

Capítulo 11 parte 1/3

LA CONDUCCION DEL IMPULSO NERVIOSO

No podemos encarar el estudio de la conducción del impulso nervioso sin leer cuidadosamente la nota siguiente, que tiene que ver con los trabajos de A. F. Huxley, A.L Hodgkin y B. Katz, que fundaron las bases fisiológicas de lo que hoy sabemos como el comportamiento del sistema nervioso

LA MEDICION DE CONDUCTANCIAS Y LA TECNICA DE CLAMPEO DE VOLTAJE

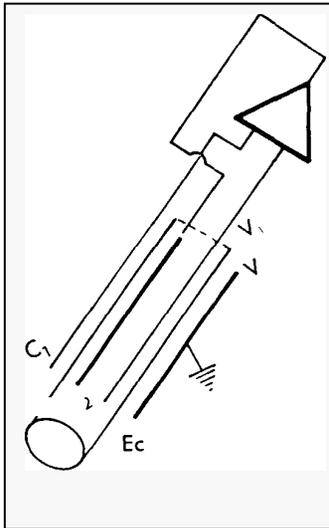
"Un invento de la naturaleza, una vez que hemos aprendido a apreciarlo, puede facilitar el progreso del conocimiento más significativamente que un nuevo instrumento diseñado por ingenio humano. Tal es el caso del axón gigante de calamar".

Richard D. Keynes Scientific American, 199: 83, 1958

Sin querer negar las palabras de Keynes, hay que aceptar que lo que hoy conocemos como excitabilidad, corrientes iónicas, conductancias, etc., fue iniciado, muy a principios de la década de los 50, por la conjunción de: **1) el axón del calamar** que, por su gran diámetro, permitió la introducción, por un extremo, de pipetas y electrodos. Hay que tener presente que las micropipetas, tal como las describimos en el capítulo pasado, fueron desarrolladas por Ling y Gerard unos años más tarde; **2) la técnica de voltaje-controlado** o, en inglés, "*voltage-clamp*", que había sido utilizada por Cole y por Marmont en 1949 y que permitió mantener el potencial del axón fijo en un valor deseado; **3) el ingenio de Hodgkin, Huxley, Katz y el grupo del Physiological Laboratory de la Universidad de Cambridge, en Inglaterra.**

Dónde tiene el calamar su axón gigante y para qué le sirve es otra historia, de la que hablaremos más adelante en la Nota Aparte: EL CALAMAR Y SU AXON. Lo cierto es que el grupo de Cambridge tomó calamares (*Loligo*) en Plymouth, los disecó y les introdujo, como muestra la figura, dos electrodos muy delgados. Por uno de ellos (V) se midió la diferencia de potencial entre el interior del axón y el extracelular (agua de mar) mientras que por el otro (C) se enviaba corriente. Ambos electrodos estaban conectados entre sí a través de un amplificador y una fuente de corriente continua, de modo que cualquier cambio en el potencial medido por V produjera una corriente por C en una dirección tal que mantuviera el valor del potencial a ese punto (retroalimentación negativa). Supóngase ahora que se envía un pulso cuadrado que produce una despolarización en el potencial de reposo de 5 mV. Es un estímulo

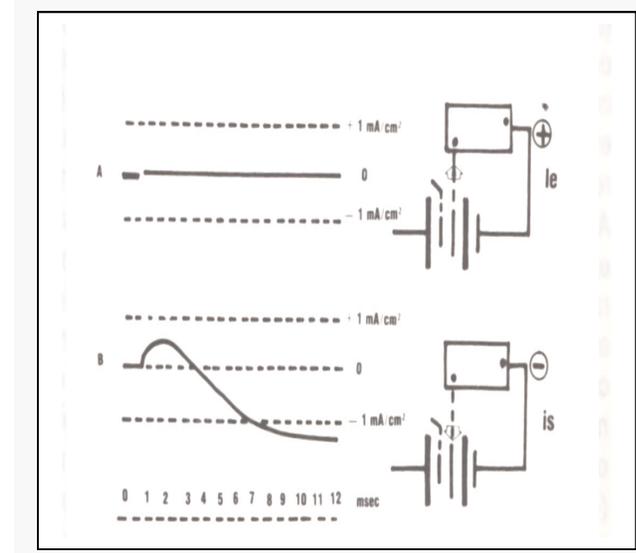
INDICE – Parte 1	Página
LA MEDICION DE CONDUCTANCIAS Y LA TECNICA DE CLAMPEO DE VOLTAJE	1
11.1 LOS POTENCIALES DE ACCION. ¿OTRA BROMA DE LA NATURALEZA?	3
11.2 LOS TRANSDUCTORES BIOLOGICOS	7
11.3 UNA TERMINAL NERVIOSA LIBRE PUEDE ACTUAR COMO TRANDDUCTOR	10
11.4 LA CONDUCCION DEL IMPULSO NERVIOSO	14



subumbral y no se dispara un PA pero, gracias al sistema de retroalimentación, el V_m no vuelve al potencial de reposo sino que se queda despolarizado en 5 mV. Supóngase ahora que el pulso despolarizante induce un cambio de 50 mV en el potencial de reposo: aparece el PA, pero el V_m queda "clameado" en 50 mV por encima del V reposo. De ese modo se puede controlar la diferencia de potencial, el V_m , del axón a cualquier valor deseado y medir la intensidad de la corriente y su sentido a ese valor de potencial. Nótese que en las páginas anteriores se hizo mención a la idea de *Imaginar* que el potencial se queda estable en un valor y de allí calcular la relación de conductancias. Aquí no se imagina nada sino que realmente se mide voltaje, corriente y, obviamente, conductancias. En esta técnica el clameo de voltaje dura de 10 a 50 ms y, como muestra la figura, los instrumentos indicaron que, con despolarizaciones umbrales o supraumbrales hay una breve fase inicial de corriente entrante (**ie**) seguida de una más prolongada fase de corriente saliente (**is**). Con hiperpolarizaciones, la corriente es prácticamente cero.

En la figura de la derecha se puede ver qué sentido tiene que tener el potencial enviado al axón para que la corriente pueda ser llamada

entrante o saliente. El lector interesado puede ir al Cap. 4 de este Manual y en la Nota Aparte: LA CORRIENTE DE CORTOCIRCUITO: UNA MANERA DE LOGRAR, EN UN EPITELIO AISLADO, UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL DE CERO Y DE MEDIR EL FLUJO NETO DE IONES, y ver que las técnicas de cortocircuito y de "voltage-clamp" son similares, entendiendo que en un epitelio se clamea a cero y una célula excitable a cualquier valor. También que en un epitelio hay un solo valor de V_m y que en una célula excitable el V_m cambia muy rápidamente. Por eso Ussing y Zerahn podían usar una pila para enviar corriente mientras que Hodgkin, Huxley y Katz necesitaban una fuente de poder y un amplificador retroalimentado que controlara el V_m en 1 microsegundo.



Conocida la existencia de corrientes entrantes y salientes, vino la tarea de identificar los iones responsables de estas corrientes. Suprimiendo el Na^+ del EC se vio que desaparecía la corriente entrante, pero no la saliente, por lo que se habló de una i_{Na^+} . Para la corriente saliente habla fundadas evidencias para pensar en una i_{K^+} , pero hubo que esperar los experimentos con isótopos radiactivos para medir los flujos y tener la certeza.

Pasar de corrientes eléctricas en amperes (coulomb/segundo) a flujos (moles/segundo) es sencillo y en el Cap. 4 (Nota Aparte: VOLTAJE, INTENSIDAD Y RESISTENCIA EN EPITELIOS AISLADOS) está el procedimiento completo. A partir de estos

experimentos iniciales, otros investigadores de todo el mundo usaron la técnica de "*voltage-clamp*", microelectrodos, antagonistas, TTX, aislamiento de receptores, "patch-clamp", etc. y fueron agregando evidencias que conforman lo que hoy sabemos de excitabilidad.

Sin embargo, aquel que quiera saber cómo son y cómo fueron las cosas en ciencia, **debe** leer el número de abril de 1952 del Journal of Physiology donde aparece:

- 1) Fig. 424: Measurement of current - voltage relations in the membrane of the giant axon of *Lolling*; A. L. Hodgkin; A.F. Huxley y B. Katz.
- 2) Fig. 473: The component of membrane conductance in the giant axon of *Lolling*; A.L. Hodgkin y A.F. Huxley. 3) Fig. 497: The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Lolling*; A.L. Hodgkin y A.F. Huxley.
- 3) Fig. 499: Current carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Lolling*; A.L. Hodgkin y A.F. Huxley.

Alan Lloyd Hodgkin, Andrew Fielding Huxley y Sir John Carew Eccles compartieron el Premio Nobel de Medicina en 1963

11.1 LOS POTENCIALES DE ACCION: ¿OTRA BROMA DE LA NATURALEZA?

Fue Homer Smith (1895 – 1962) quien, cuando le preguntaron sobre la función del asa de Henle, antes de que describiera su fundamental importancia en el mecanismo de contracorriente, quien dijo... "*es una broma de la naturaleza*". En el capítulo anterior se estudiaron las características generales de los tejidos excitables (músculo y nervio), los tejidos que son capaces de generar un potencial de acción en respuesta a un estímulo. Ahora vamos a dedicarnos exclusivamente al sistema nervioso y a entender cómo, en condiciones fisiológicas, aparece un PA, viaja por las fibras nerviosas y "salta" las sinapsis. Pero antes debemos responder a una pregunta básica: ¿Para conducir una señal es realmente necesario un mecanismo tan complicado como el potencial de acción? ¿No será una broma de la naturaleza? ¿No sería más sencillo enviar las señales generando una diferencia de potencial en un extremo de un cable conductor y registrarla en el otro, como en los hilos de un telégrafo?

Imaginemos que, como muestra la Fig. 11.1 a), un cable **metálico, grueso, corto y de baja resistencia** en donde, en un extremo, por medio de los electrodos 1 y 2, se crea una diferencia de potencial transitoria, un pulso cuadrado. Si el pulso es "positivo",

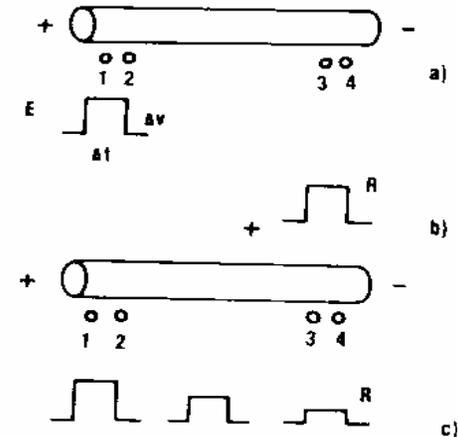
durante el tiempo t el extremo izquierdo del cable será (+) y el extremo derecho se comportara como (-). En esas condiciones habrá un flujo de cargas, una corriente eléctrica que viajará hacia los electrodos 3 y 4. Si conectamos estos electrodos a un osciloscopio veremos la "llegada" del pulso cuadrado con prácticamente las mismas características de voltaje y duración (Fig. 11.1b). Si el conductor fuera de alta resistencia, o delgado, o largo, o sumergido en una solución **conductora**, las cosas serian diferentes: la amplitud o voltaje de la señal iría disminuyendo con la distancia entre tos electrodos que generan la serial y los que la registran (Fig. 11.1c), hasta desaparecer totalmente. Si se recuerda que la resistencia **R** de un conductor es:

$$R = \rho \cdot \frac{\text{longitud}}{\text{Área}}$$

donde ρ es la resistencia especifica, la que depende del material del conductor, l es la longitud y A es el área de sección transversal, se puede ver que la R aumenta con la longitud y como la intensidad i es

$$i = \frac{\Delta V}{R}$$

al aumentar R, la intensidad disminuye y la señal puede llegar a ser no detectable.



IG. 11.1: a) EN CONDICIONES IDEALES, EN UN CONDUCTO METALICO (CORTO, GRUESO, DE BAJA RESISTENCIA) SE PUEDE (b) CONducIR SIN DECREMENTO UN ESTIMULO, QUE SE REGISTRA EN (R), c) SI EL CONDUCTOR ES LARGO, DELGADO O DE ALTA RESISTENCIA, EL

- **Los axones como conductores.**

Las cosas se complican cuando se analiza el comportamiento de los axones como simples **conductores**. Colocando un axon en iguales condiciones a los de la Fig. 11.1, el viaje del pulso cuadrado es parecido al que ocurre en un cable con resistencia, existiendo un decremento con la distancia. Sin embargo, la **forma** del pulso registrado es algo diferente (Fig. 11.2): nótese que el pulso generador sube a su máximo y vuelve a cero en forma casi instantánea mientras que en su registro se ve que sube y baja mas lentamente.

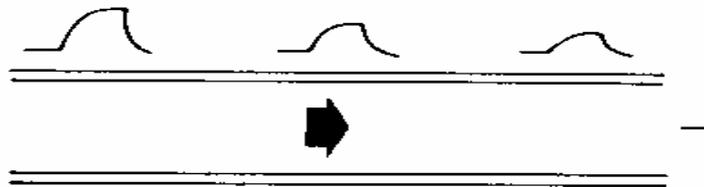


FIG. 11.2: EN UN AXON EL ESTIMULO SE PROPAGA A CORTAS DISTNCIAS CON UN ASCENSO Y DESCENSO DEL POTENCIAL CARACTERISTICO DE LOS CONDUCTORES CON CAPACITANCIAS.

Esto es debido a que, como ya sabemos, en las membranas biológicas hay elementos que se comportan como **capacitores**, requiriendo un tiempo para cargarse y descargarse. En la Fig. 11.3 a) hay un circuito con una resistencia y un capacitor.

La **capacitancia (C)** de un capacitor es

$$C = \frac{q}{V}$$

lo que puede leerse diciendo que la capacitancia de un capacitor esta dada por la cantidad de cargas **q** que necesita para alcanzar un cierto voltaje **V**. Por los cables circulara una cierta corriente **i** mientras el capacitor se esta cargando. Como

$$i = \frac{q}{t} \quad \text{la cantidad de cargas } q \text{ será}$$

$$q = i \cdot t$$

y el tiempo necesario para cargarse, para alcanzar el voltaje de la fuente, será de:

$$C = i \cdot t / V \quad \text{y} \quad t = C \cdot V / i$$

$$\text{y si } i = V / R \text{ quedará: } \quad \text{tiempo } t = C \cdot R$$

lo que puede leerse diciendo que el tiempo que tarda un capacitor en llegar al voltaje de la fuente es directamente proporcional a la capacitancia, y a la resistencia que haya en el circuito. Sin embargo, el capacitor no llega a su voltaje en forma lineal sino que su carga es una función exponencial del tiempo, (Fig. 3b) de acuerdo a la ecuación:

$$V = V_{\max} (1 - e^{-t \cdot RC})$$

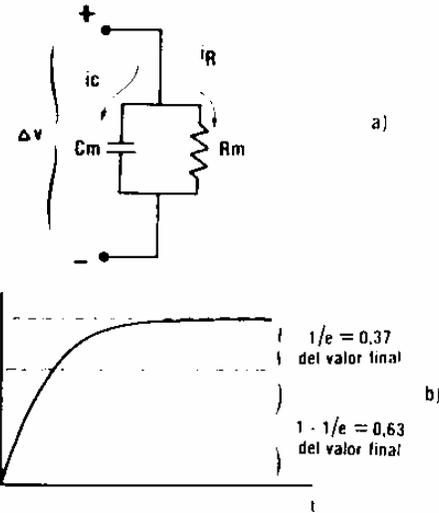


FIG. 11.3: CIRCUITO RC (resistencia-capacitor) EQUIVALENTE DE MEMBRANA CELULAR CON UN CAPACITOR (Cm) Y UNA RESISTENCIA EN PARALELO (Rm). b) EL CAPACITOR SE CARGA HASTA CANZAR EL POTENCIAL DE MEMBRANA SIGUIENDO UNA FUNCION EXPONENCIAL DEL TIEMPO. T : CONSTANTE DE TIEMPO, PROPIO DE CADA CAPACITOR

y cada circuito tiene su **constante de tiempo** que se define como el tiempo necesario para alcanzar $1/e$ del valor del voltaje máximo. Aclaremos: supongamos que el voltaje a alcanzar sea de 0,1 volt. Como $e = 2,73$, se calcula: $0,1 \text{ V} / 2,73 = 0,037 \text{ V}$. En los axones, la constante de tiempo varía entre 1 y 10 milisegundos (ms).

A voltaje constante se puede suponer que cuanto más bajo sea el valor, en ohms, de la resistencia y cuanto menor sea el valor, en Faraday, del capacitor, más rápida será la carga del capacitor y menor la constante de tiempo

El modelo del axón como conductor con capacitancia y resistencia

El axón no es un cable ni un conductor metálico sino un tubo formado por la membrana celular, una solución conductora en el interior formada por agua y electrolitos, principalmente K^+ y por otra solución electrolítica, con Na^+ en la mayor concentración, en el exterior. En la Fig. 11.4 esta representado un axón con 3 resistencias y 1 capacitor. R_i es la resistencia interna, la del interior celular, R_m es la resistencia de membrana, C_m es la capacitancia de la membrana y R_o es la resistencia externa, R_i la resistencia interna.

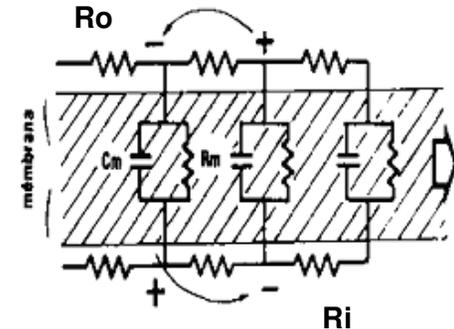


FIG. 11.4: LA MEMBRANA DE UN AXÓN REPRESENTADA POR UNA SERIE DE RESISTENCIAS EXTERNAS (R_o) Y RESISTENCIAS INTERNAS (R_i) QUE CONECTAN LOS CIRCUITOS RC. LA PROPAGACION SE HARA POR EL MOVIMIENTO DE CARGAS POSITIVAS EN EL INTERIOR Y EL EXTERIOR DE LA

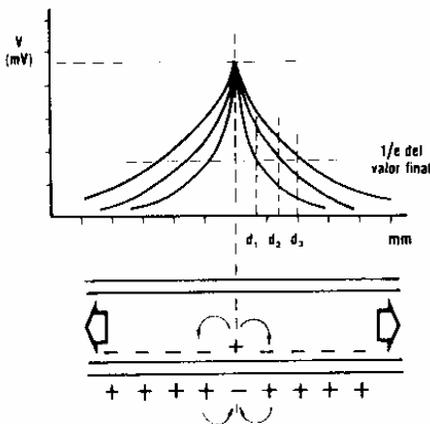


FIG. 11.5: POR LAS CARACTERISTICAS DE LA MEMBRANA, A PARTIR DEL PUNTO DESPOLARIZADO LA SEÑAL SE ATENUA CON LA DISTANCIA. $1/e =$ constante de espacio.

¿Qué pasa si en un extremo se crea, como hicimos con el cable, una diferencia de potencial? Por las resistencias circulará una corriente que irá cargando el capacitor. El valor del potencial con que se cargue el capacitor dependerá de las caídas de potencial que haya habido en el camino y de allí que el potencial registrado vaya disminuyendo a medida que nos alejamos de la señal generadora. Se conoce como **constante de espacio** la distancia que puede recorrer la señal antes de alcanzar $1/e$ del valor de voltaje original. Aclaremos (Fig. 11.5): si el pulso es de 0,1 V y alcanza 0,1 V. $1/e = 0,1/2,73 = 0,037 \text{ V}$ a los 2 cm de los electrodos, se dirá que la constante de espacio de ese axón es de 2 cm

Los potenciales y las corrientes electrotónicas

Considerada de esta manera una fibra nerviosa, por sus más simples propiedades, puede ser considerada un conductor, con sus resistencias y capacitancias. ¿Es un buen conductor? Sus propiedades como conductor son buenas, pero es demasiado largo para tan

poco diámetro, tendría que ser más gruesa ya que su constante de espacio es del orden de los milímetros. De ese modo, con pulsos del orden de los 100 milivoltios, la señal sólo podría viajar unos pocos milímetros. ¿Qué solución habría?: a) Aumentar el voltaje de la señal. Si una estructura nerviosa fuera capaz de generar cientos de voltios, aún con las características pasivas de las fibras nerviosas se podría enviar la información desde una pierna al cerebro y viceversa.

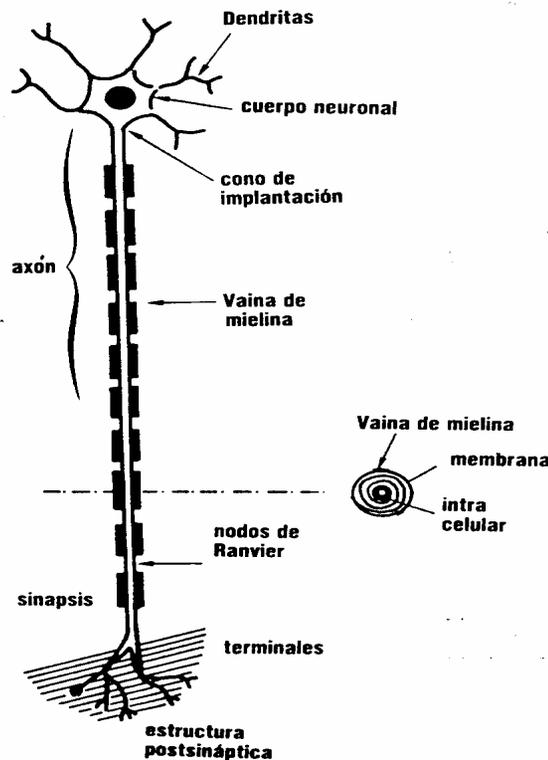


FIG. 11.6 ESQUEMA DE UNA NEURONA CON EL AXÓN ENVUELTO EN LA VAINA DE MIELINA Y SUS PARTES FUNDAMENTALES

Como los potenciales biológicos se generan por flujo de iones, se necesitarían gradientes miles de veces superiores a los existentes b) aumentar el diámetro de las fibras para disminuir R_i : serían necesarios nervios de varios centímetros de diámetro ¡y enormes piernas y brazos para alojarlos! La solución está, como veremos, en los potenciales de acción y los canales voltaje-dependientes. En la membrana hay estaciones de relevo, fuentes de energía, que van generando un nuevo potencial de acción cuando les llega un potencial de acción. De ese modo la conducción es **no decremental**

Hay, sin embargo, situaciones fisiológicas en las que la conducción se hace como en un conductor, sin PA. Si la señal sólo generó un potencial subumbral, no hay aparición de PA y el potencial se propaga **electrotónicamente**, con una **corriente local**: a los pocos milímetros ya no es posible registrar el potencial. En los axones los estímulos hiperpolarizantes, al no generar nunca un PA, son siempre potenciales electrotónicos. En las terminales nerviosas que actúan como transductores biológicos hay, como veremos a continuación, conducción electrónica entre la terminal y el axón propiamente dicho.

11.2 LOS TRANSDUCTORES BIOLÓGICOS

En la Fig. 11.6 hay un esquema de una neurona con su axón envuelto en la vaina de mielina y sus habituales nodos de Ranvier. Este tipo de neurona será uno de los muchos tipos que existen en el sistema nervioso humano, pero lo hemos elegido como modelo por ser el más común. Como tejido excitable tiene características muy notables, ya que sus PA ocurren casi exclusivamente en los nodos de Ranvier, donde están concentrados los **canales de Na^+ voltaje dependientes**.

El esquema corresponde a una neurona motora, donde el primer PA aparece en el llamado **cono de implantación** y desde allí se propaga hasta las terminales. las sinapsis y la estructura postsináptica. En una neurona sensitiva el camino sería inverso, de la estructura postsináptica o desde la misma terminal, hacia el cuerpo neuronal. La "estructura post-sináptica" será, en el primer caso, un órgano efector, como un músculo o una glándula secretora.

En el caso de una neurona sensitiva, será un transductor o receptor En el caso del oído, por ejemplo. el receptor es otra célula (ej.: célula pilosa del órgano de Corti) y hay una sinapsis entre el receptor y la neurona aferente, el nervio acústico, Sin embargo, muchas veces, como en las terminaciones nerviosas libres de la piel o los corpúsculos de Pacini, son las mismas terminaciones las que actúan como transductores,

Un **transductor** es una estructura que recibe una forma de energía y envía señales, potenciales de acción, por vía nerviosa. Es a través de los transductores que recibimos la información del mundo que nos rodea y nuestro propio cuerpo y será el cerebro quien, basado en esa información, construya eso tan complejo que llamamos **sensación**. El hombre puede reconocer como estímulos **tres tipos de energía: a) mecánica, b) electromagnética y c) química** y para ello encontramos:

- 1) Receptores acústicos: son las células del órgano de Corti del oído interno y son activadas por ondas mecánicas o de presión con frecuencias entre 0 y 20000 Hz (sonido).
- 2) Mecanorreceptores de la piel y los tejidos profundos: son terminaciones nerviosas libres y estructuras especiales como los corpúsculos de Pacini. Son activadas por presión, estiramiento, etcetera.
- 3) Mecanorreceptores de las articulaciones.
- 4) Receptores al estiramiento de músculos y tendones.
- 5) Fotorreceptores: son los conos y bastones de la retina y son activados por ondas electromagnéticas con longitudes de onda entre 390 y 770 nm (luz visible).
- 6) Quimiorreceptores del gusto: son las células de la lengua relacionadas con el gusto.
- 7) Quimiorreceptores olfatorios: son las células de la mucosa nasal relacionadas con los olores.
- 8) Termorreceptores: constituidos por dos poblaciones: los sensibles al aumento de temperatura y los sensibles a su disminución.
- 9) Osmorreceptores: ubicados en el hipotálamo, detectan cambios en la osmolaridad de los fluidos corporales.

- 10) Barorreceptores: colocados en distintas partes del sistema circulatorio, son sensibles a los cambios de presión arterial.
- 11) Receptores de la gravedad: ubicados en las cámaras del oído medio, principalmente el sáculo y el utrículo.
- 12) Receptores de la aceleración angular: colocados en los canales semicirculares, sensan los movimientos de rotación de la cabeza y el cuerpo.

Esta es, obviamente, una lista incompleta de todos los tipos de estímulos que recibimos constantemente y de los receptores involucrados, pero lo importante es que en todos los casos, hay una transducción de energía a impulso nervioso. Esto involucra **siempre** un cambio en la permeabilidad iónica en el receptor, siendo lo habitual que exista una apertura de los canales de Na⁺, un aumento de su permeabilidad y una **despolarización** de la membrana de la célula o células que conforman el transductor. Hay excepciones como las células pilosas del órgano de Corti, en las que hay una despolarización por aumento de la gK⁺, pero la idea es la misma: estímulo → cambio en la conductancia. Iónica.

LA LEY DE WEBER-FECHNER DE LAS SENSACIONES

Cuantificar una sensación puede parecer sencillo. Bastará, por ejemplo, poner un peso en la mano de un sujeto y luego otro y preguntarle: ¿cuál pesa más? Luego: ¿cuánto más?, ¿el doble?, ¿un tercio? Seguir con otro peso distinto y preguntarle nuevamente: ¿cuál pesa más?, ¿cuanto más? Luego, con otro y con otro peso se seguirá preguntando y preguntando. Lo más posible es que a los pocos minutos el sujeto ya haya perdido todo interés y todos los pesos que dijo que eran iguales le parezcan distintos y viceversa. Sin embargo, haciendo este trabajo, E. Weber (1795–1878), llegó a algunas conclusiones importantes: a) El hombre no aprecia valores absolutos sino diferencias. b) Encontró, para el asunto de los pesos, que la mínima diferencia detectable estaba en el orden de 1/30 del peso inicial. La sensación de 31 g es diferente a la de 30 g, pero solo 62 g se sienten como diferentes de 60 g. G. Fechner (1801–1887) le dio forma matemática a la relación entre estímulo y sensación, escribiendo.

$$\text{Sensación} = K \cdot \log \text{estímulo} + \Delta C$$

Donde **C** es la mínima diferencia detectable y **K** una constante. Con procedimientos más sofisticados como la igualación de luces o sonidos, se pudo probar que, en general, la relación logarítmica era válida y hoy es habitual usar la escala en decibeles (db) para comparar dos estímulos. Si

$$\text{db} = 10 \cdot \log E_1 / E_2$$

se dirá que sentimos con 10 db de diferencia si E₁ es 10 veces mayor que E₂, sin importar cuanto vale, en términos absolutos, E₁ y E₂

11.3 UNA TERMINAL NERVIOSA LIBRE PUEDE ACTUAR COMO TRANSDUCTOR

Cada uno de los transductores señalados tiene sus características propias y requiere de un estudio especial. Sin embargo, tomaremos, como **modelo**, la terminación en la piel de una fibra nerviosa aferente. (Fig. 11.7) Allí se ve una terminal nerviosa libre o desnuda a la que se le van aplicando presiones (P) crecientes. Registrando la diferencia de potencial entre el extra e intracelular con las técnicas habituales se ve que, con una presión P_1 , aparece una despolarización en el extremo desnudo del axón, que se desplaza hacia la derecha. Esto es debido a que en el punto despolarizado el interior de la fibra se ha hecho (+) con respecto a los puntos no despolarizados, que se comportan como (-). Pero esta despolarización: a) no provoca la aparición del potencial de acción en ninguno de los nodos de Ranvier, lo que quiere decir que no se ha alcanzado el umbral en ninguno de esos puntos; b) sólo puede ser registrada en las proximidades de la terminación nerviosa, lo que quiere decir que es un fenómeno local (electrotónico). Con una presión P_2 , ligeramente mayor, la despolarización es mayor pero, nuevamente, sin potencial de acción y sin que la despolarización, generada en el extremo, se desplace más que unos pocos milímetros. Por fin, con P_3 aparece un potencial de acción **en el axón**, que se propaga y puede ser registrado, con las mismas características de duración y voltaje, a lo largo de toda la fibra nerviosa.

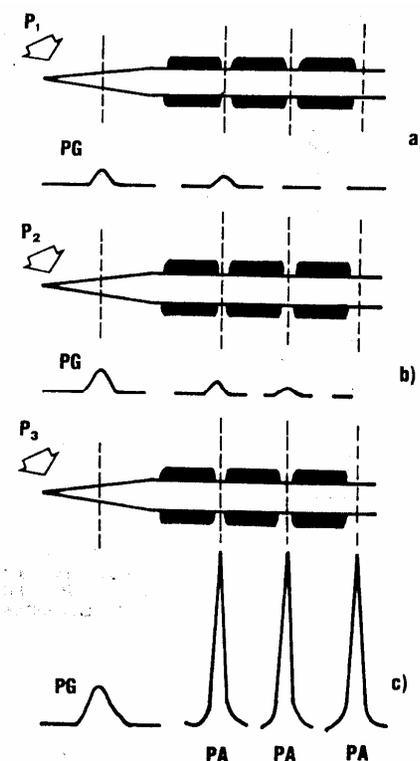


FIG. 11.7: LA TERMINACION LIBRE DE UN AXON EN LA PIEL, POR EJEMPLO, PUEDE ACTUAR COMO TRANSDUCTOR DE PRESION

- El potencial generador

El potencial que se registra en esta terminal y, en general, en todos los transductores, recibe el nombre de **potencial generador (PG)** y lo fundamental es que hay una relación entre la magnitud del estímulo y la amplitud de la despolarización. (Fig. 12.8) La relación entre intensidad del estímulo (P en nuestro caso) y la amplitud (en mV) del potencial generador no es obligatoriamente lineal, pero indica que a más intensidad del estímulo mayor despolarización.

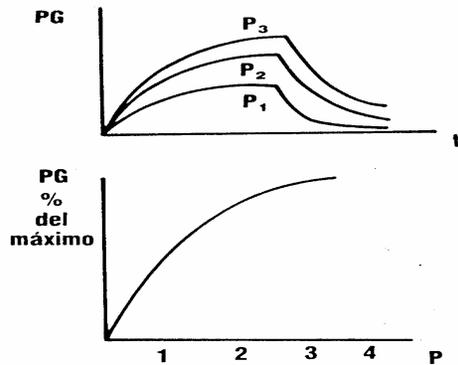


FIG... 11.8 ARRIBA: POTENCIALES GENERADORES. LA FORMA EN QUE EL POTENCIAK VARIA EN EL TIEMPO INDICA QUE EXISTE UN ELEMENTO CAPACITATIVO. ABAJO; LA AMPLITUD DEL PG TIENE UN LIMITE

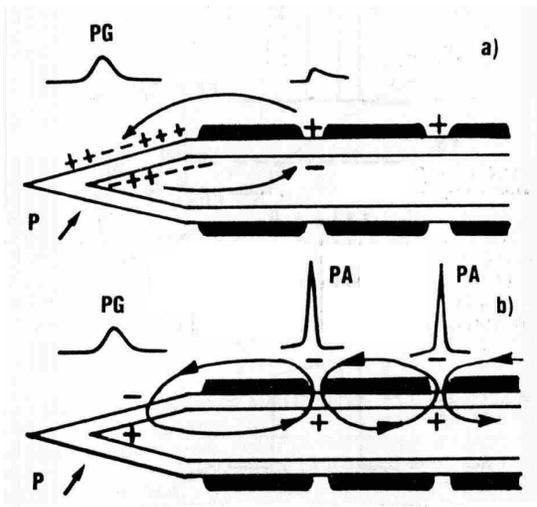


FIG. 11.9 a) EL PG NO ALCANZA EL Vm UMBRAL DEL PRIMER NODO, b) EL PG ALCANZA EL UMBRAL DEL PRIMER NODO, GENERA UN PA QUIF SE PROPAGA

No hay, entonces, “ley del todo o nada” para los potenciales generadores. Lo que aparece, si, es una **corriente generadora** entre el terminal y la fibra nerviosa. En el caso de las fibras mielínicas, entre el terminal y el primer nodo de Ranvier (Fig. 11.9 a). Si esta corriente generadora no es lo suficientemente intensa como para alcanzar el umbral, no aparecerá ningún potencial de acción en el axón. Si, por lo contrario, la corriente generadora es capaz de depositar en el nodo una cantidad de cargas suficiente como para despolarizar allí la membrana y llevar el Vm hasta el potencial umbral, se verá que aparece un PA (Fig. 11.9 c). En los dos casos la corriente generadora tiene su origen en un potencial electrofónico, lo que significa que se origina sin ciclo de Hodgking.

- Respuestas fásicas y tónicas en los transductores

Para los receptores hay que diferenciar lo que es una respuesta **fásica** y lo que es una respuesta **tónica**. En la fásica hay una despolarización cuando el estímulo comienza y otra despolarización cuando termina, pero no hay despolarización durante el tiempo que dura el estímulo (Fig. 11.10).

En las respuestas tónicas la despolarización dura lo que dura el estímulo, aunque, por lo general, decae con el tiempo. Que una respuesta sea fásica o tónica depende del transductor: Por ejemplo, las células de los canales semicirculares dan respuestas fásicas mientras que la presión en una terminal nerviosa libre da una respuesta tónica.

En cualquier caso se podrán registrar potenciales a los que, usando la terminología de los potenciales de acción, se los podrían llamar subumbrales, umbrales y supra

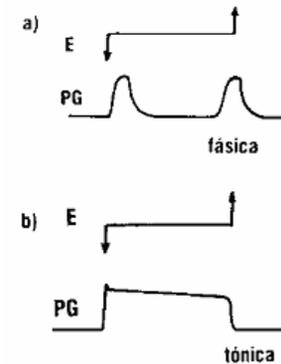


FIG. 11.10 RELACION ENTRE ESTIMULO Y PG EN UNA RESPUESTA FASICA. b) E Y PG EN UNA RESPUESTA TONICA

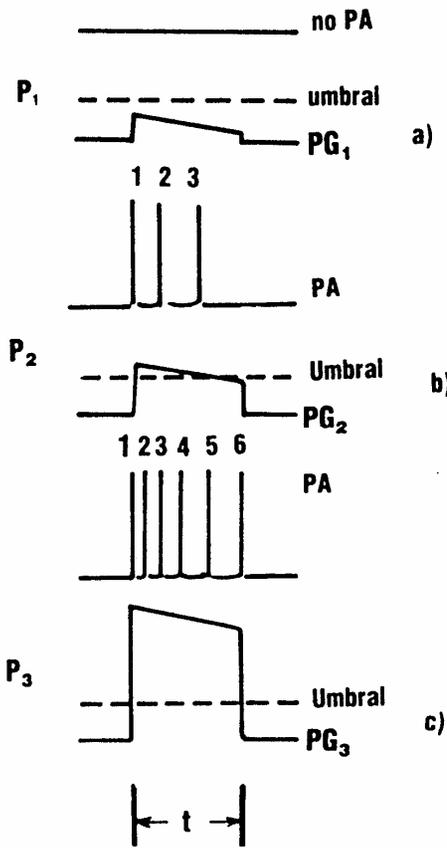


FIG. 11.10 CONVERSION DE LOS PG EN TRENES DE POTENCIALES DE ACCION DE DISTINTA FRECUENCIA

Atención: son subumbrales, por ejemplo, porque no generan en el axon, pero es incorrecto decir que es subumbral para el terminal, ya que allí NUNCA se genera un PA y, por lo tanto, no hay umbral. Si el potencial generador se comporta como subumbral no hay potencial de acción en el axon, no hay propagación y, claro, no hay sensación alguna. Si el estímulo pudo provocar, a través de la corriente generadora, una despolarización umbral o supra umbral en el axón, el potencial de acción se propaga y hay sensación.

- Conversión de intensidad del estímulo a frecuencia de potenciales de acción

Sabemos que el potencial de acción es una respuesta siempre igual, todo o nada, estereotipada. que superado el umbral siempre va hasta un cierto valor positivo y vuelve. Entonces, ¿como percibimos, sentimos que un estímulo fue mayor que otro? Veamos con cuidado la Fig. 11.10. En a) se ha aplicado una P1 durante un tiempo t. Aparece una despolarización PG en el receptor que NO produce un potencial de acción en el axón, ya que la corriente generadora ha sido insuficiente. En b) se ha aplicado una P2 que produce un PG2 que ha generado un primer PA1. Como la respuesta es tónica, al producirse la repolarización y volver el potencial hacia el potencial de reposo, encuentra que el potencial en el nodo de Ranvier está por encima del umbral, de modo que habiendo pasado el periodo refractario absoluto, el potencial de acción se vuelve a disparar y aparece PA2. Lo mismo ocurre con PA3. No hay PA4 porque en el próximo regreso el potencial de membrana ya está por debajo del umbral. Veamos ahora que pasa si el estímulo y el potencial generador son mayores. En c) se ha aplicado una P durante el mismo tiempo t. En vez de dispararse tres potenciales de acción se disparan seis porque ha sido en seis oportunidades que, al volver a su potencial de reposo, el potencial de acción ha encontrado a(potencial de membrana en el nodo por encima del umbral, fuera del periodo refractario absoluto. Esto puede repetirse con presiones mayores y el número de potenciales de acción será cada vez mayor. comienzo Nótese que el tiempo entre cada PA: es mas corto al comienzo y se alarga al finalizar el PG. Si llamamos **periodo** al tiempo entre dos PA y recordamos que

$$\text{Frecuencia} = \frac{1}{\text{Periodo}}$$

podemos decir que cuanto más corto sea el corto sea el intervalo entre PA. Mayor será su frecuencia

En la Fig. 11.12 están resumidos, en forma de gráficos, estas relaciones entre potenciales y estímulos. En a) se muestra la relación entre la amplitud del potencial generador (PG), en mV, y la frecuencia de los PA en el axón, medida en PPS (pulsos por segundo). Es una relación lineal. En b) está la relación entre P, el estímulo aplicado al receptor y los PPS del axón. Por último, en c), está graficada la relación entre P y la **sensación**. Esta es una "impresión", algo que el sujeto dice que siente. En b) y c) la relación no es lineal sino que tiende a un máximo (ver la Nota Aparte: LA LEY DE WEBER FECHNER DE LAS SENSACIONES). Como sea, uno siente más porque hubo un PG de mayor amplitud, que generó un tren de PAs de mayor frecuencia, que provocó una mayor sensación táctil, dolorosa, acústica, lumínica, etc., de acuerdo al transductor estimulado.

El número de potenciales de acción que se generen en la unidad de tiempo es el código que entiende nuestro cerebro: a mayor frecuencia de potenciales de acción, mayor intensidad de la sensación.

- Importancia del periodo refractario relativo y absoluto

Como se vio en el Cap. 10, enviando dos estímulos umbrales hay que esperar que pase el periodo refractario absoluto y el periodo refractario relativo para obtener en un axón dos respuestas. También se vio que si los estímulos son muy intensos se puede obtener una segunda respuesta dentro del periodo refractario relativo. Esta idea, aplicada a los transductores biológicos, sería así: a mayor estímulo, mayor despolarización, mayor posibilidad de vencer el periodo refractario relativo y mayor número de potenciales de acción. Será una descarga repetitiva del receptor. ¿Cuál es el límite de esta descarga?

¿Cuál es el tiempo mínimo que puede existir entre potencial de acción y el potencial de acción? Obviamente el límite estaría dado por el periodo refractario absoluto: si este dura 1 ms, no podrían descargarse más de 1000 potenciales de acción en 1 segundo. Sin embargo, en la práctica difícilmente pueden obtenerse frecuencias de descarga superiores a los 100 a 200 potenciales por segundo.

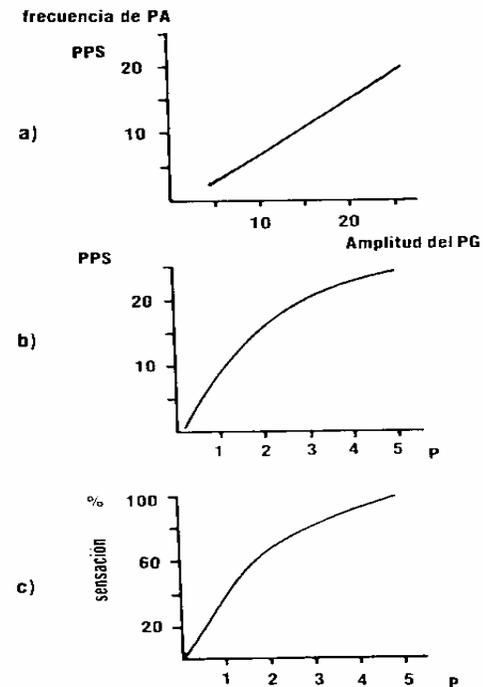
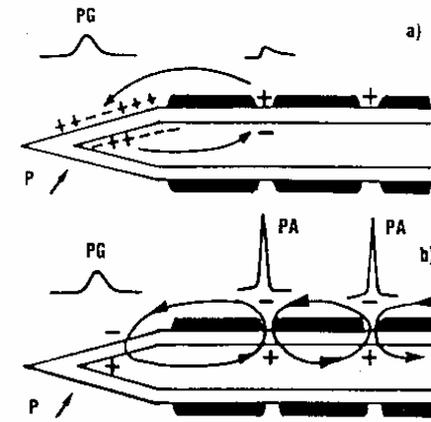


FIG. 11.12: a) RELACION ENTRE AMPLITUD DEL PG Y LA FRECUENCIA DE LOS PA; b) RELACION ENTRE LA FRECUENCIA DE LOS PA (medida en pulsos por segundo: PPS) Y LA PRESION APLICADA (P) AL TRANSDUCTOR; c) RELACION ENTRE LA PRESION APLICADA Y LA SENSACION PERCIBIDA

11.4. La conducción del impulso nervioso

Ahora ya sabemos cómo, a partir de un estímulo, se generaron los PA, o mejor dicho, un "tren" de PA con una cierta frecuencia. La cuestión es ahora llevarlo hasta el sistema nervioso central para que el código sea descifrado. De la misma manera que apareció una corriente local entre el receptor y el primer nodo de Ranvier, entre el PA del primer nodo y el siguiente también aparecerá otra corriente local. En b) el punto en que apareció el potencial de acción se produjo una inversión del potencial de membrana y el interior celular se hizo (+) y el exterior (-) (Fig. 11.13 a) mientras que la zona adyacente tiene el potencial de reposo, con (-) adentro y (+) afuera: habra cargas positivas que se mueven, por el interior de la fibra, desde la zona despolarizada (+) hacia la zona adyacente, donde el potencial es todavía (-) y cargas positivas que se mueven, por el exterior de la fibra, desde la zona en reposo (+) hacia la zona despolarizada (-). Este movimiento de cargas hará que en la zona en reposo el potencial de membrana se haga menos negativo, la membrana se despolarice y, **de llegar al umbral**, aparezca un nuevo potencial de acción (Fig. 11.13b).



IMPULSO NERVIOSO POR MEDIO DE PA SUCESIVOS. LA CORRIENTE GENERADORA DETERMINO LA APARICION DEL PA EN EL PRIMER NODO. ESTE PA PRODUCE OTRA CORRIENTE QUE DETERMINA LA APARICION DE UN PA EN EL SEGUNDO Y ASI SUCESIVAMENTE.

- El modelo de membrana con resistencias, capacitores y pilas

La existencia de canales voltaje-dependientes y su consecuencia, los PA, hacen necesario reformular el modelo de la fibra nerviosa como conductor. En la Fig. 11.14 se pueden ver los mismos elementos que en la Fig. 11.4, pero con el agregado de una pila. El potencial de esta pila sera, para el Na^+ , el ion que nos interesa para iniciar el disparo del PA, la diferencia que haya entre el E_m y el E_{Na^+}

La resistencia que está en serie con la pila es lo que se opone al paso del ion y es, claro, la g_{Na^+} . En este ejemplo se ve que a) el potencial de membrana es (+) afuera y (-) adentro, lo que indica que allí apareció un PA y que la g_{Na^+} disminuyó. Esto genera una corriente, indicada por las flechas, que se propaga hasta b) y c). Esta será una corriente despolarizante, la g_{Na^+} cambiará en esos puntos y aparecerán nuevos PA. El proceso se repite una y otra vez a las zonas vecinas.

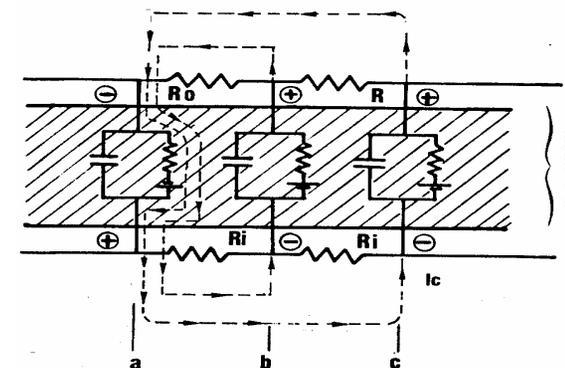


FIG. 11.14: MODELO DE MEMBRANA CON CAPACITORES, RESISTENCIAS Y PILAS. NOTESE QUE LA PROPAGACION DEL IMPULSO SE HACE RECORRIENDO 'LOOPS' SUCESIVOS.

Algunas preguntas

En este momento debemos hacernos algunas preguntas y tratar de responderlas:

- 1) ¿Un estímulo mecánico, una presión, por ejemplo, que en el receptor provocó un potencial generador, tiene el mismo efecto si se lo aplica en el medio de la fibra?
- 2) ¿Un estímulo eléctrico despolarizante, aplicado en el medio de la fibra, produce un potencial de acción?
- 3) ¿Un potencial de acción generado en el medio de una fibra se puede propagar en ambos sentidos?

Las respuestas serían:

- 1) No, ya que hay una **especialización** en el receptor. Las terminaciones nerviosas libres de la piel serían sensibles a la deformación, cosa que no ocurre en el resto de la fibra.
- 2) 2) Si, ya que sólo se necesita que haya canales de Na^+ voltaje-dependientes y estos existen a todo lo largo.
- 3) Si, la propagación a partir de un punto despolarizado y usando un electrodo intracelular y otro, alejado, en el extracelular, hace que el impulso progrese en ambos sentidos (Fig. 11.15). Si la conducción se hace en sentido habitual o fisiológico (del receptor a la médula en una vía aferente o de la médula al efector en una vía eferente) se llama **conducción ortodrómica** y se llama **conducción antidrómica** cuando ocurre en sentido inverso. Las fibras nerviosas, en sí conducen en los dos sentidos: son las **sinapsis** las que actúan como válvulas y permiten el paso del impulso en un solo sentido.

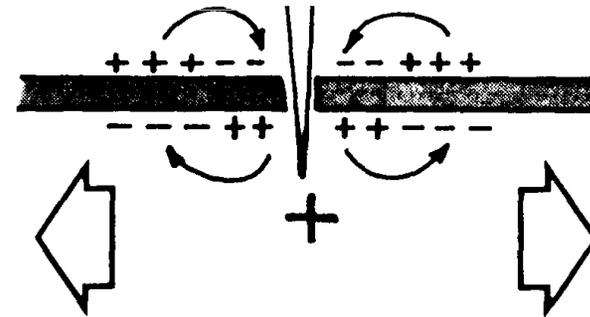
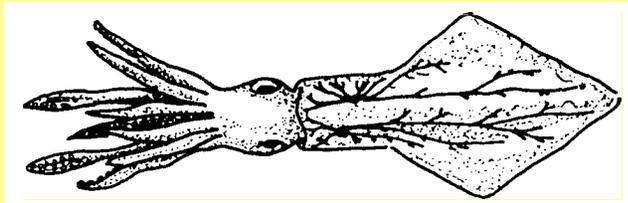


FIG. 11.15: UN ESTÍMULO APLICADO CON UN ELECTRODO INTRACELULAR PUEDE HACER QUE LAS DESPOLARIZACIONES (Y LOS EVENTUALES PA) SE PROPAGUEN EN AMBOS SENTIDOS.



EL CALAMAR Y SU AXON

Los axones de calamar que los neurofisiólogos han usado tan extensamente provienen, como lo muestra la figura, de los ganglios estrellados cercanos a los 10 tentáculos que tiene este molusco cefalópodo. El axón inerva los músculos de la cavidad de la manta, un compartimiento habitualmente lleno de agua de mar. El calamar se mueve por el movimiento de sus tentáculos, pero la brusca contracción de la cavidad de la manta le agrega una

- Velocidad de conducción del impulso nervioso

La velocidad con que la información viaja por una fibra nerviosa depende, principalmente, del diámetro de la fibra y de la presencia o no de **mielina**. Veamos los siguientes hechos: a) un axón gigante de calamar, la preparación preferida de los neurofisiólogos, tiene unos 700 μm de diámetro, es amielínica y conduce con una velocidad de alrededor de 30 m/s (Ver la Nota Aparte: EL CALAMAR Y SU AXON); b) una fibra eferente simpática puede tener 1 μm de diámetro, es amielínica y conduce con una velocidad de alrededor de 2 m/s; c) una fibra mielínica del nervio ciático tiene 20 μm de diámetro y conduce a 100 m/s. La conclusión es que, dentro de las fibras amielínicas, un aumento del diámetro determina un aumento significativo de la velocidad, pero que la mielinización introduce un factor nuevo, distinto, que aumenta la velocidad enormemente.

a) Efecto del diámetro

La relación entre aumento del diámetro y aumento de la velocidad de conducción es lineal (Fig. 11.16) tanto para fibras mielínicas como amielínicas. Para producir el potencial de acción se necesita que llegue a un punto un determinado número de cargas y que estas cargas disminuyan la carga del capacitor y el voltaje de la membrana. Volviendo a la Fig. 11.14 podemos imaginar que las corrientes locales circulan por las resistencias R_o y R_i . Si R_o es constante, cuanto menor sea el valor de R_i , mayor será el valor de i y como $q = i \cdot t$, es fácil ver que el tiempo necesario para que se deposite, en un punto, el número de cargas necesaria como para disparar el potencial de acción será menor. Para un conductor cilíndrico cuanto mayor sea el radio del hilo, mayor será la intensidad. Todos estos factores son tenidos en cuenta en la teoría del cable, llamada así porque surge de analizar el axón como si fuera un cable, en especial un cable submarino, con estaciones de relevo.

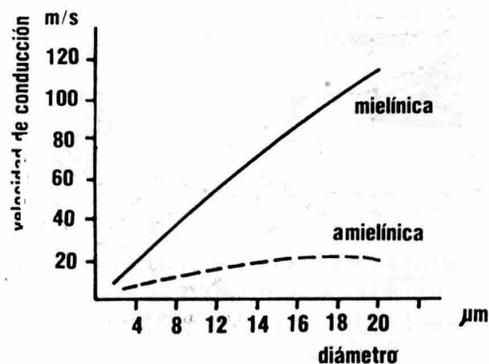
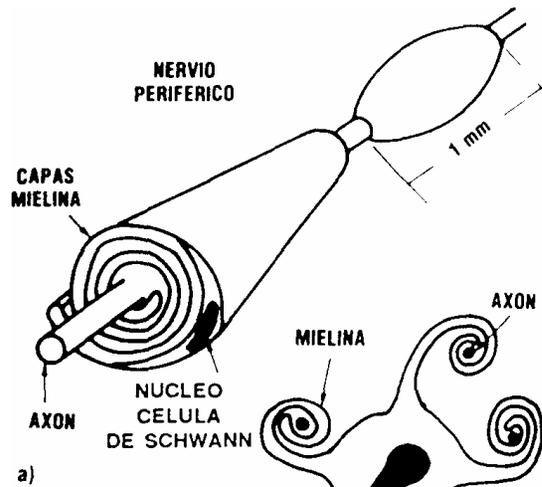


FIG. 11.16: RELACION ENTRE DIÁMETRO DEL AXON Y VELOCIDAD DE CONDUCCION EN FIBRAS MIELINICAS Y AMIELINICAS.

b) Efecto de la vaina de mielina sobre la velocidad de conducción

La **vaina de mielina** esta formada, en las fibras nerviosas periféricas, por las **células de Schwann** que se arrollan alrededor del axón. En el sistema nervioso central, la vaina de mielina la forman los oligodendrocitos. Estas células tienen prolongaciones planas y van agregando, por cada vuelta, dos membranas celulares: un axón con una vaina de 50 vueltas es como si tuviera 100 membranas celulares una arriba de otra. La membrana de las células de Schwann es una membrana lipoproteica, pero con un 75% de lípidos contra un 15% que tiene la membrana de un músculo, lo que le confiere una buena propiedad dieléctrica o aisladora.

La envoltura no es continua a todo lo largo de la fibra ya que ésta interrumpida en los nodos de Ranvier, donde la membrana se pone en contacto con el extracelular como si fuera una fibra amielínica. (Fig. 11.17)



a)
11.17: ORGANIZACION DE LA VAINA DE MIELINA. a) VAINA DE MIELINA EN UN AXON PERIFERICO; b) ALREDEDOR DE UN AXON EN EL SISTEMA NERVIOSO

En las fibras mielinicas ocurre un fenómeno llamado **conducción saltatoria**: las corrientes locales viajan de nodo de Ranvier a nodo de Ranvier y sólo generan potenciales de acción en esos puntos. La distancia entre nodo y nodo es de alrededor de 1 a 2 mm y si las corrientes locales son capaces de viajar y producir su efecto a esa distancia es porque en las fibras mielinicas corrientes disipan menos energía que en las fibras amielinicas. Esto es debido a que las capas de mielina aumentan la resistencia entre que el intra y el extracelular: Es como tener, para una vaina de 50 vueltas, una resistencia de membrana 100 veces mayor. En el trayecto internodal prácticamente no se produce ningún potencial de acción y las cargas solamente deberán despolarizar la membrana y disparar un potencial de acción en los nodos de Ranvier, lo que aumenta la velocidad de conducción. La conducción saltatoria no es la única razón que hace que la velocidad de conducción sea mayor en un nervio mielinico. Se ha demostrado que la velocidad entre los nodos también es mayor y eso está vinculado a que, junto al aumento de resistencia de la membrana, hay una reducción de su capacitancia.

Esto, para la teoría del cable, determina un aumento de la velocidad, pero, por las razones que se señalaron, es preferible quedarnos con la simplificación de la conducción saltatoria.

Pregunta. ¿Entonces, una fibra mielinica es una fibra amielinica "forrada" por la vaina de mielina? La respuesta es no: en los espacios internodales de las fibras mielinicas hay muy pocos canales de Na^+ y casi todos están concentrados en los nodos de Ranvier. Entonces, aun cuando pudiéramos desnudar una fibra mielinica no la convertiríamos en una amielinica.

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAPITULO 11 – CONTINUA PARTE 2

Capítulo 11 parte 2/3

11.5 DEL AXON AL NERVIO, QUE SE PARECEN PERO QUE SON DISTINTOS

Las descripciones sobre los potenciales de acción y su propagación a lo largo de un axón o fibra nerviosa se han hecho teniendo en mente un axón aislado. Sin embargo, la información generada en los receptores o los impulsos nerviosos a los músculos no viaja por axones aislados sino por axones que están dentro de un **nervio**. Podrán ser nervios motores, sensitivos o mixtos, pero, en general, su estructura es similar, estando formados por axones de distintas características.

Por el simple hecho de existir en un nervio axones **distintos** es lógico pensar que también debe ser distinto su comportamiento: distinto potencial de reposo, distinto umbral, distinta velocidad de conducción, resistencia, capacitancia, periodo refractario, etc. En vez de un axón, tendremos una **población** de axones, envuelta por el perineuro. ¿Tiene valor, en esas condiciones, estudiar lo que pasa con un nervio? Claro que sí. Recuérdese que un neurólogo o cualquier médico que vea una lesión del ciático o del trigémino pensará lo que le está pasando al nervio y, secundariamente, lo que le pasa a los axones. En la Tabla 11.1 están reseñadas las características de algunos tipos de fibras en un nervio de mamífero.

- La preparación del nervio ciático aislado de sapo

Para estudiar el comportamiento de un nervio lo más fácil será analizar, en detalle, lo que es una práctica habitual en los laboratorios de fisiología: la preparación del nervio ciático aislado de sapo. Desmedulado y descerebrado el sapo se procede a la disección del nervio, desde la columna vertebral a su terminación en el músculo gastrocnemio (gemelo del hombre). El nervio, de unos 5 a 8 cm, se coloca **sobre** electrodos, ya que se trata de electrodos externos. No hay electrodos intracelulares, de modo que **no** se registran, al menos directamente, potenciales de acción, sino **potenciales de superficie**. (También conocidos como potenciales de acción compuestos, nombre que **no** se usara para evitar confusiones).

INDICE. Parte 2	Página
11.5 DEL AXON AL NERVIO, QUE SE PARECEN PERO QUE SON DISTINTOS	18
11.6 LAS SINAPSIS	23
- Ultraestructura de las sinapsis químicas	25
- La clave de las sinapsis	25
- Los neurotransmisores	28
- La especificidad de los NT colinérgicos	30
- La especificidad de los NT adrenérgicos	31
11.7 LAS SINAPSIS ELECTRICAS	34

Los potenciales que se recogen colocando electrodos en la superficie de un nervio, tienen, si se lo registra con técnicas apropiadas, varios picos o componentes, debido a la presencia en el nervio de axones de diferente diámetro, velocidad de propagación, resistencia de membrana, etc. El cuadro siguiente muestra las características de algunos de ellos, sin intentar clasificarlos en A, B, C ni tampoco en I, II, III y IV y sus subgrupos.

TABLA 11.1 TIPOS DE FIBRAS NERVIOSAS EN NERVIOS DE MAMIFERO

Diámetro (µm)	Velocidad de conducción (m/s)	Duración del PA (ms).	Período refractario absoluto (ms)	Función del PA
20-12	70-120	0,4-0,5	0,4-1	motora
12-5	30-70	0,4-0,5	0,4-1	sensitiva (presión)
5-2	12-30	0,4	0,4-1	sensitiva (dolor, temperatura)
<3	3-15	1,2	1,2	SNA - preganglionar
0,3-1,3	0,7-2,3	2	2	SNA - postganglionar

El equipo es el habitual: osciloscopio y estimulador. Con ellos - se arma el circuito que muestra la Fig. 11.18. Los electrodos 1 y 2, conectados al estimulador, servirán para enviar un pulso cuadrado, despolarizante, que genere en los axones contenidos en el nervio, potenciales de acción. El electrodo 3 está conectado a tierra y servirá para evitar la propagación de las cargas eléctricas, depositadas en 1 y 2 por el estimulador, por la superficie del nervio.

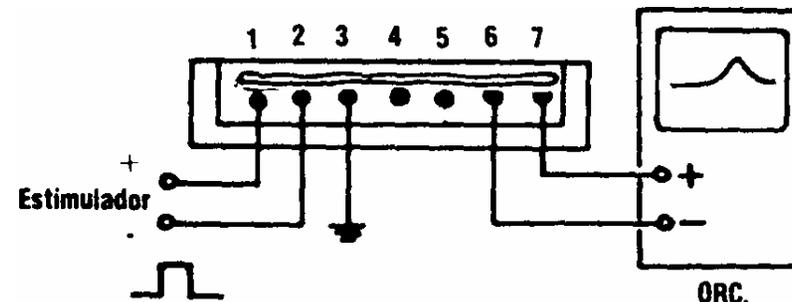


FIG. 11.18: CIRCUITO DE ESTIMULACION Y DE REGISTRO PARA EL ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES DEL NERVIO CIATICO DE SAPO AISLADO

Los electrodos 6 y 7, conectados al osciloscopio, permitirán registrar, en la superficie del nervio, los potenciales que se propagan por los axones.

a) Determinación del umbral y la curva duración-voltaje:

Para que un axón dispare su PA tiene que llegar a la membrana celular un cierto **número de** cargas de modo de cambiar el valor del potencial de reposo y llevarlo al potencial umbral. En el nervio ocurre lo mismo, pero podemos usar las propiedades del pulso cuadrado para verificarlo. Así, se puede comenzar estimulando el nervio con un pulso de 0,1 volt y una duración de 0,02 milisegundos (ms). Por lo general no se obtendrá respuesta porque es un **estímulo subumbral**. Ahora, manteniendo fijo el voltaje, se puede ir aumentando la duración hasta obtener una mínima respuesta como la que muestra la Fig. 11.20

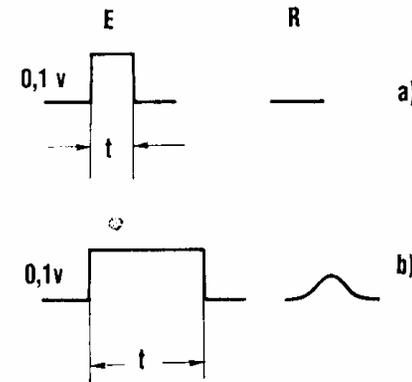
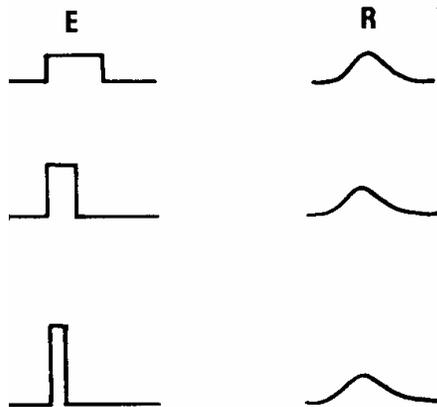


FIG. 11.20: a) EL ESTIMULO NO PRODUJO RESPUESTA (ESTIMULO SUBUMBRAL); b) EL ESTIMULO, AHORA DE MAYOR DURACION, FUE EL MINIMO NECESARIO PARA DETERMINAR UNA RESPUESTA (ESTIMULO UMBRAL).

¿Qué ha ocurrido? Pues que **algunas** fibras han alcanzado su umbral y han disparado su PA. ¿Cómo sabemos que algunas y no todas? No nos adelantemos, lo sabremos más adelante, en el punto b).



Supongamos (es sólo un ejemplo) que hemos logrado ese "umbral" con 0,1 V y 0,12 ms. Podemos ahora tratar de que la imagen de la Fig. 11.20 vuelva a aparecer, pero con un estímulo con una duración menor. Lo lograremos disminuyendo, por ejemplo, la duración a la mitad, pero siempre que aumentemos el voltaje al doble. La imagen, la amplitud del potencial, será también igual si se reduce la duración a 1/4 y se aumenta el voltaje 4 veces y así sucesivamente. Al hacer esto hemos mantenido, en el pulso cuadrado, un **área** constante. Por lo tanto, podemos decir que

$$\text{Voltaje} \cdot \text{duración} = \text{constante} = \text{igual respuesta}$$

y esto ocurre porque

$$\text{Area} = \text{voltaje} \cdot \text{tiempo} = V \cdot t \text{ y como } V = \text{intensidad} \cdot \text{resistencia} = I \cdot R$$

$$\text{Area} = I \cdot R \cdot t \text{ y si } I = q/t \text{ Area} = q / t \cdot R \cdot t = q \cdot R$$

11.21: LA MISMA RESPUESTA (R) PUEDE OBTENERSE CON IMULOS (E) DE BAJO VOLTAJE Y LARGA DURACION O CON MULOS DE ALTO VOITAJE Y CORTA DURACION,

Capítulo 11 parte 2/3

11.5 DEL AXON AL NERVIO, QUE SE PARECEN PERO QUE SON DISTINTOS

Las descripciones sobre los potenciales de acción y su propagación a lo largo de un axón o fibra nerviosa se han hecho teniendo en mente un axón aislado. Sin embargo, la información generada en los receptores o los impulsos nerviosos a los músculos no viaja por axones aislados sino por axones que están dentro de un **nervio**. Podrán ser nervios motores, sensitivos o mixtos, pero, en general, su estructura es similar, estando formados por axones de distintas características.

Por el simple hecho de existir en un nervio axones **distintos** es lógico pensar que también debe ser distinto su comportamiento: distinto potencial de reposo, distinto umbral, distinta velocidad de conducción, resistencia, capacitancia, periodo refractario, etc. En vez de un axón, tendremos una **población** de axones, envuelta por el perineuro. ¿Tiene valor, en esas condiciones, estudiar lo que pasa con un nervio? Claro que sí. Recuérdese que un neurólogo o cualquier médico que vea una lesión del ciático o del trigémino pensará lo que le está pasando al nervio y, secundariamente, lo que le pasa a los axones. En la Tabla 11.1 están reseñadas las características de algunos tipos de fibras en un nervio de mamífero.

- La preparación del nervio ciático aislado de sapo

Para estudiar el comportamiento de un nervio lo más fácil será analizar, en detalle, lo que es una práctica habitual en los laboratorios de fisiología: la preparación del nervio ciático aislado de sapo. Desmedulado y descerebrado el sapo se procede a la disección del nervio, desde la columna vertebral a su terminación en el músculo gastrocnemio (gemelo del hombre). El nervio, de unos 5 a 8 cm, se coloca **sobre** electrodos, ya que se trata de electrodos externos. No hay electrodos intracelulares, de modo que **no** se registran, al menos directamente, potenciales de acción, sino **potenciales de superficie**. (También conocidos como potenciales de acción compuestos, nombre que **no** se usara para evitar confusiones).

INDICE. Parte 2	Página
11.5 DEL AXON AL NERVIO, QUE SE PARECEN PERO QUE SON DISTINTOS	18
11.6 LAS SINAPSIS	23
- Ultraestructura de las sinapsis químicas	25
- La clave de las sinapsis	25
- Los neurotransmisores	28
- La especificidad de los NT colinérgicos	30
- La especificidad de los NT adrenérgicos	31
11.7 LAS SINAPSIS ELECTRICAS	34

Los potenciales que se recogen colocando electrodos en la superficie de un nervio, tienen, si se lo registra con técnicas apropiadas, varios picos o componentes, debido a la presencia en el nervio de axones de diferente diámetro, velocidad de propagación, resistencia de membrana, etc. El cuadro siguiente muestra las características de algunos de ellos, sin intentar clasificarlos en A, B, C ni tampoco en I, II, III y IV y sus subgrupos.

TABLA 11.1 TIPOS DE FIBRAS NERVIOSAS EN NERVIOS DE MAMIFERO

Diámetro (µm)	Velocidad de conducción (m/s)	Duración del PA (ms).	Período refractario absoluto (ms)	Función del PA
20-12	70-120	0,4-0,5	0,4-1	motora
12-5	30-70	0,4-0,5	0,4-1	sensitiva (presión)
5-2	12-30	0,4	0,4-1	sensitiva (dolor, temperatura)
<3	3-15	1,2	1,2	SNA - preganglionar
0,3-1,3	0,7-2,3	2	2	SNA - postganglionar

El equipo es el habitual: osciloscopio y estimulador. Con ellos - se arma el circuito que muestra la Fig. 11.18. Los electrodos 1 y 2, conectados al estimulador, servirán para enviar un pulso cuadrado, despolarizante, que genere en los axones contenidos en el nervio, potenciales de acción. El electrodo 3 está conectado a tierra y servirá para evitar la propagación de las cargas eléctricas, depositadas en 1 y 2 por el estimulador, por la superficie del nervio.

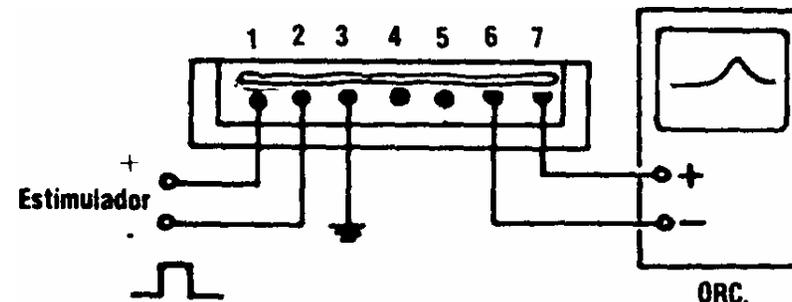


FIG. 11.18: CIRCUITO DE ESTIMULACION Y DE REGISTRO PARA EL ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES DEL NERVIO CIATICO DE SAPO AISLADO

Los electrodos 6 y 7, conectados al osciloscopio, permitirán registrar, en la superficie del nervio, los potenciales que se propagan por los axones.

a) Determinación del umbral y la curva duración-voltaje:

Para que un axón dispare su PA tiene que llegar a la membrana celular un cierto **número de** cargas de modo de cambiar el valor del potencial de reposo y llevarlo al potencial umbral. En el nervio ocurre lo mismo, pero podemos usar las propiedades del pulso cuadrado para verificarlo. Así, se puede comenzar estimulando el nervio con un pulso de 0,1 volt y una duración de 0,02 milisegundos (ms). Por lo general no se obtendrá respuesta porque es un **estímulo subumbral**. Ahora, manteniendo fijo el voltaje, se puede ir aumentando la duración hasta obtener una mínima respuesta como la que muestra la Fig. 11.20

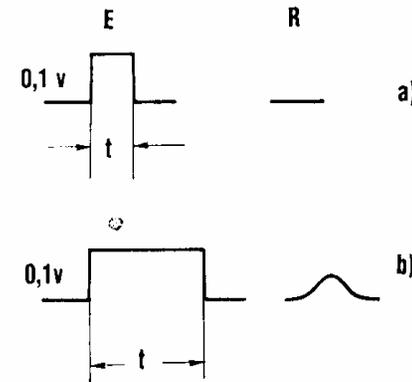
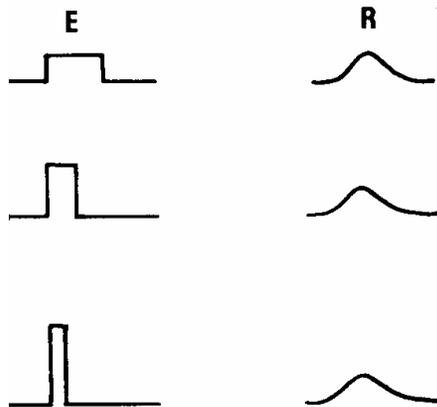


FIG. 11.20: a) EL ESTIMULO NO PRODUJO RESPUESTA (ESTIMULO SUBUMBRAL); b) EL ESTIMULO, AHORA DE MAYOR DURACION, FUE EL MINIMO NECESARIO PARA DETERMINAR UNA RESPUESTA (ESTIMULO UMBRAL).

¿Qué ha ocurrido? Pues que **algunas** fibras han alcanzado su umbral y han disparado su PA. ¿Cómo sabemos que algunas y no todas? No nos adelantemos, lo sabremos más adelante, en el punto b).



Supongamos (es sólo un ejemplo) que hemos logrado ese "umbral" con 0,1 V y 0,12 ms. Podemos ahora tratar de que la imagen de la Fig. 11.20 vuelva a aparecer, pero con un estímulo con una duración menor. Lo lograremos disminuyendo, por ejemplo, la duración a la mitad, pero siempre que aumentemos el voltaje al doble. La imagen, la amplitud del potencial, será también igual si se reduce la duración a 1/4 y se aumenta el voltaje 4 veces y así sucesivamente. Al hacer esto hemos mantenido, en el pulso cuadrado, un **área** constante. Por lo tanto, podemos decir que

$$\text{Voltaje} \cdot \text{duración} = \text{constante} = \text{igual respuesta}$$

y esto ocurre porque

$$\text{Area} = \text{voltaje} \cdot \text{tiempo} = V \cdot t \text{ y como } V = \text{intensidad} \cdot \text{resistencia} = I \cdot R$$

$$\text{Area} = I \cdot R \cdot t \text{ y si } I = q/t \text{ Area} = q / t \cdot R \cdot t = q \cdot R$$

11.21: LA MISMA RESPUESTA (R) PUEDE OBTENERSE CON IMULOS (E) DE BAJO VOLTAJE Y LARGA DURACION O CON MULOS DE ALTO VOITAJE Y CORTA DURACION,

Esto significa que si la resistencia del nervio se mantiene constante, el área del pulso cuadrado es una cantidad de cargas y a áreas iguales, cargas iguales y respuestas iguales.

Si hacemos un gráfico de duración vs voltaje (Fig. 11.21) con cada uno de los puntos en los que encontramos igual respuesta, se vera una curva como la que muestra la figura. Esta es una función hiperbólica en la que se cumple (dentro de las variaciones de una determinación experimental en un tejido vivo) que:

$$Y \cdot X = \text{constante}$$

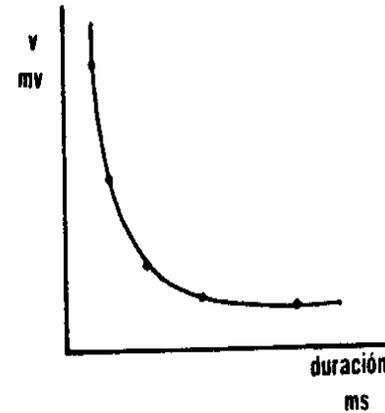


FIG. 11.21 EL VOLTAJE NECESARIO PARA OBTENER UNA RESPUESTA ES UNA HIPERBOLA EQUILATERA, EN ESTE GRAFICO, CADA PUNTO REPRESENTA UNA RESPUESTA UMBRAL.

b) Estímulos supraumbrales y reclutamiento

Si el nervio estuviera formado por un único axón o todos los axones fueran idénticos, un estímulo mayor no produciría una respuesta de mayor amplitud: se cumpliría la ley del todo o nada. Sin embargo, veamos que pasa si en uno de los puntos "umbrales" del experimento anterior, dejando fija la duración, aumentamos progresivamente el voltaje. El resultado está en la Fig.11.22. A mayor voltaje de estimulación, mayor voltaje (amplitud) de respuesta, hasta alcanzar un máximo-



FIG. 11.22 CUANDO SE ESTIMULA EL NERVIO CON UN ESTIMULO (E) DE DURACION CONSTANTE, UN AUMENTO DEL VOLTAJE DE ESTIMULACION DETERMINA UNA RESPUESTA (R) DE UN VOLTAJEN MAYOR HASTA LLEGAR A UN MAXIMO

¿Hay una contradicción con la **ley de todo o nada**, en la que la respuesta es independiente de la "fuerza" del estímulo? Nada de eso. Lo que ocurre es que en el nervio hay axones con distintos umbrales y la amplitud del potencial de superficie va aumentando a medida que más axones entran en el juego, más axones superan su umbral y disparan su potencial de acción. La ley del todo o nada sirve para cada uno de los axones pero no para explicar el comportamiento de una población de axones.

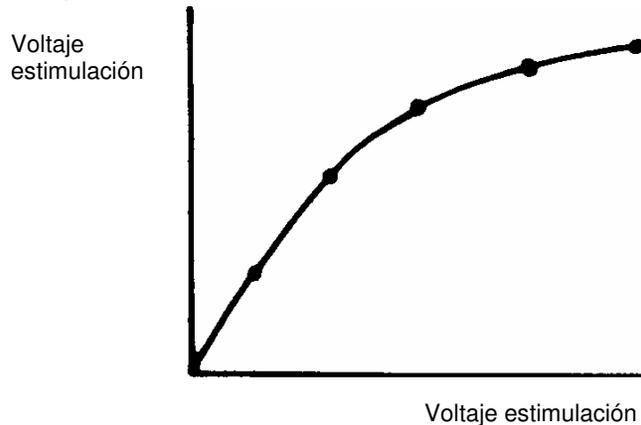


FIG. 11.23: RECLUTAMIENTO. EL VOLTAJE DE RESPUESTA, MEDIDO EN LA SUPERFICIE DEL NERVI, AUMENTA CON EL VOLTAJE DE ESTIMULACION HASTA UN MAXIMO, CUANDO TODAS LAS FIBRAS HAN RESPONDIDO.

Si se aumenta paso a paso el voltaje de estimulación y en cada uno de ellos se mide en el osciloscopio la amplitud de la respuesta, se puede construir una curva como la que muestra la Fig. 11.23. Esta curva se explica diciendo que a medida que se aumenta el voltaje se van **reclutando** más y más fibras, hasta que todas las fibras han sido reclutadas. Es, obviamente, una curva de saturación, como la que se vio en todos los fenómenos en que hay un número finito de sitios. En este caso, de axones.

c) Los periodos refractarios de un nervio:

Un axón tiene un periodo refractario absoluto y otro relativo que, medido en ms, es un valor relativamente constante para ese axón. En un nervio puede haber distintos periodos refractarios porque hay distintos axones. Para comprobarlo se procede a enviar, por medio del estimulador, no ya un pulso cuadrado sino 2 seguidos (Fig. 11.24).

A este tipo de estímulo se lo conoce como **pulsos gemelos** (twin pulses). Al tiempo que media entre los 2 pulsos se lo llama **RETARDO** (delay en inglés). En la Fig. 11.24 hay tres casos: a) 2 pulsos con un retardo de 200 ms, con dos respuestas iguales; b) 2 pulsos con un retardo de 5 ms con dos respuestas, pero la segunda menor que la primera; c) 2 pulsos con un retardo de 1 ms con una sola respuesta. ¿Por qué ha ocurrido esto? En a) el primer estímulo provocó su respuesta, paso un tiempo suficiente, todas las fibras salieron del periodo refractario y el segundo estímulo fue capaz de dar una segunda respuesta igual a la primera. En c) el segundo estímulo tomó a todas las fibras en el periodo refrac-

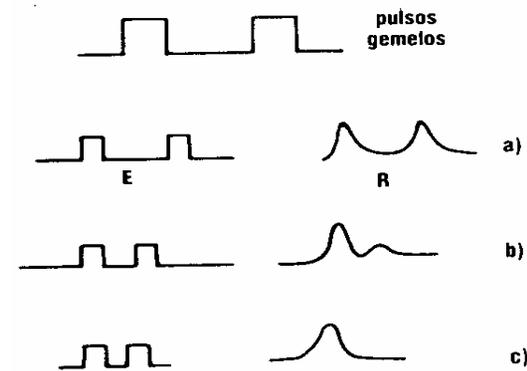


Fig. 11.24 DETERMINACION DEL PERIODO REFRACTARIO DEL NERVI CON PULSOS GEMELOS

tario y no hubo una segunda respuesta. En b) **algunas** fibras estaban en periodo refractario y otras no. Por lo tanto, el reclutamiento y la amplitud del potencial de superficie fue menor.

d) Determinación de la velocidad de conducción de un nervio.

Este es otro de los experimentos que se pueden hacer en el laboratorio, con el nervio ciático del sapo. Por su importancia en la clínica volveremos sobre este tema en la Nota Aparte: LA VELOCIDAD DE CONDUCCION Y LAS ENFERMEDADES QUE ALTERAN LA MIELINA.

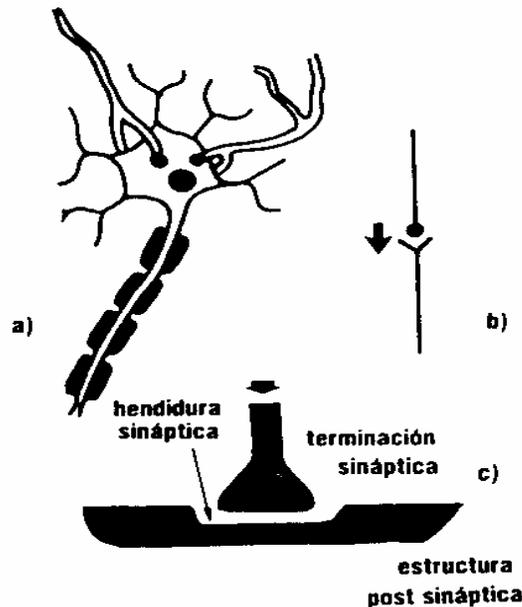


FIG. 11.25 SINAPSIS . a) DOS AXONES HACEN SINAPSIS EN UN CUERPO NEURONAL; b) REPRESENTACION ESQUEMATICA DE UNA SINAPSIS Y EL SENTIDO DE LA TRANSMISION. c) PARTES DE UNA SINAPSIS

11.6. LAS SINAPSIS

Sinapsis eléctricas y sinapsis químicas. Volviendo al ejemplo del reflejo de retracción, podemos aceptar que la información ha viajado, a través de despolarizaciones y potenciales de acción sucesivos, desde la piel al asta posterior de la medula espinal. Allí termina una neurona y la información hay que pasársela a la neurona siguiente a través de otra sinapsis (Fig. 11.25) La pregunta es **cómo**. Desde la muy antigua idea del sistema nervioso como una red continua, a las sinapsis eléctricas y a la sinapsis químicas o que usa un neurotransmisor (NT) ha habido un largo camino. Las que usan NT son las preponderantes en el hombre, aunque las eléctricas merecen ser conocidas (Ver la NOTA APARTE (al final de Capítulop): JOHN ECCLES, LAS SINAPSIS ELECTRICAS Y MENTE-CEREBRO)

Entre una neurona y otra aparece un espacio de unos 200 Å (1 Å = 10^{-8} cm) o 20 nm de espacio extracelular y la información debe saltar de una a otra neurona. y

esto constituye, al menos desde el punto de vista eléctrico, algo así como un "abismo". La pregunta es cómo. Midiendo con microelectrodos (Fig. 11.26) se encuentra:

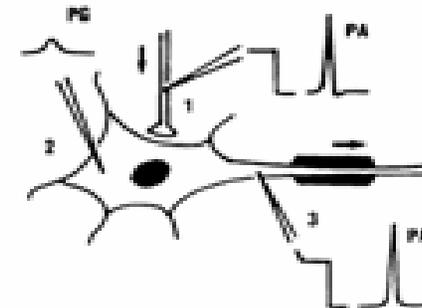


Fig. 11.26 POTENCIALES EN AXON AFERENTE (1), EN EL CUERPO DE LA NEURONA (2) Y EN EL CONO DE IMPLANTACION (3)

- PA en el axón de la primera neurona (1)
- Potenciales graduados en el cuerpo de la segunda neurona (2)
- PA en el cono de implantación de la segunda neurona (3)

La idea general es que la llegada del potencial de acción a la terminación de la primera neurona induce la aparición, en el cuerpo de la segunda, de potenciales que no siguen la ley del todo o nada. Son graduados y en ese sentido se parecen a los potenciales generados de los transductores biológicos. Generan corrientes locales y su voltaje aumenta con la intensidad del estímulo.

En este caso, el voltaje aumenta con la frecuencia de los potenciales de acción que llegan a la terminación de la primera neurona que, a su vez, como sabemos, aumenta con la intensidad del estímulo en el transductor. Pueden ocurrir dos cosas (Fig. 11.27 a) el potencial graduado aparece como una **despolarización** de la membrana del cuerpo neuronal, con lo que tomara el nombre de **potencial excitatorio postsináptico (PEPS)**. También puede ocurrir una **hiperpolarización**, también graduada y en relación con la frecuencia, del cuerpo neuronal y será un **potencial inhibitorio postsináptico (PIPS)**. (Fig. 11.27 b) En el primer caso, si el potencial graduado es lo suficientemente elevado como para alcanzar el umbral, puede aparecer un potencial de acción en la raíz del axón de la segunda neurona, con lo que el impulso nervioso se propagará y se le dará a esta sinapsis el nombre de **sinapsis excitatoria**. Si, por lo contrario, lo que aparece como potencial graduado es una hiperpolarización, no aparecerá un potencial de acción en la segunda neurona, el impulso nervioso no se conducirá y será una **sinapsis inhibitoria**.

En la mayoría de los casos, a una misma neurona llegan varias terminaciones nerviosas, algunas con capacidad excitatoria y otras inhibitoria y el resultado final dependerá de la suma algebraica de los PEPS y PIPS, lo que hace que las sinapsis sean algo más que un simple pasaje de señales de una neurona a otra. Ahora veremos cómo se produce el salto del abismo.

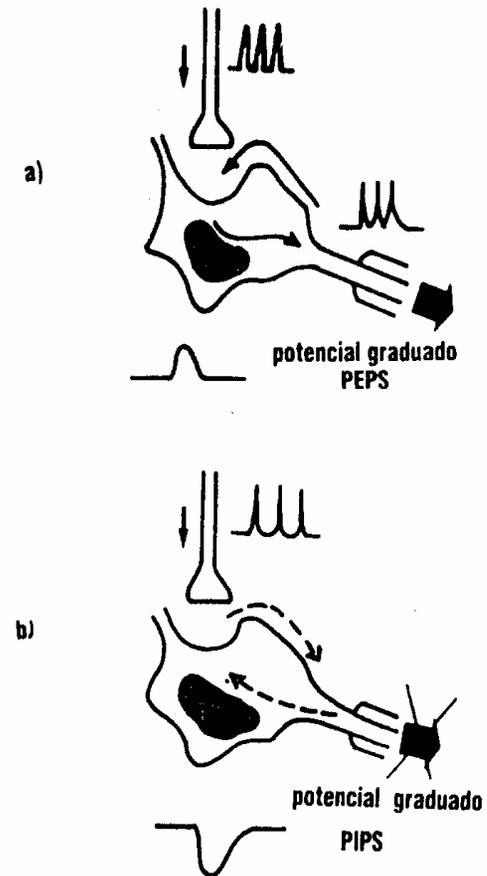


FIG. 11.27 DE ACUERDO A LA NATURALEZA DE LA SINAPSIS, LOS PA PUEDEN GENERAR UN PEPS O UN PIPS. LOS PEPS PUEDEN INICIAR LA CONDUCCION Y LOS PIPS NO

- Ultraestructura de las sinapsis químicas

Una sinapsis es el conjunto formado por la parte final de la primera neurona, el espacio interneuronal y la parte inicial de la segunda neurona. Los estudios de microscopía electrónica han permitido identificar, en la mayoría de ellas, los siguientes elementos (Fig. 11.28); 1) el botón presináptico; 2) las vesículas sinápticas; 3) las mitocondrias; 4) la membrana presináptica; 5) la hendidura sináptica; 6) la membrana postsináptica.

¿Entre qué estructuras se establece una sinapsis? Hay sinapsis **axodendríticas** entre axones y dendritas, **axosomáticas** (axones con cuerpos neuronales), axoaxónicas (axones con axones) y algunas otras combinaciones **entre neuronas**. Sin embargo, hay también sinapsis que vinculan axones con músculo (**unión neuromuscular**) y sinapsis entre axones y glándulas u otros tejidos.

Lo importante es definirla como la zona entre dos células, donde una al menos es una célula nerviosa, y que permite la excitación o inhibición de una por la otra.

Hay muchos modelos de sinapsis químicas, con vesículas esféricas o planas, hendiduras amplias o estrechas, simples o combinadas pero el patrón general se repite.

- La clave de las sinapsis químicas: un sistema agonista - receptor

Lo habitual en el hombre son las sinapsis químicas en las que el “salto” se hacen usando NT. La idea de cómo funcionan es la siguiente:

a) La estimulación de los nervios que llegan a un órgano produce **efectos** definidos. Por ejemplo, la estimulación del nervio vago determina una disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia) y la estimulación del simpático un aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia).

b) La adrenalina, aislada de la medula suprarrenal, inyectada por vía endovenosa, produce efectos similares a los producidos por la estimulación nerviosa simpática.

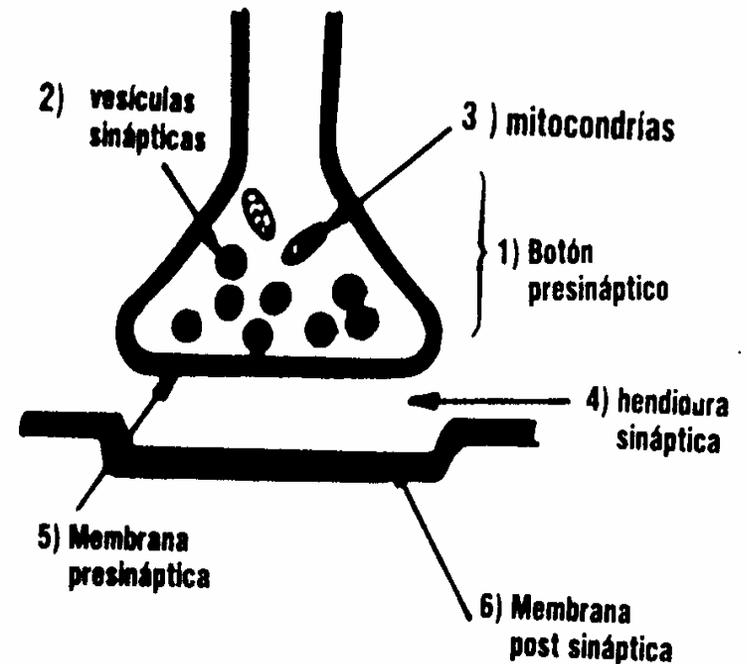


Fig. 11. 28: ESTRUCTURA DE UNA SINAPSIS QUÍMICA.: SUS ELEMENTOS FUNDAMENTALES.

c) Si en un animal de experimentación se estimulan los nervios simpáticos cardiacos, la sangre que pasó por el corazón contiene una sustancia capaz de producir taquicardia en **otro** corazón, mientras que si lo que se estimulo fue el vago, la sangre llevará una sustancia capaz de producir bradicardia en et otro corazón.

d) Existe un **retardo sináptico** de unos 0,5 ms. Como se verá, este retardo es una de las diferencias entre las sinapsis químicas y eléctricas

e) Las sustancias **adrenalina, noradrenalina, acetilcolina y dopamina** son identificadas como neurotransmisores porque estas sustancias, agregadas en las proximidades de las sinapsis correspondientes, imitan el efecto de la estimulación.

f) Estas sustancias tienen **especificidad**, por lo que una sinapsis colinérgica no es estimulada por adrenalina y viceversa. Se pueden obtener respuestas crecientes frente a concentraciones crecientes, con una curva dosis-respuesta como la señalada para la interacción **agonista-receptor** (ver Cap. 4).

g) Hay sustancias que pueden actuar como antagonistas de los neurotransmisores, inhibiendo su efecto.

h) Las vesículas sinápticas contienen el neurotransmisor específico en concentraciones elevadas.

i) Por la llegada de potenciales de acción al botón presináptico, las vesículas sinápticas se fusionan a la membrana presináptica y descargan su contenido, hacia la hendidura sináptica, por exocitosis.

j) Para que la exocitosis ocurra se necesita que exista Ca^{++} en el medio extracelular.

k) La descarga de la sustancia contenida en las vesículas es **cuántica**. Esto quiere decir que ocurre por fusión a la membrana y exocitocitosis de 1, 5, 100 o 10000 vesículas o "paquetes", pero de una manera discreta, existiendo una relación directa entre la **frecuencia** de los potenciales de acción que llegan a la sinapsis y el número de vesículas descargadas.

- La secuencia potencial de acción - liberación del neurotransmisor - potencial graduado -- potencial de acción

Las evidencias permiten reconstruir la siguiente secuencia:

- 1) El potencial de acción, al llegar al botón presináptico, abriría canales de Ca^{++} voltaje-dependientes.
- 2) El Ca^{++} entraría a la célula por su gradiente de concentración y promovería la fusión de las vesículas sinápticas a la membrana presináptica y la descarga del neurotransmisor a la hendidura sináptica.
- 3) Las moléculas del neurotransmisor actuarían sobre receptores postsinápticos que serían proteínas--canales, agonista-dependientes, aumentando la conductancia a distintos iones y la aparición de despolarizaciones o hiperpolarizaciones.

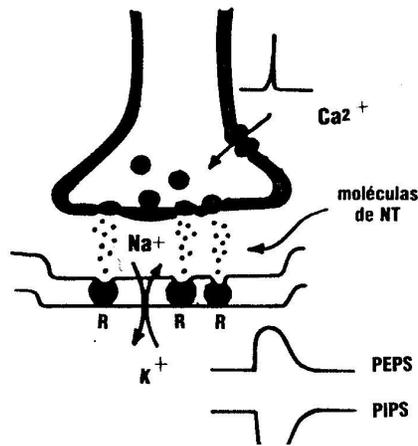


Fig. 11. 29 EN UNA SINAPSIS QUIMICA. LA ENTRADA DE Ca^{++} PROMUEVE EXOCITOSIS DE LAS VESICULAS CONTENIENDO EL NEUROTRANSMISOR (NT), QUE SE UNE AL RECEPTOR ESPECIFICO (R). EL CAMBIO EN LA PERMEABILIDAD AL Na^{+} Y AL K^{+} DETERMINA LA APARICION DE PEPS O PIPS.

4) El número de canales abiertos sería proporcional a la concentración de NT en la hendidura, lo que determinaría la aparición de potenciales graduados.

5) Estos potenciales se propagarían electrotonicamente (corrientes locales) a través del cuerpo neuronal para alcanzar el cono de implantación y el segmento inicial del axón de la segunda neurona, donde determinarían la aparición, de ser una despolarización de magnitud suficiente, de un potencial de acción.

¿Por que en el segmento inicial del axón y no antes? Es nuevamente un problema relacionado con la resistencia intracelular y con la capacitancia y resistencia de la membrana: por su forma es más fácil conducir por el cuerpo neuronal que producir un PA la membrana del cuerpo de la neuronal, situación que se invierte en el comienzo del axón.

6) Este potencial se propaga por el axón por los mecanismos que ya conocemos.

- Síntesis y destrucción del neurotransmisor

Para que un neurotransmisor actúe como tal debe cumplir con algunos requisitos:

- 1) Debe estar disponible para ser segregado durante largos periodos. Esto es, que no basta que este allí, en las vesículas, sino que estas deben ser rellenas continuamente.

Esto logra por la síntesis local del neen algunos casos, por la recaptació de parte del material segregado.

2) La concentración del neurotransmisor en la hendidura debe aumentar con el estímulo y disminuir inmediatamente después ya que esa es la única manera de asegurar que el efecto dependa del estímulo. Si no fuera así, un primer estímulo intenso determinaría un efecto también intenso, pero un segundo estímulo, de menor magnitud, no podría ser transmitido porque los sitios, los receptores, estarían ocupados. La concentración del neurotransmisor en la hendidura puede disminuir por **difusión**, por **hidrólisis** y también por **recaptación** hacia el botón presináptico.

- Los neurotransmisores

Si bien todas las sinapsis químicas tienen la misma estructura básica, se diferencian por la naturaleza del neurotransmisor que utilicen y, por supuesto, por la manera en que lo sintetizan y utilizan. Así habrá sinapsis colinérgicas, adrenérgicas, dopaminérgicas, etc. Hay más de veinte sustancias distintas que en el sistema nervioso (central, periférico, simpático y parasimpático) han sido identificadas como posibles neurotransmisores y su número sigue aumentando.

a) Acetilcolina: Este neurotransmisor se sintetiza en el botón presináptico y resulta (Fig. 11.30) de la unión de la colina con un grupo acetilo, con la intervención de la colina-acetiltransferasa. Como en muchos otros casos, este grupo acetilo proviene de la acetilcoenzima A cuyo centro reactivo es un grupo sulfhidrilo. La colina, un catión es, por su parte, incorporada del medio extracelular por un mecanismo de transporte activo que permite su almacenamiento en las vesículas en contra de su gradiente de concentración.

Se ha calculado que existen unas 10000 moléculas de acetilcolina por cada vesícula sináptica, de modo que si se rompieran 500 vesículas se segregarían, en la hendidura, unos cinco millones de moléculas de acetilcolina.

Estas moléculas son liberadas y alcanzan el receptor para la acetilcolina en menos de 1 ms. El receptor de la acetilcolina es una proteína intrínseca de la membrana postsináptica con un peso molecular de 255000 y se comporta como un canal con dos configu-

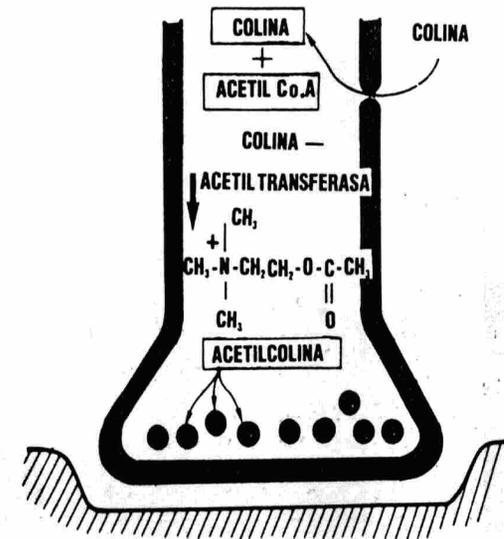
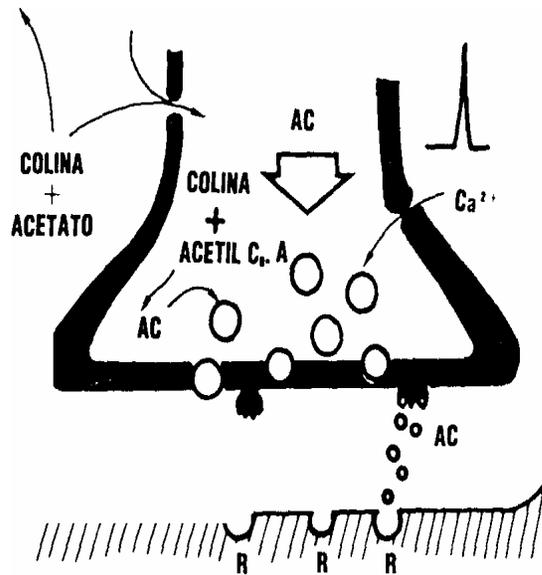


FIG. 11.30 SINTESIS DE ACETILLCOLINA EN UNA SINAPSIS COLINERGICA

raciones: abierto, en la que deja pasar cationes (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) y excluye aniones (Cl^-) o cerrado. Si el canal se abre de modo que $g_{\text{Na}^+} = g_{\text{K}^+}$, la sinapsis será excitatoria, ya que el potencial de la membrana postsináptica tenderá a ir a un valor intermedio entre el potencial de equilibrio del Na^+ y del K^+ , lo que significa, claramente, una despolarización. Esto es lo que ocurre, por ejemplo, en la unión neuromuscular. Por el contrario, el nervio vago que inerva el corazón descarga acetilcolina pero su acción es inhibitoria, posiblemente porque el canal se abre pero con una $g_{\text{K}^+} > g_{\text{Na}^+}$, lo que induce una hiperpolarización.

Este canal, a diferencia del canal de Na^+ , no se inactiva espontáneamente y permanecerá "abierto" mientras haya acetilcolina. Esta será destruida por acción de la **acetilcolinesterasa**, con lo que la concentración disminuirá, la acetilcolina se despegará de su receptor y el canal se cerrará. Nótese que aquí no hay, como en los potenciales de acción, un segundo canal, como el de K^+ , que ayuda a la repolarización.



La acetilcolinesterasa es capaz de hidrolizar una molécula de acetilcolina en $40 \mu\text{s}$ (microsegundos) por lo que la desaparición del neurotransmisor de la hendidura sináptica y la repolarización de la membrana postsináptica ocurren muy rápidamente.

FIG. 11.31 LIBERACION DE ACETILCOLINA (AC), SU TRANSFORMACION EN COLINA Y ACETATO POR ACCION DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LA CAPTACION DE COLINA

- Sinapsis en las que el neurotransmisor es acetilcolina

La acetilcolina actúa como neurotransmisor en:

- 1) Todas las uniones neuromusculares, la sinapsis entre axones y músculo esquelético.
- 2) Las sinapsis de los ganglios del sistema nervioso autónomo, esto es, entre las fibras pre y postganglionares.
- 3) Las sinapsis entre axones y células efectoras del sistema parasimpático en algunas sinapsis del sistema nervioso central. Así, por ejemplo, no contienen acetilcolina las raíces dorsales de la medula espinal, los nervios ópticos y cerebelo, mientras hay abundante acetilcolina en las raíces ventrales, el núcleo caudado y la retina (Ver la Nota Aparte: LA ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES COLINERGICOS).

LA ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES COLINERGICOS

La especificidad de una sinapsis esta dada por la naturaleza del receptor postsináptico que hará, por ejemplo, que la unión neuromuscular sea sensible a la acetilcolina y no a la adrenalina. Sin embargo, no hay un único tipo de receptor colinérgico: a) el vago descarga acetilcolina y su acción bradicardizante puede ser imitada por la **muscarina** (un alcaloide del hongo venenoso *Amanita muscaria* e inhibida por la **atropina** (un alcaloide de la *Belladonna*); b) en la unión neuromuscular se descarga acetilcolina y su acción como iniciadora de la contracción muscular puede ser imitada por la **nicotina** (alcaloide de la *Nicotina tabacum*) e inhibida por el CURARE (aislado de la corteza de diversas especies del genero *Strychnos* y *Chondodendron tormentosum*). La muscarina no produce contracción ni la atropina relajación del músculo esquelético y, del mismo modo, la nicotina no produce bradicardia ni el curare detiene al corazón. Por eso se habla de **receptores nicotínicos** y **receptores muscarínicos** como los dos grandes grupos de receptores colinérgicos. Aunque todas estas sustancias se pueden obtener por síntesis, se han dado sus orígenes para que el estudiante entienda como operaba la farmacología y la fisiología de hace algunos años. Hay subtipos de receptores colinérgicos, que será descriptos junto a la historia del curare y la contaremos en la Nota Aparte: EL CURARE.

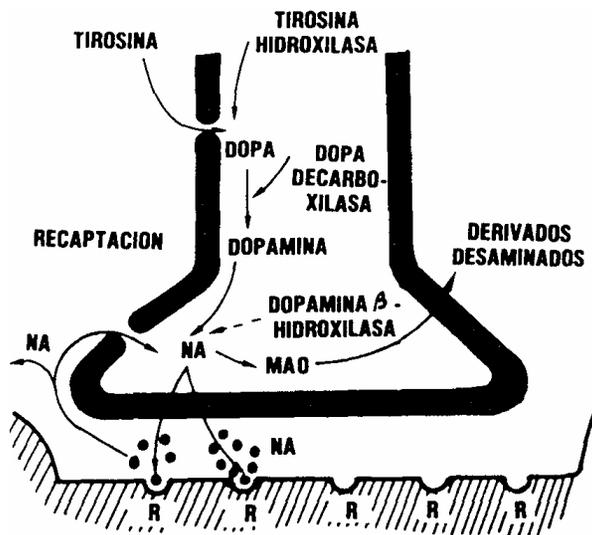


FIG. 11.32: SINAPSIS NORADRENERGICA. SINTESIS Y LIBERACION DE NORADRENALINA. SU ELIMINACION DE LA HENDIDURA SINAPTICA OCURRE POR DEGRADACION ENZIMATICA, POR DIFUSION Y POR RECAPTACION.

b) Noradrenalina Esta sustancia es el neurotransmisor principal dentro del grupo de las sinapsis mediadas por catecolaminas (Ver Cap. 4). Estas se sintetizan a partir del aminoácido **fenilalanina** que, por hidroxilación da **tirosina** y **DOPA** (en ingles: 3,4 Dihydroxyphenylalanine). Esta, por descarboxilación, se convierte en **dopamina**, la que, por oxidación, pasa a **noradrenalina**. Esta, por metilación, se convierte en **adrenalina**. Estos pasos ocurren por la intervención de las respectivas enzimas y la cadena puede interrumpirse al nivel de dopamina, en cuyo caso la sinapsis será "dopaminérgica", a nivel de noradrenalina (lo más frecuente) y será "noradrenérgica" o, si llega a adrenalina, "adrenérgica".

Sin embargo, este ultimo termino puede traer confusión ya que a TODAS estas sinapsis se las suele llamar adrenérgicas.. Habria que llamarlas "catecolaminérgicas", pero es mas complicado. (Fig. 11.32)

- Liberación y desaparición de las catecolamina

Las catecolaminas se almacenan, como la acetilcolina, en vesículas sinápticas y son liberadas por la entrada de Ca^{++} que ocurre por la llegada de un potencial de acción. La desaparición de ese grupo de neurotransmisores de la hendidura sináptica ocurre por: a) degradación enzimática; b) difusión; c) recaptación.

ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS

Desde los trabajos de Raymond P. Ahlquist en 1948 es habitual decir que en las sinapsis adrenérgicas hay dos poblaciones de receptores: los receptores ALFA (α) y los receptores BETA (β). La idea es la siguiente: en una preparación experimental como, por ejemplo, el intestino aislado de rata, se estimulan los nervios simpáticos lo que determina la relajación de su musculatura lisa. Terminada la estimulación, se agrega noradrenalina al liquido que baña al intestino con lo que se obtiene también relajación, por lo que se concluye que interviene una sinapsis adrenérgica. Entonces se ensayan distintas sustancias o **agonistas** con acción adrenérgica. Las principales son: Adrenalina (A), noradrenalina (NA) e isoproterenol (ISO) y se ve la **potencia** de su acción. Por potencia debe entenderse la concentración en moles/L de cada una de ellas necesaria para obtener determinado efecto: cuanto menos concentración se necesite, mayor será la potencia del agonista. En el caso del intestino, el orden de potencia es $A > NA > ISO$. En otra preparación, las arterias coronarias, por ejemplo, la estimulación simpática y el agregado de NA determina una dilatación (relajación de la musculatura) pero el orden de potencia es $ISO > NA > A$. Se dirá, entonces, para darle algún nombre a este distinto comportamiento, que el intestino posee receptores alfa y las coronarias receptores beta. El siguiente paso es el ensayo de **antagonistas** específicos. Así, el **propranolol** es el prototipo del bloqueante beta ya que en presencia de esta sustancia, los agonistas ya no podrán actuar sobre los receptores beta. Del mismo modo, la **fentolamina** es un antagonista o bloqueante alfa ya que inhibe la acción de los agonistas adrenérgicos sobre los receptores alfa. Es importante destacar que, por lo general, en todos los tejidos hay receptores tanto alfa como beta, pero lo que cambia es la proporción de uno y otro. Así, un intestino bloqueado con un antagonista alfa podrá mostrar la acción de los receptores beta. Los receptores α se clasifican, a su vez, en α_1 y α_2 y los β_1 y β_2 . Cuales son los criterios para la identificación de estos subtipos de receptores y su ubicación en las membranas sinápticas será tratado en el Cap. 12

a) **Degradación enzimática.** Ocurre por la intervención de dos enzimas: la **catecol-O-metil-transferasa (COMT)** y la **monoaminoxidasa (MAO)** que forman productos no-activos que pasan a la circulación.

b) **Difusión:** como en el caso de la acetilcolina, parte de la noradrenalina y otras catecolaminas no utilizadas o degradadas, pasan a la circulación por difusión desde la hendidura sináptica.

c) **Recaptación:** una importante fracción de la noradrenalina es recaptada por el botón presináptico y utilizada nuevamente en la neurotransmisión. Mientras en las sinapsis colinérgicas se recapta **colina** y no acetilcolina, aquí la recaptación es de noradrenalina, el transmisor completo. (Hay un receptor presináptico para la adrenalina).

- Naturaleza de el receptor adrenérgico

La unión neuromuscular es la sinapsis química colinérgica por excelencia pero más recientemente, la enorme cantidad de drogas de uso médico que actúan sobre la liberación y recaptación de catecolaminas han hecho que estas sinapsis hayan merecido un detallado estudio. Se sabe que el receptor **beta** del corazón humano, por ejemplo, es un polipéptido de unos 62000 de peso molecular.

- Sinapsis en las que intervienen las catecolaminas

Las catecolaminas actúan como neurotransmisores en:

- 1) A través de noradrenalina, en la mayoría de las sinapsis entre efector y fibras postganglionares del sistema simpático. La noradrenalina también es neurotransmisor en muchas partes del sistema nervioso central.
- 2) La dopamina es neurotransmisor en partes del sistema nervioso central y en la retina.
- 3) La adrenalina se libera de la médula de la glándula suprarrenal por estimulación parasimpática y actúa como hormona. Las sinapsis parasimpático-adrenal son sinapsis colinérgicas.

c) Otras sustancias que actúan como neurotransmisores

La acetilcolina y la noradrenalina son las sustancias principales en las sinapsis del sistema nervioso periférico, ya sea este sensitivo, motor, simpático o parasimpático. En el sistema nervioso central el número de neurotransmisores y su modo de acción aumenta considerablemente. En la Tabla 11. 2 hay una lista de algunos de ellos y su modo de síntesis y degradación. Es importante señalar que mientras la acetilcolina y la noradrenalina pueden ejercer acciones excitatorias o inhibitorias de acuerdo a su relación con el receptor, aminoácidos como GABA (en inglés: gamma-aminobutyric acid) y glicina actúan siempre como inhibidores. La hipótesis es que estos agonistas actuarían sobre canales de Cl^- , aumentando la conductancia a este ion. La consecuencia sería una estabilización de membrana, para el caso en que el Cl^- este en equilibrio electroquímico o, como parece ser, una hiperpolarización de la membrana postsináptica. Esto último apoyaría la idea (ver Cap. 10) de que el V_{Cl} tiene un valor que es algunos milivoltios más negativo que el V_m .

TIPOS Y SUBTIPOS DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS EN LAS SINAPSIS ADRENERGICAS

Desde los trabajos de Raymond P. Ahlquist en 1948 es habitual decir que en las sinapsis adrenérgicas hay dos poblaciones de receptores: los receptores **alfa (α)** y los receptores **beta (β)**. La idea es la siguiente: en una preparación experimental como, por ejemplo, el intestino aislado de rata, se estimulan los nervios simpáticos lo que determina la relajación de su musculatura lisa. Terminada la estimulación, se agrega noradrenalina al líquido que baña al intestino con lo que se obtiene también relajación, por lo que se concluye que interviene una sinapsis adrenérgica. Entonces se ensayan distintas sustancias o agonistas con acción adrenérgica. Las principales son: Adrenalina (A), noradrenalina (NA) e isoproterenol (ISO) y se ve la potencia de su acción. Por potencia debe entenderse la concentración en moles/L de cada una de ellas necesaria para obtener un determinado efecto: cuanto menos concentración se necesite, mayor será la potencia del agonista. En el caso del intestino, el orden de potencia es $A > NA > ISO$. En otra preparación, las arterias coronarias, por ejemplo, la estimulación simpática y el agregado de NA determina una dilatación (relajación de la musculatura) pero el orden de potencia es $ISO > NA > A$. Se dirá, entonces, para darle algún nombre a este distinto comportamiento, que el intestino posee receptores alfa y las coronarias receptores beta. El siguiente paso es el ensayo de antagonistas específicos. Así, el propranolol es el prototipo del bloqueante beta ya que en presencia de esta sustancia, los agonistas ya no podrán actuar sobre los receptores beta. Del mismo modo, la fentolamina es un antagonista o bloqueante alfa ya que inhibe la acción de los agonistas adrenérgicos sobre los receptores alfa. Es importante destacar que, por lo general, en todos los tejidos hay receptores tanto alfa como beta, pero lo que cambia es la proporción de uno y otro. Así, un intestino bloqueado con un antagonista alfa podrá mostrar la acción de los receptores beta. Los receptores α se clasifican, a su vez, en α_1 y α_2 y los beta en β_1 y β_2 . Cuáles son los criterios para la identificación de estos subtipos de receptores y su ubicación en las membranas sinápticas será tratado en el CAP. 12, ya que tienen mucho que ver con la contracción del músculo cardíaco y liso.

11.7 LAS SINAPSIS ELECTRICAS

El término **sinapsis** fue acuñado por Charles Scott Sherrington (1857-1952) en 1897, dando por terminada la discusión sobre la **continuidad** o **contigüidad** del sistema nervioso: de una red continua a conexiones por contacto entre neuronas. Lo que en ese momento quedaba por resolver era cómo la información de una neurona pasaba a otra a través de la hendidura sináptica. La microscopia electrónica, disponible a partir de la década de 1950, tuvo mucho que ver y dio una más clara visión de la estructura de la sinapsis.

La idea de las sinapsis eléctricas era bastante lógica si se pensaba que la conducción, por ejemplo, se puede ver con un registro eléctrico. Si a una célula le llega un corriente entrante (recordar que el sentido la corriente siempre es el flujo de cargas positivas) ocurrirá un despolarización y podrá producir un PA. Será una sinapsis excitatoria y será inhibitoria si la corriente es saliente. y ocurrirá una hiperpolarización. J.C. Eccles mantuvo por mucho tiempo que, si bien en el sistema nervioso periférico era indudable la existencia de sinapsis química, podían estar presentes las sinapsis eléctricas en el SNC. Allí podían funcionar **sinapsis eléctricas rápidas** (menor retraso sináptico) y **bidireccionales** (las químicas son una válvula que solo permite la conducción en un solo sentido)

En contra de las sinapsis eléctricas está que en las químicas un mismo NT puede provocar una respuesta excitatoria o inhibitoria. Hoy sabemos que esas respuestas están dadas por las distintas clases de receptores postsinápticos.

Las **neurohormonas** se definen como sustancias liberadas por el sistema nervioso pero que actúan a distancia. De acuerdo a la definición clásica de sinapsis no serían tal, pero su importancia fisiológica es enorme. Así, una lista incompleta de péptidos del SNC sería: Neurotensina, Colecistoquinina, Péptido intestinal vasoactivo (VIP), Angiotensina II, Endotelina: Somatostatina. Neuropéptido Y, Factores de crecimiento, Activina e inhibina,

Tabla 11.2. ALGUNOS NT y NUEROHORMONAS

ACETILCOLINA. Síntesis: colina + acetilCoA + colina-acetiltransferasa. **Degradación:** acetilcolinesterasa. **Recaptación:** colina. **Receptores y antagonistas:** nicotínico (curare); muscarínico (atropina). **Sitio de acción:** unión neuromuscular, parasimpático.

NORADRENALINA y ADRENALINA. Síntesis: fenilalanina → tirosina → DOPA → NA → A. **Degradación:** MAO - COMT. **Recaptación:** noradrenalina. **Receptores y antagonistas:** α: (fentolamina), α1 y α2; β: propanolol, β1 y β2. **Sitio de acción:** simpático, SNC

DOPAMINA. Síntesis y degradación: ídem NA. **Recaptación:** dopamina. **Receptores y antagonistas:** D1 (bromocriptina) y D2 (butirofenonas). **Sitio de acción:** SNC.

5-HIDROXITRIPTAMINA (Serotonina, 5-HT). **Síntesis:** Triptófano → dihidrometiltryptidina → tetrahidrometiltryptidina → 5 HT. **Degradación:** MAO. **Recaptación:** 5-HT. **Receptores y antagonistas:** 5-HT (metisergida), 5-HT 1 y 5-HT 2. **Sitio de acción:** SNC.

ACIDO GAMMAMINOBUTIRICO (GABA). **Síntesis:** Ac. glutámico → GABA - decarboxilasa → GABA. **Degradación:** ac. succínico. **Recaptación:** GABA. **Receptores y antagonistas:** GABA (picrotoxina). **Sitio de acción:** SNC

GLICINA. Síntesis: serina + hidroximetiltransferasa. **Degradación,** receptores y antagonistas: ? **Recaptación:** glicina. **Sitio de acción:** médula espinal (inhibitorio).

HISTAMINA. Síntesis: histidina → histamina. **Degradación:** histaminasa - MAO. **Recaptación:** ? Receptores y antagonista: H1 (difenhidramina - alergia) y H2 (cimetidina - secretion gástrica). **Sitio de acción:** simpático (inhibición y vasodilatación) y SNC.

PEPTIDOS NEUROACTIVOS (Encefalinas, endorfinas, sustancia P, etc.). **Síntesis:** ADN → ARNm → ribosomas del cuerpo neuronal. **Degradación:** proteasas. **Receptores y antagonistas:** mu, sigma, kappa (?). **Sitio de acción:** SNC

Folistatina, Galanina, Opioides endógenos. Su descripción escapa a los propósitos de este Manual. (Ver Tabla 11.2: ALGUNOS NEUROTRANSMISORES Y NEURO- HORMONAS)

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 11. CONTINUA PARTE 3

Capítulo 11 parte 3/3

11. 7 FUNCION INTEGRADORA DE LAS NEURONAS

Volvemos ahora, por última vez en este capítulo, a nuestro acto reflejo de retirar el pie y la pierna del cigarrillo encendido. En este arco reflejo la vía llega al asta posterior, encuentra la primera sinapsis para, luego de **varias interneuronas** y varias sinapsis llegar a la **motoneurona** del asta anterior y de allí a los músculos correspondientes. Entre axón y músculo hay, claro, otra sinapsis, la unión neuromuscular sobre la que volveremos en el Cap. 12.

Lo importante aquí es entender que el movimiento del miembro inferior no sería posible si solamente interviniera un solo tipo de sinapsis. Retirar el pie exige la contracción de los músculos flexores y la relajación simultánea de los extensores y para eso se necesita la participación de sinapsis excitatorias e inhibitorias al mismo tiempo. A su vez, la contracción misma varía de acuerdo con un buen número de circunstancias como la atención, la actividad, etc. y, por supuesto, tomamos conciencia de que nos estamos quemando, lo que indica que la información llegó a la corteza cerebral. Todo eso puede ocurrir porque, en nuestro ejemplo, [as dendritas y el cuerpo de la motoneurona del asta anterior de la medula no solo reciben aferencias desde la vía sensitiva sino que a ella, por medio de CIENTOS de sinapsis, le llegan cientos de impulsos diferentes de muy distintos lugares y ella, a su vez, envía impulsos a otras neuronas. El **producto** final será la frecuencia de los potenciales de acción que esta neurona genere, envíe por el nervio motor y lleguen al músculo y, también, los que esta neurona genere y envíe a otras neuronas.

Dentro de lo complejo que puede resultar este fenómeno de integración de diversos impulsos en UNA neurona, hay algunos procesos básicos que habrá que entender: **a) sumacion temporal; b) sumacion espacial; c) facilitacion; d) fatiga sinaptica.**

a) Sumación temporal. Supongamos que a un botón presináptico llega **un** potencial de acción: este descargará una cierta cantidad de neurotransmisor que producirá, si la sinapsis es excitatoria, un potencial graduado en la segunda neurona, un PEPS. Si la despolarización no es suficiente como para disparar un potencial de acción, el potencial electrotonico se disipa y nada ocurre.

INDICE – Parte 3	Página
11.7 FUNCION INTEGRADORA DE LAS NEURONAS	36
- Sumación temporal	36
- Sumación espacial	37
- Facilitación	37
- Fatiga sináptica	37
11.8 EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: MUCHO MAS QUE MUCHAS NEURONAS	38
- Preguntas y Problemas	41
- Autoevaluación	43

Si, en cambio, antes de que el potencial vuelva al potencial de reposo, llega al botón presináptico otro potencial de acción, la segunda despolarización se puede **sumar** a la primera y, eventualmente, disparar el potencial de acción en la raíz de la segunda neurona (Fig. 11.33).

Ninguno de los dos potenciales de acción que llegaron al botón presináptico aumentaron, por si solos, la concentración del neurotransmisor en la hendidura como para que el PEPS se convierta en potencial de acción, pero los dos juntos, sí De este modo se ha transformado una señal que ha llegado como una **frecuencia de potenciales** en una señal que es un potencial, un PEPS por ejemplo, que tiene una cierta amplitud.

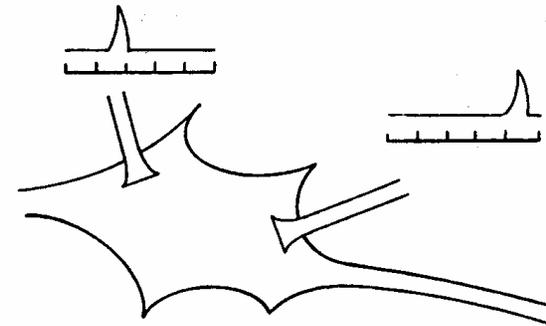


FIG. 11. 33 SUMACION TEMPORAL. DOS SINAPSIS EXCITATORIAS DESCARGAN SUCESIVAMENTE SOBRE UN CUERPO DE UNA NEURONA

b) Sumación espacial: Para que se genere el potencial de acción en la raíz del axón de la segunda neurona es necesario que existan corrientes locales de magnitud suficiente como para llevar el V_m al potencial umbral en ese punto. Ahora bien, por lo general, la descarga de una sola sinapsis produce una despolarización en una zona muy pequeña de la segunda neurona y la corriente local que allí se genera no suele ser suficiente. La descarga simultánea de varias sinapsis, ubicadas en lugares distintos, puede determinar, ahora sí, por suma espacial, una corriente local que determine la aparición del potencial de acción.

c) Facilitación: Supongamos que, sobre un cuerpo neuronal determinado, se necesita la descarga de, por lo menos, 50 sinapsis, para que, por suma espacial, aparezca el potencial de acción. Si hay, digamos, 40 sinapsis descargando permanentemente, en esa neurona habrá una **facilitación** ya que solo se necesitarán, en un momento dado, que un estímulo provoque la descarga de 10 botones presinápticos. Del mismo modo, habrá facilitación en una sinapsis si en ésta hubo una descarga de neurotransmisor previa a la llegada del impulso. (Ver la Nota aparte en el Cap. 12: LA DESCARGA DEL NEUROTRANSMISOR Y LOS POTENCIALES MINIATURA). Facilitación, es pues... hacer que las cosas que tienen que ocurrir, ocurran más fácilmente.

d) Fatiga sináptica: En la medida en que la síntesis del neurotransmisor no es un proceso instantáneo, a frecuencias de potenciales de acción aferentes elevadas puede ocurrir que la relación entre frecuencia y "paquetes" liberados se rompa y que el número de potenciales de acción en la segunda neurona comience a disminuir. ¿Cómo saber si un músculo está fatigado o hay fatiga en la unión neuromuscular, en la sinapsis? Lo veremos en el Cap.12.

11.8. EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: MUCHO MAS QUE MUCHAS NEURONAS

Si las anteriores son algunas de las funciones de integración de la información que puede hacer **una** neurona, imaginemos las funciones que pueden cumplir las 10^{10} células nerviosas de nuestro cerebro, relacionadas entre si por miles de interconexiones formando circuitos y redes. Por su complejidad, el conocimiento que tenemos actualmente sobre el funcionamiento de estos circuitos y del cerebro es muchísimo menor al que tenemos sobre células y axones aislados.

Aquí pondremos sólo dos ejemplos de cómo puede funcionar la interacción entre dos neuronas: la inhibición presináptica y el circuito de las células de Renshaw.

a) Inhibición presináptica. Recibe este nombre un fenómeno que ocurre en algunas neuronas que están relacionadas entre si, como muestra la Fig. 11.34. Se trata de una neurona A a la que llegan dos terminaciones axonales (B y C), que están conectadas por una rama D. B y C son excitatorias, por lo que se podría producir en A un PEPS.

Sin embargo, la rama que las comunica también descarga en B (sinapsis axoaxónica), por lo que produce una despolarización en el Vm de ese punto. En estas condiciones, cuando un estímulo genera PA que viajan por el axón B, la despolarización con que se encuentran en el camino hace que la amplitud de los potenciales disminuya y la liberación del NT en la sinapsis entre B y A también disminuya.

Como se libera menos NT que cuando B actúa sola, se habla de inhibición. Es un mecanismo complejo, pero demuestra como dos terminales excitatorias pueden producir un efecto inhibitorio. El nombre de inhibición presináptica se emplea para diferenciarla de la inhibición postsináptica, en la que todo ocurre en la membrana de la segunda neurona, por la aparición de PIPS.

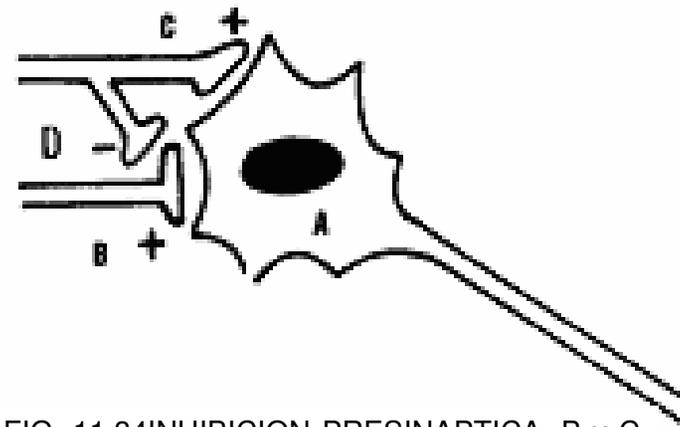
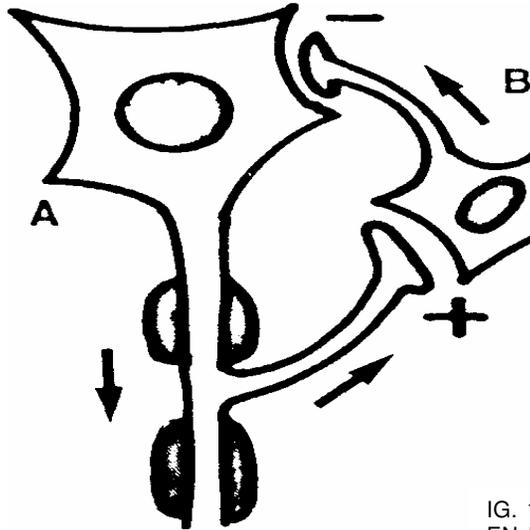


FIG. 11.34 INHIBICION PRESINAPTICA. B y C SON TERMINALES EXCITATORIAS, PERO LA RAMA D DETERMINA QUE DISMINUYA LA DESCARGA DE B SOBRE A

b) **Circuito de las células de Renshaw.** En la medula espinal es posible encontrar neuronas que están dispuestas como muestra la Fig. 11.35. La neurona A hace conexión con la neurona B por una rama que termina en una sinapsis que libera acetilcolina y es excitatoria. Esta neurona B está conectada con otras neuronas, entre ellas con la misma neurona A. Entre B y A hay una sinapsis que libera GABA y es inhibitoria. Entonces, la estimulación de A producirá una **retroalimentación negativa** que disminuirá su descarga. Este circuito es de vital importancia para entender el mecanismo de acción de la **toxina tetánica**. El hombre puede infectarse con *Clostridium ietani* que libera una neurotoxina que bloquea la inhibición del circuito de las células de Renshaw. Sin inhibición, la neurona A de la Fig. 11.35 descarga con una frecuencia mucho mayor de lo habitual, produciéndose las contracturas y espasmos musculares característicos del TETANO (Ver la Nota Aparte en el Cap. 12: TETANOS, TETANIA, CALAMBRE Y CONTRACCION TETANICA).



Hay muchos otros arreglos y disposiciones de los circuitos neuronales que explicarían las funciones tan complejas que puede desarrollar el sistema nervioso del hombre. Es muy probable que el desarrollo de nuevas computadoras, funcionando con varias unidades de procesamiento al mismo tiempo y en paralelo, nos permitan avanzar más rápidamente, al usarlas como modelos, hacia las respuestas de las preguntas: ¿cómo pensamos?, ¿cómo recordamos?, ¿Cómo sentimos? De todas maneras, hay un conocimiento ya adquirido sobre las funciones específicas del cerebro, la médula espinal, el cerebelo, etc. que el estudiante conocerá en libros de fisiología de sistemas y en los cursos de semiología, neurología, farmacología, fisiopatología, neurocirugía, pediatría, traumatología y algunos otros que tomara en su carrera.

IG. 11.35: CIRCUITO DE LAS CELULAS DE RENSHAW EN LA MEDIDA ESPINAL. LA CELULA DE RENSHAW ES UNA INTERNEURONA QUE EJERCE UNA RETROALIMENTACION NEGATIVA SOBRE LA NEURONA MOTORA. LA TOXINA TETANICA BLOQUEA LA INHIBICION, FAVORECIENDO LA DESCARGA.

EL CURARE Y LAS NEUROTOXINAS (NTX)

1) NTX que actúan sobre los receptores de la membrana sináptica y estructuras postsinápticas

La existencia de plantas venenosas, "jugos mortíferos", hierbas ponzoñosas, etc. es conocida desde tiempos inmemoriales. Con el descubrimiento (el encuentro, la invasión, o como quiera llamarse al hecho) de América, se empezó a hablar de un veneno que los indios del Orinoco y el Amazonas usaban para la caza y la guerra y que, después de ser designado con varios nombres, se generalizó como **curare**. Las fantasiosas descripciones de los exploradores y conquistadores poco ayudaron a entender qué era ese veneno y sólo a fines del siglo XVII, en Europa, se llegó a conclusiones ciertas, tales como que no había envenenamiento por emanaciones o ingestión del veneno, sino por pinchazo o herida (el jugo gástrico lo destruye), que el curare ataca la "irritabilidad de los músculos" y que el corazón seguía latiendo después de la "muerte" por curare. Como para esa época diferenciar si alguien que está inerte, sin respiración ni movimientos, esta vivo o muerto era mucho pedir (ise hacía la prueba del espejo!) y como a los pocos minutos el sujeto realmente moría, es lógico que se pensara que el curare era un veneno-veneno. En 1810, B.C. Brodie logro "revivir", gracias a la respiración artificial (un fuelle y un tubo en la tráquea), a animales que habían "muerto" por curare. F. Magendie, en Francia, supuso que el curare traía un estado de inconsciencia y lo comenzó a usar para contraponer los efectos de la estricnina. También se lo utilizó como medio para inmovilizar animales de experimentación sin distinguir entre parálisis y anestesia, levantando los justos odios de las sociedades protectoras de animales. Quizás como un recuerdo de esas épocas, la American Physiological Society sigue recordando en su *Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Experimentación* que "los relajantes musculares no son anestésicos"... Fue Claude Bernard, padre de la fisiología experimental, quien con muy claros y simples experimentos explicó el modo de acción del curare. Hoy día el curare esta colocado en el grupo de los relajantes musculares que son usados como complemento en un acto quirúrgico ya que se puede lograr una mayor relajación muscular sin necesidad de llegar a los planos profundos de la anestesia. Como hay parálisis de los músculos respiratorios, el paciente debe estar intubado y ser respirado mecánicamente, pero siempre bajo los efectos de un anestésico. El curare actúa como inhibidor no-competitivo en los receptores nicotínico, impidiendo la acción de la acetilcolina. La **alfa-bugarotoxina**, extraída del veneno de una víbora, también se fija a los receptores nicotínicos. La **toxina tetánica**, actúa sobre el circuito de Renshaw, inhibiendo una inhibición espinal.

2) NTX que actúan sobre los mecanismos de liberación y destrucción del NT: **a) Impiden la liberación del neurotransmisor colinérgico.** El ejemplo clásico es la **toxina botulínica** producida por el *Clostridium botulinum*, un bacilo anaerobio que puede estar presente en conservas caseras y otros alimentos contaminados. (se usa actualmente – en cantidades mínimas- también para "borrar arrugas" - *Botox*) El signo clave de la intoxicación es la parálisis temprana de los nervios craneales y diplopía (visión doble). Debe tratarse con antitoxina botulínica pues puede ocurrir parálisis respiratoria. **b) aumentan la liberación de acetilcolina.** Un ejemplo es la **toxina del escorpión**, prolongando la inactivación del canal de Na⁺ (escorpiones del Viejo Mundo) o induciendo la aparición de una nueva corriente de Na⁺ (escorpiones del Nuevo Mundo). Hay dolor y edema local y signos generales de hiperactividad parasimpática.

3) Impiden la destrucción del NT. Los insecticidas **órgano fosforados** inhiben la acción de la acetilcolinesterasa, determinando la acumulación de la acetilcolina en la sinapsis. La acción es tanto muscarínica (salivación, broncoconstricción, vómitos, diarrea, etc.) como nicotínica (fatiga, debilidad, calambres, etc.). El tratamiento consiste en apoyo respiratorio, atropina y sustancias que aceleren la regeneración de acetilcolinesterasa

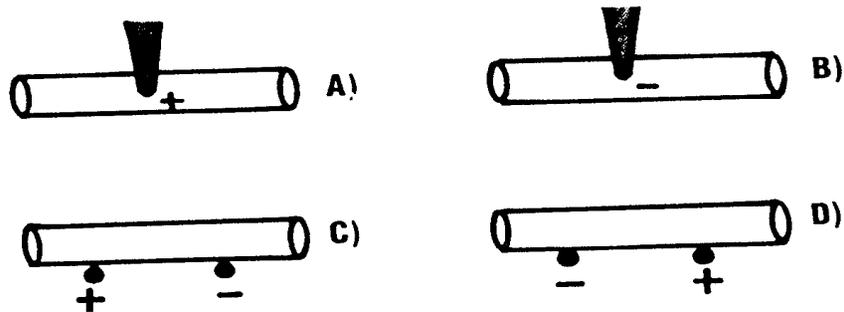
4) Bloquen los canales de Na⁺ voltaje dependientes. La **TTX** (pez fugu o globo) y **STX** (marea roja y dinoflagelados): Actúan sobre los canales de Na⁺ del músculo, por lo que no serían estrictamente NTX. (ver Cap. 12)

PREGUNTAS Y PROBLEMAS

DISCUSION

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS PUEDEN SERVIR PARA QUE EL ESTUDIANTE, SOLO O CON SU GRUPO, DISCUTA LOS CONTENIDOS Y LLEGUE A UNA RESPUESTA BASADA EN LOS CONOCIMIENTOS ADQUIRIDOS. LAS RESPUESTAS ESTAN AL FINAL DE ESTE CAPITULO

PREGUNTA 1

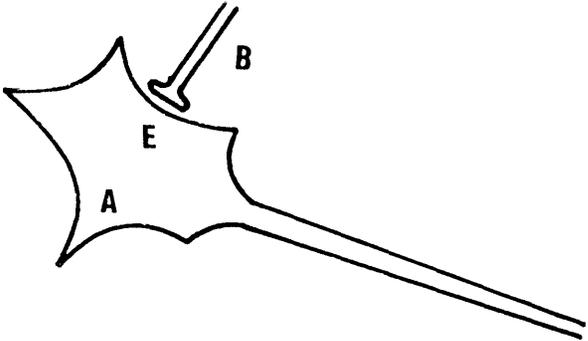


Una vez que haya analizado estas situaciones, responda:

- a) En A -- puede — no puede -- aparecer (subraye lo que corresponde) un PA ya que
- b) En caso de aparecer un PA en A, este se propagaría -- hacia la derecha -- hacia la izquierda -- en ambos sentidos -- (subraye lo que corresponde) ya que.....
- c) En B puede -- no puede -- aparecer (subraye lo que corresponde) un PA ya que.....
- d) En caso de aparecer un PA en B, este se propagaría --hacia la derecha—hacia la izquierda— en ambos sentidos -- (subraye lo que corresponde) ya que.....
- e) En C -- puede --no puede aparecer -- (subraye lo que corresponde) un PA ya que.....
- f) En caso de aparecer un PA en C, este se propagaría -- hacia la derecha -- hacia la izquierda -- en ambos sentidos (subraye lo que corresponde) ya que.....
- g) En D --puede—no puede aparecer (subraye lo que corresponde) un PA ya que.....
- h) En caso de aparecer un PA en D, este se propagaría — hacia la derecha — hacia la izquierda — en ambos sentidos (subraye lo que corresponde) ya que.....

PREGUNTA 2

En el esquema adjunto, la terminal B se relaciona con A a través de una sinapsis colinérgica. Sobre esto puede decirse:



- a) El fenómeno eléctrico producido en el punto E puede generar un PA en el cuerpo de A. Esta afirmación es -- cierta--falsa -- (subraye lo que corresponde) ya que

b) Este fenómeno eléctrico producido en A pasara también a B. Esto es cierto - -falso (subraye lo que corresponde) ya que.....

c) La estimulación de B puede generar en A un PEPS o un PIPS de acuerdo al tipo de receptor de la membrana potsináptica. Esto es cierto --falso (subraye lo que corresponde) ya que.....

AUTOEVALUACION

1) Para que una sustancia sea considerada como neurotransmisor debe reunir algunos propiedades. Señale cuál de los enunciados emitidos a continuación NO es un criterio imprescindible.

- a) Que sea capaz de activar receptores postsinápticos.
- b) Que se sintetice en la fibra presináptica.
- c) Que la acción sea transitoria.
- d) Que active receptores presinápticos.
- e) Que sus efectos puedan ser bloqueados.

2) Uno de los enunciados siguientes es una característica de las sinapsis colinérgicas.

- a) El Ca^{++} entra al botón presináptico durante la fase de repolarización.
- b) Producen potenciales de acción en la membrana postsináptica.
- c) La acetilcolina se puede recaptar hacia el botón presináptico.
- d) De acuerdo los receptores a la acetilcolina en la membrana postsináptica pueden aparecer PEPS o PIPS.
- e) La acetilcolinesterasa es una enzima de acción lenta y solo evita la acumulación de acetilcolina.

3) Sobre los receptores de los neurotransmisores puede decirse (señale la correcta)

- a) Un mismo receptor puede ser activado por dos neurotransmisores distintos.
- b) Puede haber receptores presinápticos.
- c) Su activación modifica la conductancia a aniones y cationes al mismo tiempo.
- d) Favorecen la hidrólisis del neurotransmisor.
- e) Solo pueden ser bloqueados en forma competitiva.

4) En un nervio la ley del todo o nada no se cumple porque cada fibra o axón (señale la correcta):

- a) Tiene diferente periodo refractario.
- b) Tiene diferente velocidad de conducción.
- c) Tiene diferente radio y resistencia.
- d) Recibe estímulos de diferente valor.
- e) Responde con potenciales de acción de amplitud diferente.

5) La toxina de los escorpiones del Viejo Mundo tiene como característica **“inhibir la inactivación de los canales de Na⁺”** de las fibras nerviosas. Actuando de ese modo, debería (señale la correcta):

- a) Disminuir la magnitud del sobretiro (overshoot)
- b) Prolongar el periodo refractario relativo.
- c) Facilitar la repolarización.
- d) Aumentar la excitabilidad.
- e) Hiperpolarizar la fibra.

6) Cuando un individuo sufre una intoxicación por toxina botulínica ocurre un (señale la correcta).

- a) Bloqueo de la acetilcolinesterasa
- b) Aumento de la liberación de calcio.
- c) Bloqueo de la liberación de acetilcolina.
- b) Activación de la acetilcolinesterasa.
- e) Competencia con el receptor de la acetilcolina.

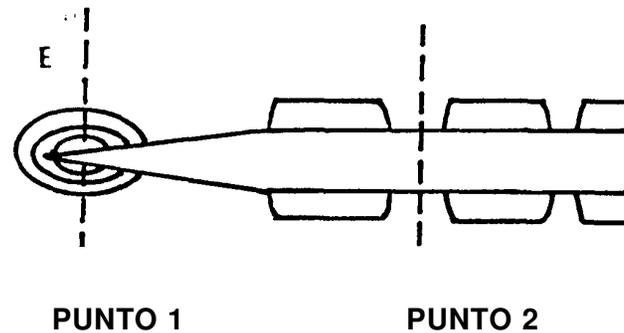
7) Frente a una sobredosis de una droga curariforme, el tratamiento médico debe ir encaminado a (señale la correcta):

- a) Aumentar el número de receptores.
- b) Activar la acetilcolinesterasa.
- c) Aumentar la concentración de AMPc.
- d) Tratar de aumentar la amplitud de los PIPS.
- e) Bloquear la acetilcolinesterasa.

8) Se dice que la liberación de acetilcolina (AC) en una sinapsis es de carácter “**cuántico**”. Esto quiere decir que:

- a) Que la cantidad liberada de AC es una cantidad fija.
- b) Que el número de vesículas con AC que liberan su contenido en la sinapsis es siempre el mismo.
- c) Que cada potencial de acción que llega a la presinápsis determina la ruptura de un número fijo de vesículas.
- d) Que haya o no potencial presináptico. hay una liberación de AC que aseguran una cantidad de NT constante en el espacio sináptico
- e) Que el número de PEPS que se producen en 1 minutos una cantidad fija

9) En el esquema siguiente se muestra un corpúsculo de Pacini y una fibra nerviosa aferente mielínica. El estímulo E aplicado determina la aparición de un potencial graduado en 1 y un potencial de acción en 2.



El origen o causa primaria de estos potenciales es: (señale la línea correcta)

	PUNTO 1	PUNTO 2
a	aumento g_{Na^+}	aumento g_{K^+}
b	potencial despolarizante	aumento g_{Na^+}
c	aumento g_{Na^+}	aumento g_{Na^+}
d	potencial despolarizante	potencial despolarizante
e	Aumento g_{Na^+}	potencial despolarizante

- 10) Cuanto mayor sea la amplitud del potencial generador (PG) de un transductor biológico mayor será la frecuencia de los potenciales de acción que viajan por el axón correspondiente. Esto es debido a que el mayor voltaje de PG permite:
- a) Superar más fácilmente el periodo refractario absoluto.
 - b) Superar más fácilmente el periodo refractario relativo.
 - c) Superar más fácilmente el umbral.
 - d) Producir más fácilmente un PEPS.
 - e) Mantener el axón permanentemente despolarizado.

RESPUESTAS

Pregunta 1

- a) Puede aparecer un PA en A porque la punta del microelectrodo es (+) e induce una despolarización;
- b) Se propagaría en ambos sentidos, primero como corriente electrotónica y luego con PA;
- c) No puede aparecer PA porque el estímulo es hiperpolarizante
- d) Hay corrientes electrotónicas por el interior del axón hacia el electrodo, pero no PA;
- e) Puede aparecer PA ya que la zona de la membrana justo encima del electrodo (-), pero en el interior, se ha hecho (+), produciendo una despolarización en ese punto;
- f) Se propaga hacia la derecha, ya que en el punto donde está el electrodo es (+), pero en el interior, la membrana es ahora más negativa, creando una zona de hiperpolarización que bloquearía la propagación hacia la izquierda.
- g) Por supuesto, si el estímulo es muy intenso, la zona hiperpolarizada puede ser superada; Por las razones anteriores, puede aparecer PA, y h) se propagaría hacia la izquierda.

Pregunta 2

- a) FALSO. Los PA se generan en la raíz o cono de implantación del axón. En el cuerpo neuronal hay potenciales graduados.
- b) FALSO. La sinapsis actúa como válvula, permitiendo el paso en un solo sentido.
- c) CIERTO. La acetilcolina puede generar PEPS si los canales se abren, como en las sinapsis nicotínicas, con $g_{Na^+} = g_{K^+}$ y PIPS si $g_{K^+} > g_{Na^+}$, como en las muscarínicas.

RESPUESTAS AUTO EVALUACION

1) d	2) d	3) b	4) c
5) b	6) c	7) e	8) c
9) b	10) b		

JOHN ECCLES, LAS SINAPSIS ELECTRICAS Y MENTE-CEREBRO

J.C. Eccles (1903 - 1997) compartió con A. Hodgking y A. Huxley el Premio Nobel de Medicina en 1963 por sus trabajos sobre las sinapsis y el funcionamiento del cerebro, siendo por muchos años un fuerte defensor de la teoría de las sinapsis eléctricas. Aceptando más tarde que la inmensa mayoría de las sinapsis en el hombre son químicas, la proximidad de dos células en las "gap junctions" haría posible la transmisión eléctrica de la información en esas estructuras. El otro punto que discutió fue la diferencia entre el SNC, orgánico y real, y la mente y su funcionamiento, afirmando que los materialistas decían que es sólo nuestra ignorancia la que no nos permite comprender cómo pensamos. Para él, en su teoría dual, tiene que haber un nexo entre mente y cerebro que no era material (¿el alma?). En una muy simple reducción, algo como que la "mente" gobierna las sinapsis de cerebro. Es muy interesante notar, aunque sus detalles escapan a las posibilidades de este Manual, la asociación entre **K. R Popper (filósofo y agnóstico)** y **Eccles (neurofisiólogo y creyente)** en el libro *El yo y su cerebro (1977)*

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Medical Physiology.** Editor: Mountcastle, V. B. C. V. Mosby Co. (Hay varias ediciones y traducciones)
- **Nerve impulse and the squid.** Keynes, R. D. Scientific American, 199, 83-90, 1958.
- **The conduction of the nerve impulse.** Hodgkin, A. L. The Sherrington Lecture (VII), University Press, Liverpool, 1964.
- **Fisiología Médica.** Ganong, W. F. (Hay varias ediciones y traducción)
- **The synapse: from electrical to chemical transmission.** J.C. Eccles. Ann Rev Nerosci. 1982. 5: 325-29

**FIN DEL CAP. 11 DEL MANUAL DE FISIOLOGIA Y BIOFISICA PARA ESTUDIANTES DE
MEDICINA - EDICION ELECTRONICA 2007**