótico en algunos pacientes con esquizofrenia.

También se han encontrado neuronas que contienen dopamina en la **retina** y en el **sistema olfativo**. En estas áreas parecen mediar la inhibición que filtra la información sensorial entrante.

Norepinefrina

Las neuronas que contienen norepinefrina en el SNP se localizan en los **ganglios simpáticos** y tienen proyecciones a todas las neuronas posganglionares simpáticas, excepto aquellas que inervan las glándulas sudoríparas, las cuales están inervadas por axones que utilizan ACh como neurotransmisor. Los cuerpos celulares de las neuronas de norepinefrina en el SNC se localizan en dos áreas: el **locus ceruleus** y los **núcleos tegmentales laterales**. Aunque el locus ceruleus es un núcleo relativamente pequeño que contiene sólo varios cientos de neuronas, tiene amplias proyecciones dentro de la corteza, hipocampo, tálamo, mesencéfalo, cerebelo, protuberancia anular, bulbo raquídeo y médula espinal. Las proyecciones noradrenérgicas de estas células se ramifican de manera extensa y se distribuyen ampliamente.

Algunos de los axones se ramifican y proyectan tanto a la corteza cerebral como al cerebelo. Las neuronas noradrenérgicas en las áreas tegmentales laterales del tronco encefálico parecen tener una proyección complementaria, ya que proyectan axones a regiones del SNC que no están inervadas por el locus ceruleus.

Las proyecciones noradrenérgicas del locus ceruleus y del área tegmental lateral parecen representar un papel modulador en el ciclo de sueño-vigilia y en la activación cortical, y es posible que también regulen la sensibilidad de las neuronas sensoriales. Algunas evidencias sugieren que la actividad paroxística anormal en el locus ceruleus puede provocar crisis de angustia.

Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina) es una importante amina reguladora en el SNC. Las neuronas que contienen serotonina están presentes en los **núcleos del rafe** de la protuberancia anular y bulbo raquídeo. Estas células son parte de la **formación reticular** y tienen amplias proyecciones a la corteza y al hipocampo, ganglios basales, tálamo, cerebelo y médula espinal. Las neuronas de serotonina también pueden encontrarse en el tracto gastrointestinal de los mamíferos y esta amina se halla presente en las plaquetas.

La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido triptófano. Tiene efectos vasoconstrictores y presores. Algunos fármacos (p. ej., la reserpina) pueden actuar liberando la serotonina fijada dentro del cerebro. En pequeñas dosis, la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), un análogo estructural de la serotonina, es capaz de evocar síntomas mentales similares a los de la esquizofrenia. La acción vasoconstrictora del LSD se inhibe por medio de la serotonina.

Las neuronas que contienen serotonina, junto con las neuronas de norepinefrina, parecen tener una función importante en la determinación del nivel de activación. Por ejemplo, los niveles de descarga de las neuronas en el núcleo del rafe se correlacionan con el nivel del sueño y muestran un notable cese de la actividad durante el sueño de movimientos oculares rápidos. Las lesiones en las neuronas serotoninérgicas en los núcleos del rafe pueden producir insomnio en animales experimentales. Es posible que estas neuronas participen también en la modulación de la información sensorial entrante, en particular para el dolor. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, que aumentan la cantidad de serotonina disponible en la membrana postsináptica, se emplean clínicamente como antidepresivos.

Ácido gamma aminobutírico

El ácido gamma aminobutírico (GABA) está presente en cantidades relativamente grandes en la sustancia gris del cerebro y médula espinal. Es una sustancia inhibitoria y probablemente es el mediador responsable de la inhibición presináptica. El GABA y la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la enzima que forma GABA a partir del L-ácido glutámico, se encuentran en el SNC y la retina. Se han identificado dos formas de receptor de GABA, GABA_A y GABA_B. Ambos median la inhibición, pero

por vías iónicas diferentes (cuadro 3-6). Las interneuronas inhibitorias que contienen GABA están presentes en la corteza cerebral y el cerebelo, y en muchos núcleos en todo el cerebro y la médula espinal. El fármaco **baclofeno** actúa como agonista en los receptores GABA_B; sus acciones inhibitorias pueden contribuir a su eficacia como agente antiespástico.

Endorfinas

El término general endorfinas se refiere a algunas sustancias endógenas similares a la morfina cuya actividad se ha definido por su capacidad para ligarse con receptores de opiáceos en el cerebro. Es posible que las endorfinas (polipéptidos cerebrales con acciones parecidas a las de los opiáceos) funcionen como transmisores o moduladores sinápticos. Las endorfinas parecen modular la transmisión de las señales de dolor dentro de las vías sensoriales. Cuando se inyectan en animales, pueden ser analgésicas y tranquilizantes.

Encefalinas

Dos polipéptidos estrechamente relacionados (pentapéptidos) encontrados en el cerebro que también se fijan con receptores de opiáceos, son la **metionina encefalina (metencefalina)** y la **leucina encefalina (leuencefalina)**. La secuencia de aminoácidos de la metencefalina se ha encontrado en la alfa-endorfina y beta-endorfina, y la de la beta-endorfina se ha encontrado en la beta-lipotropina, un polipéptido secretado por la hipófisis anterior.

REFERENCIAS

- Abraham W, Williams J: Properties and mechanisms of LTP maintenance. *Neuroscientist* 2003;9:463-474.
- Bloom FE: *Neuroscience: From the Molecular to the Cognitive*. Elsevier, 1995.
- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th ed. Oxford Univ Press, 2002.
- Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 19th ed. Appleton & Lange, 1999.
- Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer, 2001.
- Kandel ER: The molecular biology of memory storage. *Biosci Rep* 2004;24:475-522.
- Kandel ER, Schwartz JN, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 3rd ed. Appleton & Lange, 1991.
- Levitan IB, Kaczmarek LK: *The Neuron: Cell and Molecular Biology*, 3rd ed. Oxford Univ Press, 2001.
- Malenka RC: LTP and LTD: Dynamic and interactive processes of synaptic plasticity. *Neuroscientist* 1995;1:35.
- Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC: *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. McGraw-Hill, 2001.
- Shepherd GM: *The Synaptic Organization of the Brain*, 4th ed. Oxford Univ Press, 1997.
- Siegel GJ, Albers RW, Brady S, Price DL: *Basic Neurochemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Waxman SG: *Molecular Neurology*. Elsevier, 2007.
- Waxman SG, Kocsis JD, Stys PK (editors): *The Axon: Structure, Function, and Pathophysiology*. Oxford Univ Press, 1995.