

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.

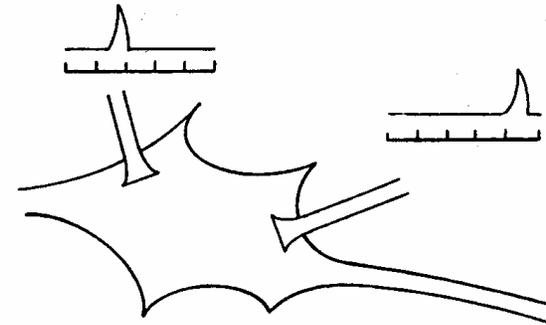


FIG. 11. 33 SUMACION TEMPORAL. DOS SINAPSIS EXCITATORIAS DESCARGAN SUCESIVAMENTE SOBRE UN CUERPO DE UNA NEURONA

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.

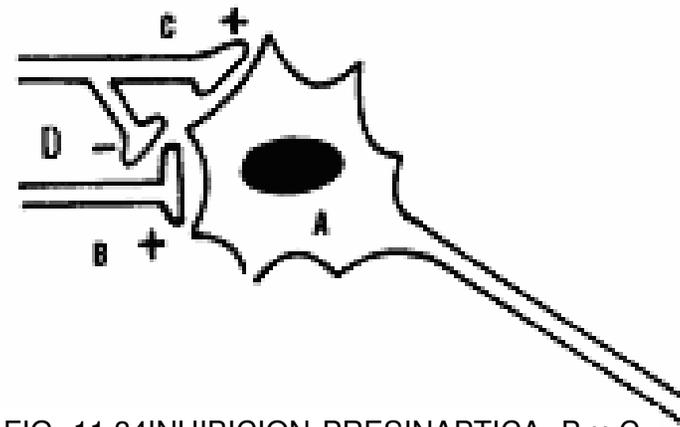
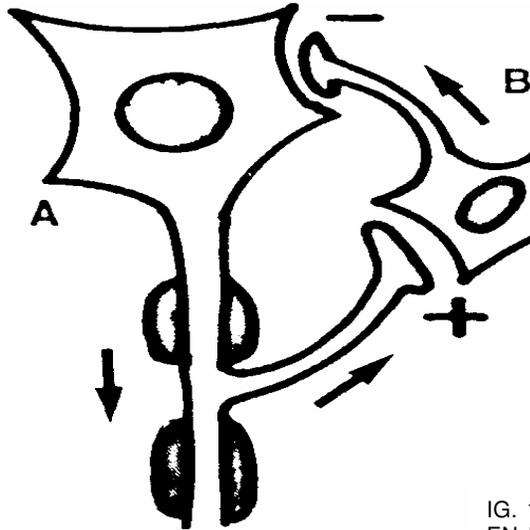


FIG. 11.34 INHIBICION PRESINAPTICA. B y C SON TERMINALES EXCITATORIAS, PERO LA RAMA D DETERMINA QUE DISMINUYA LA DESCARGA DE B SOBRE A

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 estriquina. 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

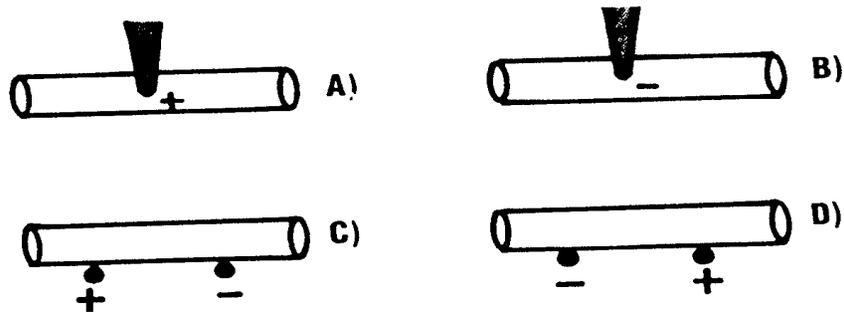
4) Bloquen los canales de Na⁺ voltaje dependientes. La **TTX** (pez fugu o globo) y **STX** (marea roja y dinoflagelados): Actúan sobre los canales de Na⁺ del músculo, por lo que no serían estrictamente NTX. (ver Cap. 12)

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

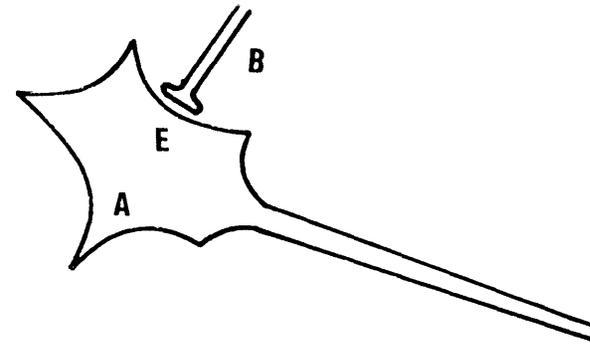


Una vez que haya analizado estas situaciones, responda:

- 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.

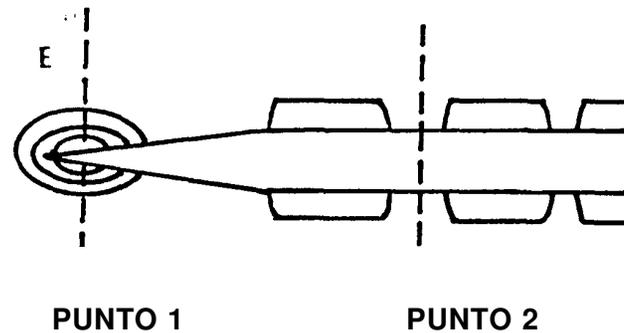
7) Frente a una sobredosis de una droga curariforme, el tratamiento médico debe ir encaminado a (señale la correcta):

- 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 Neurosci. 1982. 5: 325-29

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