

CAPÍTULO 4

La neurona

PUNTOS CLAVE

1. Las neuronas constan de cuatro regiones anatómicas distintas.
2. En la membrana de la célula nerviosa existe un potencial eléctrico de reposo.
3. El potencial de reposo de la membrana es el resultado de tres determinantes principales.
4. El potencial de reposo de la membrana puede cambiar con las señales sinápticas de una célula presináptica.
5. Los potenciales de acción empiezan en el segmento inicial del axón y se extienden en toda su longitud.

Existen dos tipos principales de células en el sistema nervioso: la neurona y la célula glial (v. cap. 3). La neurona es la unidad funcional básica del sistema nervioso. La gran cantidad de neuronas y sus interconexiones son las responsables de la complejidad del sistema nervioso. El número de neuronas del sistema nervioso de los vertebrados varía enormemente. En los mamíferos pequeños (como el ratón) hay 100 millones, en los seres humanos unos 100.000 millones y más de 200.000 millones en las ballenas y los elefantes: muchas más neuronas en el sistema nervioso que personas en la Tierra, y entre 10 y 50 veces más células gliales. El apoyo estructural y funcional que proporcionan las células gliales a las neuronas y su capacidad para modular la comunicación neuronal contribuyen de forma muy importante a la integridad operativa del sistema nervioso. La cantidad de células en el sistema nervioso es enorme, sin embargo, sabiendo que todas ellas tienen elementos comunes, resulta más fácil comprenderlas.

Las neuronas constan de cuatro regiones anatómicas distintas

Las neuronas típicas tienen cuatro regiones definidas morfológicamente (fig. 4-1): las dendritas, el cuerpo celular, el axón y las terminales presinápticas del axón. Estas cuatro regiones anatómicas son de gran importancia en las cuatro funciones eléctricas y químicas más importantes de la neurona: la recepción de las señales desde las terminales presinápticas de otras neuronas (o dendritas), la integración de estas señales, a menudo opuestas (en el segmento inicial del axón), la transmisión de los impulsos del potencial de acción a lo largo del axón y la activación de una célula adyacente en la terminal presináptica. En conjunto, estas funciones son análogas a la labor general del sistema nervioso: recoger información del entorno, integrar dicha información y producir una respuesta que puede cambiar el entorno.

El *cuerpo celular* (que también se denomina *soma* o *pericarion*) tiene una función crítica en la fabricación de proteínas esenciales para el funcionamiento neuronal. Existen cuatro organelas especialmente importantes para realizar dicha función: el núcleo, que contiene el diseño para la síntesis de las proteínas; los ribosomas libres, que sintetizan las proteínas citosólicas; el retículo endoplásmico rugoso, en el que se sintetizan las proteínas secretoras y de membrana; y el aparato de Golgi, que procesa y organiza los componentes secretores y de membrana para el transporte. El cuerpo celular suele ramificarse

en varias prolongaciones denominadas *dendritas*, cuya superficie y extensión exceden las del cuerpo celular. Las dendritas, al recibir las señales de las otras neuronas, son el principal aparato receptor de las neuronas. Estas señales, por lo general de naturaleza química, actúan sobre proteínas receptoras especializadas (*receptores*) que residen en las dendritas. El cuerpo celular también da origen al *axón*, una prolongación tubular que suele ser larga (en algunos animales grandes puede medir más de 1 m). El axón es la unidad conductora de las neuronas, transmite el impulso eléctrico (el potencial de acción) desde su segmento inicial a la altura del cuerpo celular hasta el extremo, muchas veces está distante, a la terminal presináptica. Los axones adultos intactos no tienen ribosomas, por tanto normalmente no pueden sintetizar proteínas. Las macromoléculas se sintetizan en el cuerpo celular y se transportan a lo largo del axón hacia las terminales presinápticas mediante un proceso denominado *transporte axoplásmico*. Los axones grandes están rodeados por una cubierta aislante, lipídica, llamada *mielina*. En el sistema nervioso periférico, la mielina está formada por las *células de Schwann*, que son células gliales especializadas que se enrollan alrededor del axón de forma parecida al papel higiénico sobre el rollo de cartón. En el sistema nervioso central, unas células gliales denominadas *oligodendrocitos* realizan una función similar. La vaina de mielina se interrumpe a intervalos regulares por espacios denominados *nódulos de Ranvier*. La vaina de mielina aumenta significativamente la velocidad a la que se conduce el potencial de acción a lo largo del axón.

Cerca de su extremo los axones se ramifican en varias terminales especializadas llamadas *terminales presinápticas* (o «botones sinápticos») que, cuando reciben rápidamente un potencial de acción, transmiten señales químicas a una célula adyacente. El lugar de contacto se denomina *sinapsis* (v. la ampliación de la fig. 4-1), formada por la terminal presináptica de una célula (célula presináptica), la superficie receptora de la célula adyacente (célula postsináptica) y el espacio entre ambas (*hendidura sináptica*). Las terminales presinápticas contienen *vesículas sinápticas* llenas del transmisor químico que pueden liberar su contenido en la hendidura sináptica. Las terminales de un axón suelen contactar con la superficie receptora de una célula nerviosa o muscular adyacente, con frecuencia sobre las dendritas de la célula nerviosa, aunque en ocasiones este contacto se realiza sobre el cuerpo celular o sobre el extremo de otro axón (p. ej., para la inhibición presináptica). En muchas neuronas, las terminales presinápticas suelen hacer sinapsis sobre pequeñas proyecciones de

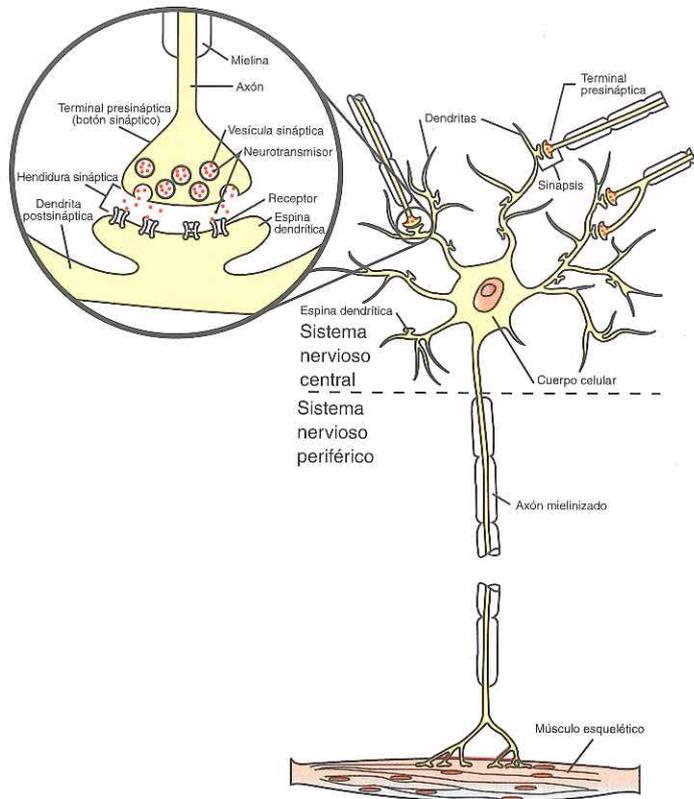


FIGURA 4-1 La neurona típica consta de cuatro regiones funcionalmente importantes. El cuerpo celular que fabrica proteínas que mantienen a la neurona; las dendritas que reciben señales de otras neuronas; el axón que integra esas señales y transmite potenciales de acción a determinadas distancias a lo largo de la célula, y las células adyacentes a las señales terminales presinápticas. Dentro del círculo se ve una magnificación de la sinapsis señalada.

la membrana dendrítica denominadas *espinas dendríticas* (fig. 4-2 y véase Capítulo 5). La superficie receptora de la célula postsináptica contiene receptores especializados para los receptores químicos que se liberan desde la terminal presináptica.

Las funciones de señalización de los componentes morfológicos de la neurona se resumen como sigue (fig. 4-3): Los receptores, generalmente dendríticos, reciben las señales neuroquímicas enviadas por las terminales presinápticas de muchas otras neuronas. Después de que los receptores las hayan transducido de una forma diferente (cambios de bajo voltaje), estas señales neuroquímicas se integran en el segmento inicial del axón. Según los resultados de esa integración, en el axón se puede generar un potencial de acción (cambio de alto voltaje). El potencial de acción se traslada muy rápidamente a las terminales presinápticas, generalmente distantes, a fin de inducir la liberación del neurotransmisor químico hacia otra neurona o célula muscular.

En la membrana de la célula nerviosa existe un potencial eléctrico de reposo

Las células nerviosas, como otras células del organismo, poseen una carga eléctrica, o voltaje, que puede medirse a través de su membrana celular externa (*potencial de reposo de la membrana*). Sin embargo, en las células nerviosas y musculares este potencial eléctrico es especial porque su magnitud y su signo pueden variar al recibir la señal sináptica de otras células o en un receptor como respuesta a la transducción de alguna forma de energía ambiental. Cuando el potencial de membrana de un nervio o músculo disminuye lo suficiente, se produce un cambio espectacular denominado potencial de acción.

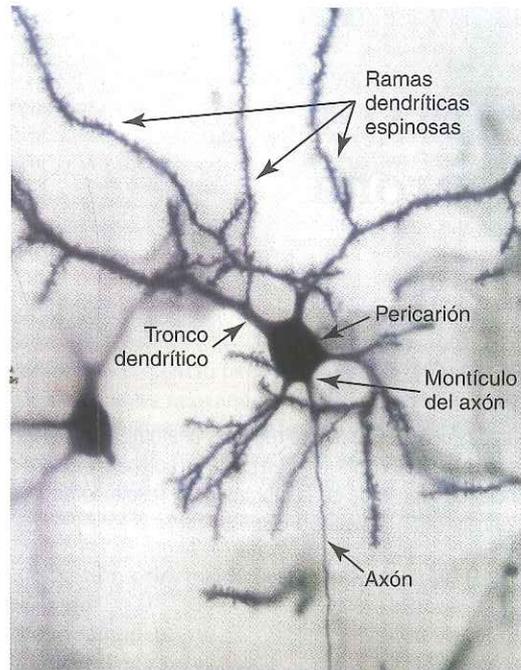


FIGURA 4-2 Morfología de una neurona de la corteza cerebral de un mamífero visible por el método de tinción de Golgi. Se ven el cuerpo celular (pericarión), las dendritas y las partes proximales del axón. A lo largo de las dendritas se aprecian diminutas espinas dendríticas. El cuerpo celular tiene un diámetro de aproximadamente 20 μm . (La imagen es cortesía del Dr. Ceylan Isgor.)

Este potencial de acción se desplaza a lo largo de toda la longitud axonal (v. la explicación más adelante).

El origen del potencial eléctrico de reposo de la membrana es complicado, sobre todo de forma cuantitativa. Sin embargo, en términos cualitativos, el potencial de reposo se debe a la separación diferencial de iones cargados, en especial sodio (Na^+) y potasio (K^+), a través de la membrana y la consiguiente permeabilidad de la membrana en reposo para esos iones que difunden según los gradientes de concentración (v. cap. 1). Incluso cuando la concentración neta de iones cargados positiva y negativamente es similar tanto en el líquido intracelular como en el extracelular, se acumula un exceso de cationes positivos justo por fuera de la membrana celular, y un exceso de aniones negativos inmediatamente por dentro de la membrana (fig. 4-4). Esto hace que el interior de la célula esté cargado negativamente con respecto al exterior celular. La magnitud de la diferencia eléctrica resultante (o voltaje) oscila entre 40 y 90 mV, aunque en las células nerviosas de los mamíferos suele ser de alrededor de 70 mV. Dado que de forma arbitraria se considera que el líquido extracelular tiene 0 mV, el potencial de reposo de la membrana es de -70 mV, más negativo el lado interno que el externo.

El potencial de reposo de la membrana es resultado de tres determinantes principales

Tres factores principales provocan el potencial de reposo de la membrana.

- **La bomba Na^+ , K^+ .** Las membranas celulares tienen una bomba dependiente de energía que bombea iones Na^+ hacia el exterior celular e iones K^+ hacia el interior en contra de sus gradientes de concentración. Esto mantiene la distribución diferencial a través de la membrana de cada uno de los tipos de iones cargados, que es la base de su capacidad para producir un voltaje por toda la membrana. La bomba por sí misma genera parte del potencial de reposo de la membrana porque expulsa tres moléculas de Na^+ por

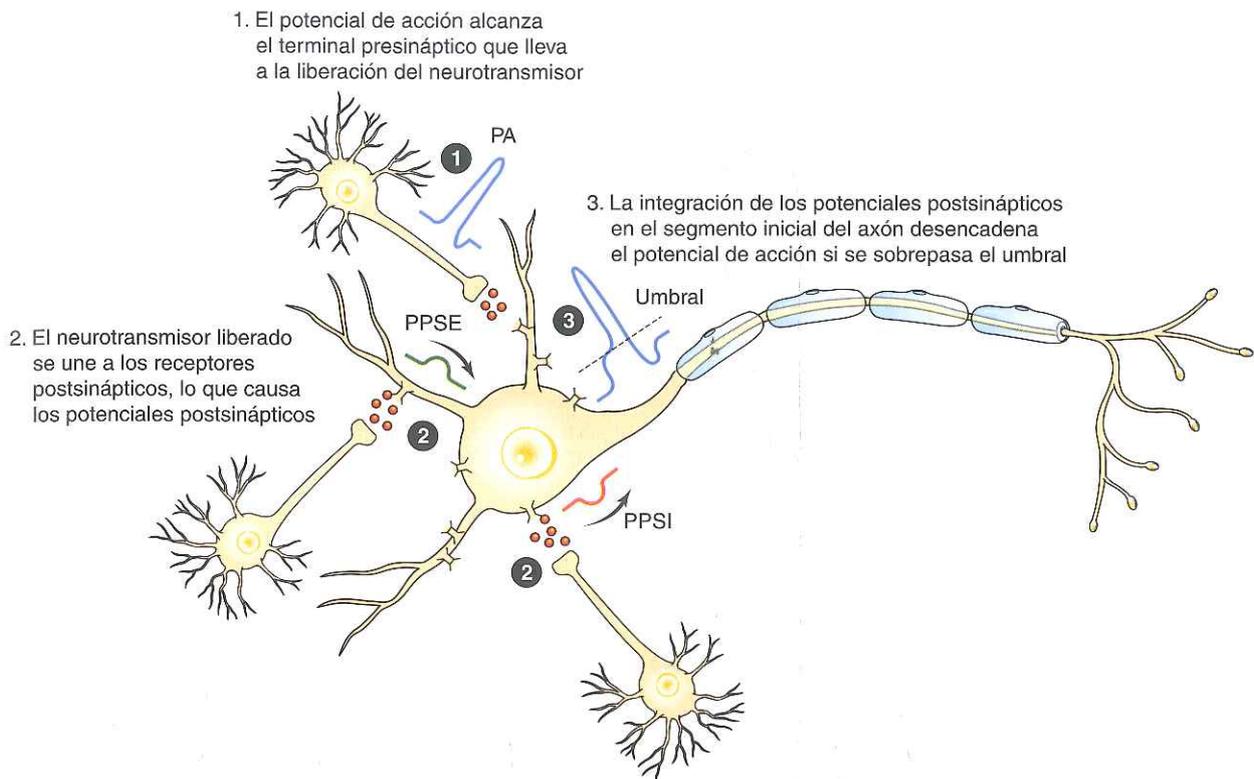


FIGURA 4-3 Vista general de la comunicación neural. PA, potencial de acción; PPSE, potencial postsináptico excitatorio; PPSI, potencial post sináptico inhibitor. (Partes modificadas de Klein BG: Membrane potentials: the generation and conduction of electrical signals in neurons. In Reece WO, editor: *Duke's physiology of domestic animals*, 12ª ed, Ithaca, NY, 2004, Comstock Publishing.)

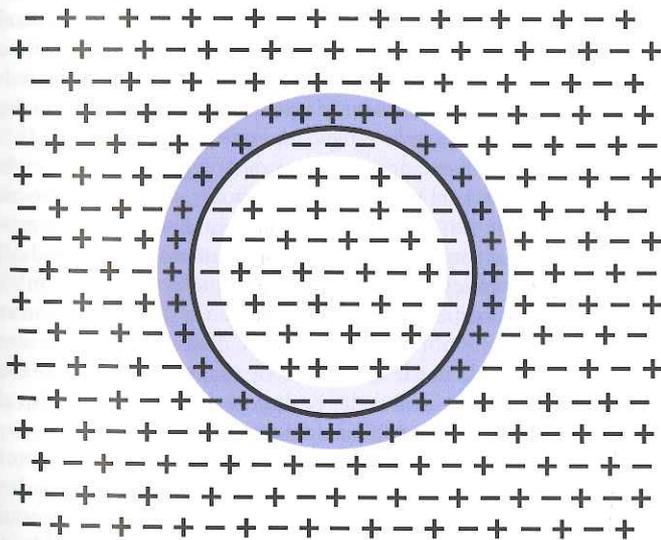


FIGURA 4-4 Las concentraciones netas de cargas positivas y negativas son similares tanto en el espacio intracelular como en el extracelular. Sin embargo, las cargas positivas se acumulan inmediatamente fuera de la membrana celular (azul) y las negativas se acumulan inmediatamente dentro de la membrana celular (azul más claro).

cada dos de K^+ que introduce, lo que provoca una concentración de cationes positivos fuera de la membrana.

- Un tipo de ion se acercará al equilibrio dinámico si puede fluir a través de la membrana. Utilizando el K^+ como ejemplo, la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana que

mantiene activamente la bomba Na^+,K^+ produce un gradiente de concentración o «fuerza de conducción química», que intenta empujar el ion pasivamente a través de la membrana desde la zona de más concentración (el interior de la célula) hacia la zona de menos concentración (el exterior de la célula). Si el K^+ puede fluir a través de los canales iónicos de la membrana, cuando sale de la célula se crea una carga negativa sin oposición en el interior (que suele deberse a las macromoléculas de proteína cargadas negativamente atrapadas en el interior de la célula) que genera un gradiente eléctrico, o «fuerza de conducción eléctrica», que atrae al K^+ al interior de la célula. Estos gradientes opuestos producen un equilibrio dinámico, incluso aunque siga habiendo más K^+ en el interior que en el exterior, así como un desequilibrio de cargas a través de la membrana. Esta distribución desigual de la carga en el equilibrio dinámico produce un voltaje a través de la membrana denominado *potencial de equilibrio* del ion. Cuando un ion puede fluir a través de un canal de la membrana, fluye hacia su estado de equilibrio, lo que dirige el voltaje a través de la membrana hacia su potencial de equilibrio.

- *Distinta permeabilidad de la membrana para la difusión de iones.* La membrana en reposo es mucho más permeable a los iones K^+ que a los iones Na^+ , porque en la membrana hay muchos más canales para el K^+ que para el Na^+ . Esto significa que los iones K^+ pueden aproximarse más a su estado de equilibrio dinámico, y al potencial de equilibrio, que los iones Na^+ , que tienen dificultad para atravesar la membrana. Por tanto, el potencial de equilibrio de los iones K^+ , más permeables (alrededor de -90 mV en las neuronas de la mayoría de los mamíferos), influirá más sobre el valor del potencial de membrana en reposo que el potencial de equilibrio de los iones Na^+ , menos permeables (alrededor de

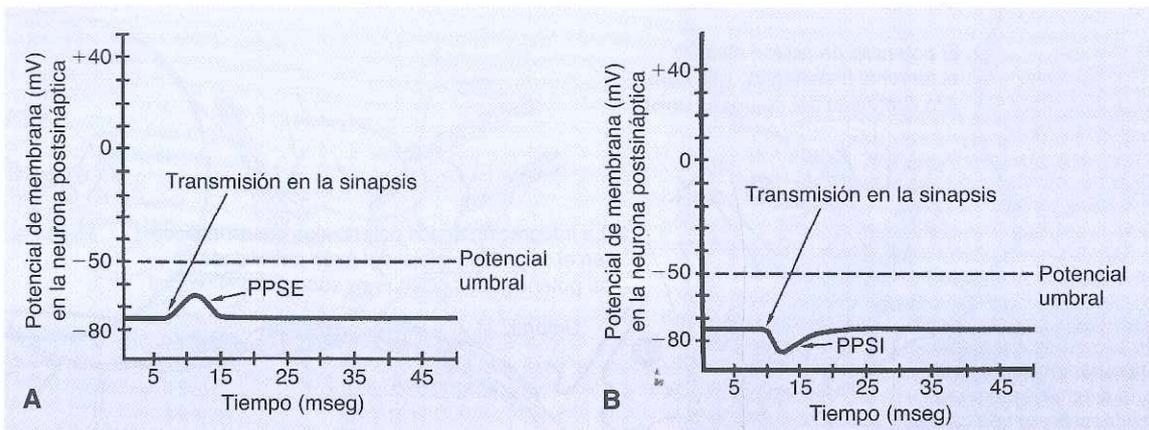


FIGURA 4-5 Potenciales postsinápticos. **A**, El potencial postsináptico excitatorio (PPSE) impulsa al potencial de membrana hacia el umbral. **B**, El potencial postsináptico inhibitorio (PPSI) impulsa al potencial de membrana lejos del umbral.

-70 mV en las neuronas de la mayoría de los mamíferos). Por tanto, como se ha mencionado anteriormente, el potencial de reposo de la membrana de las neuronas de muchos mamíferos es de aproximadamente -70 mV, cerca del potencial de equilibrio del K^+ .

Estos tres determinantes (la bomba Na^+, K^+ , el movimiento de un ion permeable hacia el equilibrio dinámico y la permeabilidad diferencial de la membrana) son el origen principal del potencial de reposo de la membrana. La magnitud de este potencial puede predecirse mediante las ecuaciones de Nernst y Goldman. Se aconseja al lector acudir al capítulo 1 y a la bibliografía para un mejor entendimiento cuantitativo del potencial de reposo de la membrana.

El análisis del potencial de reposo de la membrana implica una serie de consecuencias clínicas importantes. La bomba Na^+, K^+ requiere energía en forma de adenosín trifosfato (ATP), que procede del metabolismo celular de la glucosa y el oxígeno. De hecho, se estima que la bomba consume del 50 al 70% de la energía que deriva del ATP del cerebro. Dado que la neurona no puede almacenar ni la glucosa ni el oxígeno, cualquier cosa que prive al sistema nervioso de cualquiera de ellas causará el deterioro de la bomba y provocará serios problemas neurológicos. Por fortuna, las hormonas y otras fuerzas suelen mantener los niveles de glucosa y oxígeno dentro de unos límites poco variables. Ya que el Na^+ y el K^+ son los principales iones que definen el potencial de reposo de la membrana, es necesaria una regulación cuidadosa de sus niveles séricos. El sistema endocrino (cap. 33) y el riñón (cap. 41) mantienen estos niveles iónicos dentro de unos límites estrechos. Cualquier alteración de los mismos también puede provocar problemas neurológicos graves.

El potencial de reposo de la membrana puede cambiar con las señales sinápticas de una célula presináptica

Aunque casi todas las células del cuerpo tienen un potencial de reposo de la membrana, las neuronas y las células musculares se caracterizan porque su potencial puede alterarse por la señal sináptica de una célula adyacente. Los neurotransmisores liberados desde un terminal axonal presináptico se unen a los receptores de la membrana postsináptica, produciendo la apertura o el cierre de los canales iónicos selectivos y cambiando el potencial de membrana de la célula postsináptica. A pesar de existir miles de millones de sinapsis en el sistema nervioso, existen solo dos formas por las que una señal presináptica pueda alterar el potencial de membrana postsináptico: haciéndolo más negativo o más positivo (menos negativo). Cada cambio depende de la naturaleza del receptor activado por el transmisor químico que se libera desde las vesículas sinápticas del

terminal axonal presináptico. El cambio del potencial de membrana postsináptico se denomina *potencial postsináptico*.

Si una transmisión sináptica química conduce a un potencial postsináptico más positivo que el nivel de reposo (p. ej., de -75 mV a -65 mV), se dice que es un *potencial postsináptico excitatorio* (PPSE) (fig. 4-5, A), ya que dicha transmisión sináptica aumenta las probabilidades de que se alcance el umbral necesario para desencadenar un potencial de acción en el segmento inicial del axón de la célula postsináptica. Cuando el PPSE cambia el potencial de membrana postsináptico a un valor más positivo, se dice que la membrana está *despolarizada*. La membrana puede despolarizarse si la interacción entre el transmisor químico y su receptor en la membrana postsináptica (regulado por ligando) abre los canales del Na^+ , lo que permite que los iones de Na^+ se difundan hacia el interior de la neurona, cuando fluyen hacia el equilibrio a través de la membrana, modificando el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio más positivo del sodio. Los canales iónicos que normalmente cambian su conductividad cuando el neurotransmisor se une a su receptor son los canales iónicos *regulados por ligando* o *regulados químicamente* (v. cap. 1).

Puesto que el transmisor químico se destruye rápidamente en la sinapsis, este cambio del potencial es transitorio, solo de unos pocos milisegundos y, puesto que el cambio del flujo de iones que se produce debido a la activación del receptor es limitado, la magnitud del potencial postsináptico suele ser bastante pequeña (p. ej., 2 a 3 mV), sin embargo es máxima en la sinapsis. Aunque la despolarización se extiende sobre la membrana postsináptica, disminuye al aumentar la distancia recorrida desde la sinapsis, de manera muy similar a la disminución de la amplitud de las ondas que provoca una piedra al caer al agua a medida que se alejan del punto central.

Si la interacción del neurotransmisor presináptico con el receptor postsináptico produce la apertura de los canales de K^+ regulados químicamente en la membrana, este saldría de la célula y el potencial de membrana se acercaría incluso más al potencial de equilibrio para el K^+ (-90 mV). Este cambio desde el potencial de reposo a un potencial de membrana más negativo se denomina *hiperpolarización*. Esta hiperpolarización de la membrana postsináptica se denomina *potencial postsináptico inhibitorio* (PPSI) (fig. 4-5, B), porque reduce la probabilidad de generar un potencial de acción en el segmento inicial del axón. Como ocurre con el excitatorio, el inhibitorio se extiende a lo largo de la membrana neuronal, y la intensidad de la hiperpolarización disminuye a medida que se aleja de la sinapsis que la produce. Se debe tener en cuenta que hasta ahora solo hemos hablado de dos de los efectos mediados por el receptor sobre los canales iónicos accionados químicamente y responsables de generar PPSE o PPSI.

Los potenciales de acción empiezan en el segmento inicial del axón y se extienden en toda su longitud

Los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios son el resultado inmediato de potenciales de acción sobre la membrana y su transmisión sináptica desde muchas células presinápticas. La integración de estos potenciales postsinápticos es importante para determinar si, en última instancia, el neurotransmisor se liberará en el terminal de la neurona. Sin embargo, su magnitud disminuye a medida que se extienden a lo largo de la membrana de la célula postsináptica. Puesto que muchas células nerviosas y musculares son largas, la célula requiere un mecanismo para enviar la señal eléctrica desde su extremo receptor de información en la membrana postsináptica dendrítica o somática hasta la zona de transmisión de la misma en el terminal del axón, casi siempre largo. Este consiste en un acontecimiento explosivo conocido como *potencial de acción*: una señal eléctrica que se regenera y que comienza en el segmento inicial del axón, que se dispara debido a la integración de los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios y que se extiende rápidamente a lo largo del axón sin disminuir su magnitud.

Los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios pueden sumarse respectivamente en la membrana postsináptica para producir cambios del potencial de membrana más grandes que los que produce una señal individual. En el segmento inicial del axón se promedian los potenciales que se forman. Si solo llegan unos pocos potenciales postsinápticos excitatorios, el potencial de membrana no se hará lo suficientemente negativo como para alcanzar su *potencial umbral* (suele ser de 10 a 20 mV más positivo que el potencial de reposo) y provocar un potencial de acción en el axón. Sin embargo, si llegan muchos excitatorios o inhibitorios, el potencial de membrana se hace lo bastante positivo para alcanzar su umbral y crear un potencial de acción, que es la consecuencia de aperturas consecutivas de canales iónicos de la membrana dependientes del voltaje, primero para el sodio y poco después para el potasio.

Los cambios bruscos en el potencial de membrana que caracterizan al potencial de acción pueden describirse como sigue: primero, se produce una despolarización espectacular y contraria del potencial de membrana axonal en el que en realidad el interior de la célula se carga más positivamente que el exterior, seguida de una repolarización de la membrana, en la que el potencial de membrana vuelve a caer hacia el potencial de reposo. La fase de despolarización se debe a la apertura inmediata de muchos canales de Na^+ regulados por voltaje, con la consiguiente entrada en la célula de iones Na^+ que intentan fluir hacia su equilibrio. A medida que prosigue esta fase, los canales de Na^+ se inactivan de forma espontánea, al tiempo que se van abriendo los canales de K^+ , lo que permite la salida de incluso más iones K^+ según estos se desplazan para alcanzar su estado de equilibrio. Esto detiene la despolarización y permite el comienzo de la repolarización. Mientras progresa la repolarización, el potencial de membrana pasa de forma temporal de su nivel de reposo hasta un estado de hiperpolarización que puede atribuirse a la salida de iones K^+ a través de los canales de K^+ regulados por voltaje, además de a la salida a través de los canales de pérdida del K^+ , haciendo que el potencial de membrana esté incluso más próximo al potencial de equilibrio del K^+ (-90 mV) que en reposo. Después, el potencial de membrana vuelve a su estado de reposo cuando los canales de K^+ regulados por voltaje se cierran gradualmente. En casi todas las neuronas la duración de todo el potencial de acción es de 2-3 mseg, aunque es un poco mayor en la célula muscular. La figura 4-6 ilustra esta secuencia de acontecimientos en la neurona.

Para comprender estos complicados conceptos puede ser útil una analogía. Imagine el potencial de reposo de la membrana nerviosa

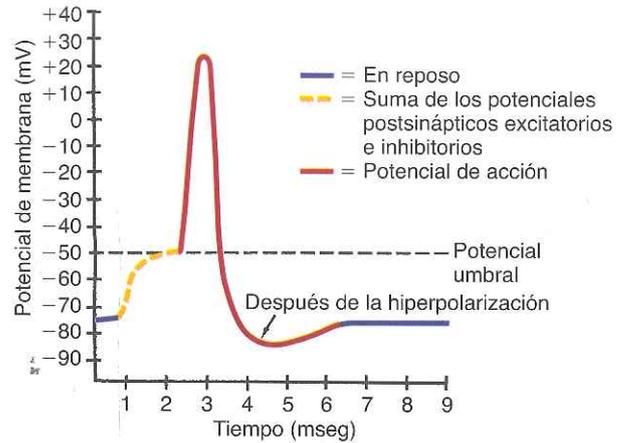


FIGURA 4-6 El potencial de membrana del axón cambia radicalmente durante un potencial de acción. Después de alcanzar el umbral acumulando potenciales postsinápticos (PPS), la membrana axonal se despolariza, se repolariza, se hiperpolariza y luego vuelve a su potencial original en reposo. (Modificado a partir de Sherwood L: *Human physiology: from cells to systems*, St Paul, 1989, Wadsworth.)

como un inodoro. Como el nervio, el inodoro almacena energía potencial llenando su depósito de agua (el nervio lo hace generando el potencial de reposo de la membrana). Si se tira de la cadena con suavidad, cae un poco de agua, pero no la suficiente como para generar un ciclo de limpieza (muy parecido al PPSE sin potencial de acción). Sin embargo, si se mantiene apretado el botón lo suficiente, se desencadena el ciclo de limpieza, el cual debe completarse, incluido el llenado del depósito, antes de poder iniciar otro ciclo. El potencial de acción es como este ciclo de limpieza. Se dispara cuando se alcanza el umbral crítico de la despolarización, y debe seguir su curso, incluyendo el restablecimiento del potencial de reposo de la membrana, antes de poder generar otro potencial de acción. Puesto que el llenado del depósito lleva un tiempo limitado, solo pueden completarse un número determinado de ciclos en una hora, aunque se tire de la cadena cada vez que el depósito se llene. De forma parecida, dado que el potencial de acción tiene una duración limitada, el número de potenciales de acción por segundo que pueden generarse en un axón también es limitado. (Sin embargo, tanto para el inodoro como para las neuronas pueden utilizarse estrategias para poder limpiar o producir un potencial de acción antes de que el tanque esté completamente lleno o antes de que la membrana haya vuelto por completo al potencial de reposo.)

Algunas toxinas animales, como la tetrodoxina que produce el pez globo japonés, pueden bloquear los canales de Na^+ regulados por voltaje, lo que interfiere con la generación de los potenciales de acción en los axones. Muchos anestésicos locales (como la lidocaína), que son clínicamente eficaces y se utilizan de forma controlada, tienen un mecanismo de acción similar.

El potencial de acción se extiende activamente desde su origen en el segmento inicial hasta la terminal del axón. El flujo espectacular de iones Na^+ que acompaña a la despolarización del potencial de acción en este segmento provoca la diseminación pasiva de estas cargas positivas hacia el segmento en reposo adyacente de la membrana. Esta migración de las cargas positivas a la superficie interna de la membrana, denominada *corriente electrotónica*, despolariza el segmento adyacente hasta el umbral, por lo que los canales del Na^+ regulados por voltaje se abren, lo que genera un potencial de acción que a su vez desencadena un ciclo similar en la membrana adyacente, y a lo largo del axón. De esta forma el potencial de acción se extiende desde el segmento inicial del axón hasta la terminal presináptica en su extremo (fig. 4-7).

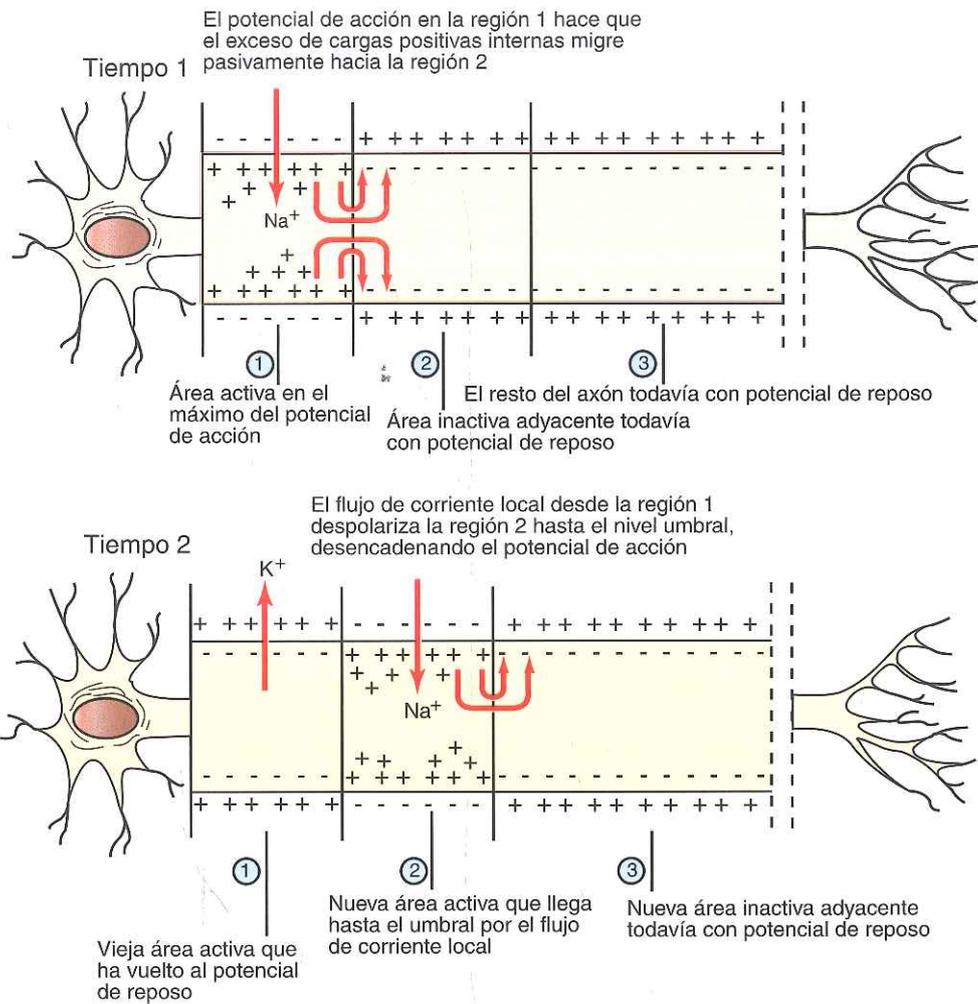


FIGURA 4-7 El potencial de acción, que se genera en el segmento inicial del axón (*Tiempo 1, región 1*), se desplaza hacia abajo por el axón no mielinado a medida que las cargas positivas migran pasivamente a la membrana inmediatamente adyacente para desencadenar ahí un potencial de acción (*Tiempo 2, región 2*). (Tomado de Sherwood L: *Human physiology: from cells to systems*, St Paul, 1989, Wadsworth.)

La velocidad de conducción del potencial de acción a lo largo del axón es variable. El diámetro interno y el grado de mielinización del axón desempeñan una función fundamental en la determinación de la velocidad de conducción del potencial de acción. En los axones pequeños no mielinizados, es relativamente baja (p. ej., 0,5 metros/segundo [m/seg]); sin embargo, en los axones de gran diámetro y muy mielinizados, dicha velocidad es superior a 90 m/seg (de forma que una distancia cercana a la longitud de un campo de fútbol se recorrería en 1 seg). Esto ocurre porque la *corriente electrotónica pasiva*, responsable de desencadenar el potencial de acción en la siguiente placa adyacente de la membrana axonal, viaja más deprisa y más lejos a lo largo de los axones más anchos o a lo largo de las placas mielinizadas del axón. En los axones mielinizados, el intercambio de iones a través de la membrana, y por lo tanto la generación del potencial de acción, solo puede producirse en los nódulos de Ranvier desnudos, donde hay una gran densidad de canales del Na^+ regulados por voltaje. El potencial de acción parece saltar funcionalmente de nódulo en nódulo (*conducción saltatoria*) en los axones mielinizados por la transmisión rápida de la corriente electrotónica a lo largo de las placas mielinizadas (*internódulos*) y el proceso relativamente lento del intercambio de iones en los nódulos (fig. 4-8).

Puede apreciarse lo que la mielina facilita normalmente la velocidad de la conducción del potencial de acción si se analizan las enfermedades que atacan a la mielina, como la polirradiculoneuritis idiopática aguda («parálisis del coonhound»), que se

asocia a un enlentecimiento de las señales eléctricas evocadas a lo largo de los nervios sensitivos y motores, y a depresión de los reflejos espinales.

CASOS CLÍNICOS

HIPOGLUCEMIA

Historia. Usted examina a un perro Bóxer de 8 años que presenta crisis epilépticas, debilidad y confusión durante los momentos relacionados con las comidas.

Exploración clínica. Los resultados de la exploración física del perro, incluida la neurológica, se encontraban dentro de los límites normales. Sin embargo, la glucosa sérica en ayunas era de 29 mg/dl (normal entre 70 y 110 mg/dl) y la relación entre los niveles séricos de insulina y glucosa se encontraba muy elevada.

Comentario. Las neuronas dependen sobre todo de la glucosa y el oxígeno para producir energía en forma de ATP, y no pueden almacenar cantidades apreciables de glucosa. El ATP es necesario para mantener el potencial eléctrico de membrana normal. La falta de glucosa, y por tanto de ATP, provoca un mal funcionamiento del cerebro, que se suele manifestar con crisis epilépticas, debilidad y confusión. En este animal, los signos eran más llamativos a la hora de comer porque se estimulaba la secreción de insulina, ya fuera por la comida o psicológicamente por la anticipación del alimento, lo que provocaba *hipoglucemia*.

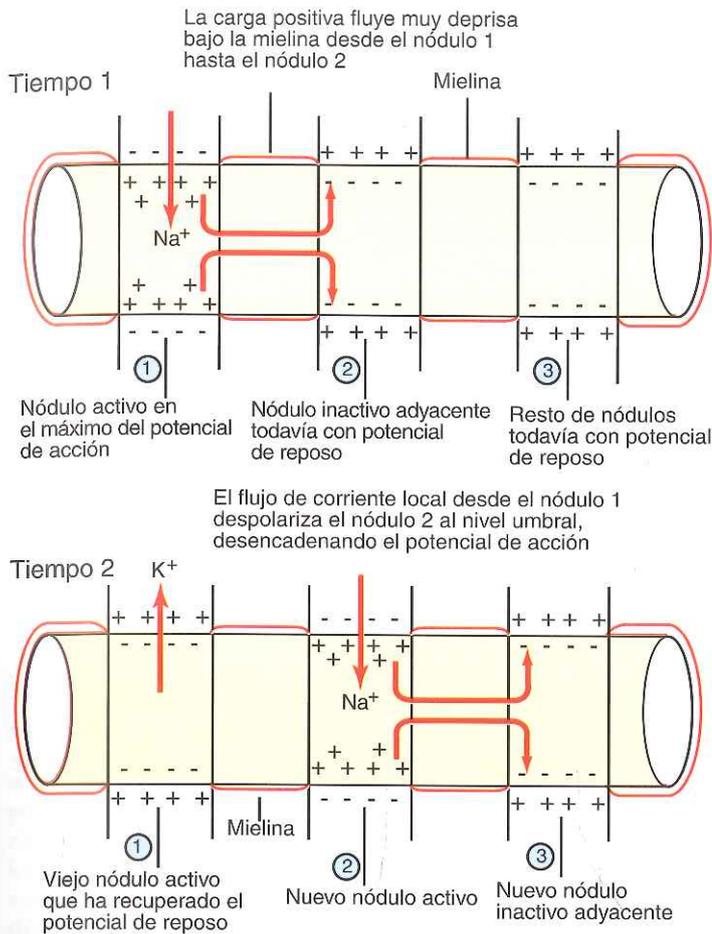


FIGURA 4-8 La conducción saltatoria de los potenciales de acción en los axones mielinados es más rápida que la conducción de potenciales de acción en los axones no mielinados porque la corriente local pasiva fluye con mucha rapidez bajo la mielina para desencadenar un potencial de acción en el nódulo siguiente. Así, el potencial de acción parece saltar funcionalmente de nódulo a nódulo. (Modificado a partir de Sherwood L: *Human physiology: from cells to systems*, St Paul, 1989, Wadsworth.)

En este caso, es probable que el aumento del índice insulina/glucosa se deba a la presencia de un tumor pancreático secretor de insulina. Puesto que la insulina facilita el transporte de glucosa a través de las membranas celulares, su exceso produce un mayor paso de glucosa sérica hacia el citoplasma de otras células del organismo, privando a las neuronas cerebrales de este metabolito esencial.

Tratamiento. Los insulinomas por lo general se pueden detectar y extirpar mediante cirugía del páncreas. Tras la extirpación quirúrgica del tumor se recomienda administrar un tratamiento médico para mantener la normoglucemia. La medicación incluye glucocorticoides para estimular la gluconeogénesis, diazóxido para inhibir la secreción de insulina, estreptozocina, que es tóxico para las células beta, y somatostatina, que aumenta la gluconeogénesis. Este tipo de tumor con frecuencia produce metástasis, lo que significa que el tumor persiste en otras partes, como en el hígado o cualquier otra localización, con la consiguiente producción de un exceso de insulina.

INTOXICACIÓN SALINA DE UN CERDO VIETNAMITA

Historia. Un cliente le llama para explicarle que hace poco un amigo le regaló una joven cerda vietnamita, que durante la primera semana o así estuvo bien pero ahora se comporta de forma «rara». Parece deprimida y no tan activa, tropieza con los objetos, carece de coordinación y casi no responde cuando la llaman. También parece no estar comiendo o bebiendo bien y a veces se le escapan las heces. Han venido dándole comida para perros ya que no han podido ir a la tienda desde que la cerdita llegó a su casa. Han hablado con la persona que les dio el animal y el hombre les dijo que todos los demás cerdos están bien.

Exploración clínica. La cerda parece deprimida y no responde con normalidad. Tiene los ojos hundidos por la deshidratación y los ruidos gastrointestinales han aumentado. Un breve examen neurológico demuestra depresión, ataxia (descoordinación) que afecta tanto las patas delanteras como las traseras, y ceguera. Usted extrae sangre para un hemograma completo y un perfil bioquímico. También habla con el propietario sobre la posibilidad de realizar una punción raquídea para recoger una muestra de LCR para analizarlo e identificar la causa de los signos clínicos, si no se pueden determinar con la sangre extraída.

Comentario. El análisis de sangre muestra concentraciones notablemente aumentadas de sodio y cloruro (hipernatremia/hipercloremia) así como una nefropatía (aumento del nitrógeno ureico [BUN] y de la creatinina). Esta cerda vietnamita tiene una intoxicación por sal debido a la excesiva cantidad de sodio que contiene la comida para perros. Las altas concentraciones de sodio ingeridas aumentan dicha concentración. Este sodio de la sangre se difunde de forma pasiva y llega al LCR y al cerebro. La mayor cantidad de sodio en el cerebro disminuye los mecanismos de transporte dependientes de la ATP y la glucólisis anaeróbica, que normalmente tendría que eliminar el sodio. Las mayores concentraciones de sodio causan un desplazamiento pasivo del líquido para equilibrar las concentraciones de electrolitos y de líquido, lo que provoca hinchazón (edema) y también inflamación.

Tratamiento. Se debe tratar a los animales con líquidos que contengan sodio porque si las concentraciones de este electrolito disminuyen con demasiada rapidez, el edema cerebral puede aumentar. El pronóstico es reservado.

PREGUNTAS PRÁCTICAS

1. Al tratar pacientes críticos con líquidos intravenosos, ¿qué dos iones son más importantes para el potencial de la membrana nerviosa?
 - a. Na^+ y Cl^- .
 - b. K^+ y Cl^- .
 - c. Ca^{2+} y Cl^- .
 - d. K^+ y Ca^{2+} .
 - e. Na^+ y K^+ .
2. La energía requerida por la bomba de Na^+ y K^+ de la membrana nerviosa proviene del ATP. En las neuronas, esta energía se obtiene casi exclusivamente del metabolismo del oxígeno y:
 - a. Aminoácidos.
 - b. Ácidos grasos.
 - c. Glucosa.
 - d. Glucógeno.
 - e. Proteínas.
3. Si la frecuencia de potenciales postsinápticos inhibidores sobre una membrana nerviosa disminuye y la de los potenciales postsinápticos excitadores permanece igual, ¿qué sucede con los potenciales de acción de la membrana de la célula nerviosa?
 - a. Aumenta la frecuencia de los potenciales de acción.
 - b. Disminuye la frecuencia de los potenciales de acción.
 - c. La frecuencia de los potenciales de acción no varía.
 - d. Los potenciales de acción desaparecerían.
 - e. Aumentaría la velocidad de conducción de los potenciales de acción.
4. Durante un potencial postsináptico excitatorio en una membrana nerviosa, ¿cuál de los siguientes es el flujo iónico más importante?
 - a. La salida de iones de sodio.
 - b. La entrada de iones de sodio.
 - c. La salida de iones de potasio.
 - d. Los iones de potasio bombeados por la bomba Na^+, K^+ .
 - e. Ninguna de las anteriores.
5. Elija la afirmación *incorrecta*:
 - a. La velocidad de conducción de los potenciales de acción es menor en los nervios mielinizados que en los no mielinizados.
 - b. La velocidad de conducción de los potenciales de acción es mayor en los nervios mielinizados que en los no mielinizados.
 - c. En la conducción saltatoria de los potenciales de acción, parece que estos saltan funcionalmente de un nódulo (de Ranvier) a otro.
 - d. Los potenciales de acción son de igual magnitud en el segmento inicial y en el extremo del axón.

BIBLIOGRAFÍA

- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: exploring the brain*. 3ª ed. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.
- Brodal P. *The central nervous system: structure and function*. 4ª ed. Nueva York: Oxford University Press; 2010.
- Garrett LD. Insulinomas: a review and what's new. *Proceedings ACVIM* 2003.
- Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 12ª ed. Filadelfia: Saunders; 2011.
- Klein BG. Membrane potentials: the generation and conduction of electrical signals in neurons. En Reece WO, editor. *Duke's physiology of domestic animals*. 12ª ed. Ithaca, NY: Comstock Publishing; 2004.
- Smith MO, George LW. Diseases of the nervous system. En Smith BP, editor. *Large animal internal medicine*. 4ª ed. St. Louis: Mosby; 2009.

CAPÍTULO 5

La sinapsis

PUNTOS CLAVE

1. La anatomía de la sinapsis neuromuscular se especializa en la comunicación sináptica en un solo sentido.
2. El potencial de acción de la neurona presináptica desencadena un potencial de acción sobre la célula muscular mediante la liberación de acetilcolina.
3. Existen más formas de transmisión específicas en la sinapsis entre las neuronas que en la sinapsis neuromuscular.

Las neuronas se comunican entre sí y con otras células del cuerpo, como las musculares o las secretoras. En el capítulo 4 se analizó cómo se genera el potencial de acción y cómo se conduce rápidamente a través del axón hasta llegar a la terminal presináptica. Mediante estos procesos, la neurona puede comunicarse rápidamente con sus terminales presinápticas, que suelen localizarse lejos de su cuerpo celular, para iniciar la transferencia de información a otras células. Dicha comunicación entre las células se produce rápidamente, y con frecuencia focalmente, en las uniones especializadas llamadas *sinapsis* (de la palabra griega que significa «unión»). La transmisión sináptica entre las células puede ser eléctrica o química. En las *sinapsis eléctricas*, el mediador para la transmisión de la señal es el flujo de corriente iónica entre las células presinápticas y las postsinápticas. Al parecer, la sinapsis eléctrica está más extendida en el sistema nervioso de los mamíferos de lo que se creía al principio, pero, con más frecuencia, la transmisión está mediada por un mensajero químico, que se libera desde las terminales presinápticas a causa del potencial de acción que se produce, y se difunde rápidamente hacia la membrana celular postsináptica, donde se une con su receptor e inicia un cambio funcional postsináptico, con frecuencia produciendo un potencial postsináptico.

La sinapsis química mejor conocida es la que se produce entre una neurona motora y una célula del músculo esquelético (fibra): la *sinapsis neuromuscular*, también conocida como *unión neuromuscular* (fig. 5-1). Puesto que en la sección II de este libro se ha dado mucha importancia a la postura y la locomoción, en este capítulo se analiza la sinapsis. La sinapsis neuromuscular es muy parecida a la sinapsis interneuronal, aunque existe una mayor variedad de tipos de transmisión sináptica interneuronal, como también se ha comentado.

La anatomía de la unión neuromuscular se especializa en la comunicación sináptica en un solo sentido

El cuerpo celular de las neuronas motoras que hacen sinapsis con el músculo esquelético se localiza dentro del sistema nervioso central (SNC), ya sea en la médula espinal o en el tronco del encéfalo. Los axones de estas neuronas motoras viajan dentro de los nervios periféricos hasta el músculo, donde cada neurona motora hace sinapsis con varias fibras (células) individuales del músculo. Sin embargo, cada fibra del músculo esquelético recibe una entrada sináptica de una sola neurona motora, que controla su contracción.

La sinapsis neuromuscular, como la mayoría de las sinapsis químicas, tiene (1) un lado *presináptico*, (2) un pequeño espacio entre la neurona y la fibra muscular (*hendidura sináptica*) y (3) un lado *postsináptico* (fig. 5-1). La zona presináptica está formada por la porción terminal (transmisora) de la neurona motora. Esta terminal presináptica tiene un aspecto hinchado, parece un botón, por lo que también se conoce como *botón sináptico*. En la terminal (o botón sináptico) hay un gran número de vesículas de almacenamiento membranosas, las *vesículas sinápticas*, que contienen una sustancia química transmisora, en este caso *acetilcolina*. Estas vesículas están alineadas formando filas a lo largo de la superficie interna de la membrana de la terminal (fig. 5-2). La región de la membrana presináptica que se asocia a cada fila doble de vesículas se denomina *zona activa*, y es el sitio donde las vesículas sinápticas liberarán acetilcolina en la hendidura sináptica. La terminal nerviosa presináptica también tiene mitocondrias, que indican el metabolismo activo que tiene lugar en el citoplasma. Algunos productos mitocondriales (p. ej., acetil-CoA, ATP) desempeñan una función en la síntesis local de acetilcolina y en su desplazamiento para introducirse en las vesículas sinápticas.

Las membranas celulares presináptica (neuronal) y postsináptica (músculo) se encuentran separadas por un espacio estrecho, la hendidura sináptica, de aproximadamente 50 nm de ancho (figs. 5-1 y 5-2). Esta hendidura contiene líquido extracelular y una lámina basal, formada por una matriz de moléculas, que es una región especializada de la membrana basal muscular. Algunas de estas moléculas de la matriz median la adherencia sináptica entre la neurona y el músculo.

La membrana de la célula muscular postsináptica posee varias características especiales que facilitan la transmisión sináptica. En la cara directamente opuesta al terminal presináptico, la membrana de la célula muscular postsináptica contiene receptores para el transmisor de acetilcolina (figs. 5-1 y 5-2). En esta región, la membrana tiene una serie de invaginaciones o *pliegues*, que aumentan la superficie donde se localizan los receptores de acetilcolina. Estos receptores son más abundantes en las entradas de estos pliegues, y estas entradas están alineadas estrechamente con las zonas activas de las terminales presinápticas desde las que se libera acetilcolina. Así, la región focal de la neurona donde se libera el neurotransmisor se complementa con la localización focal de los receptores en la fibra muscular. Dado que el neurotransmisor solo se encuentra en el lado presináptico de la sinapsis, la transmisión solo puede realizarse desde

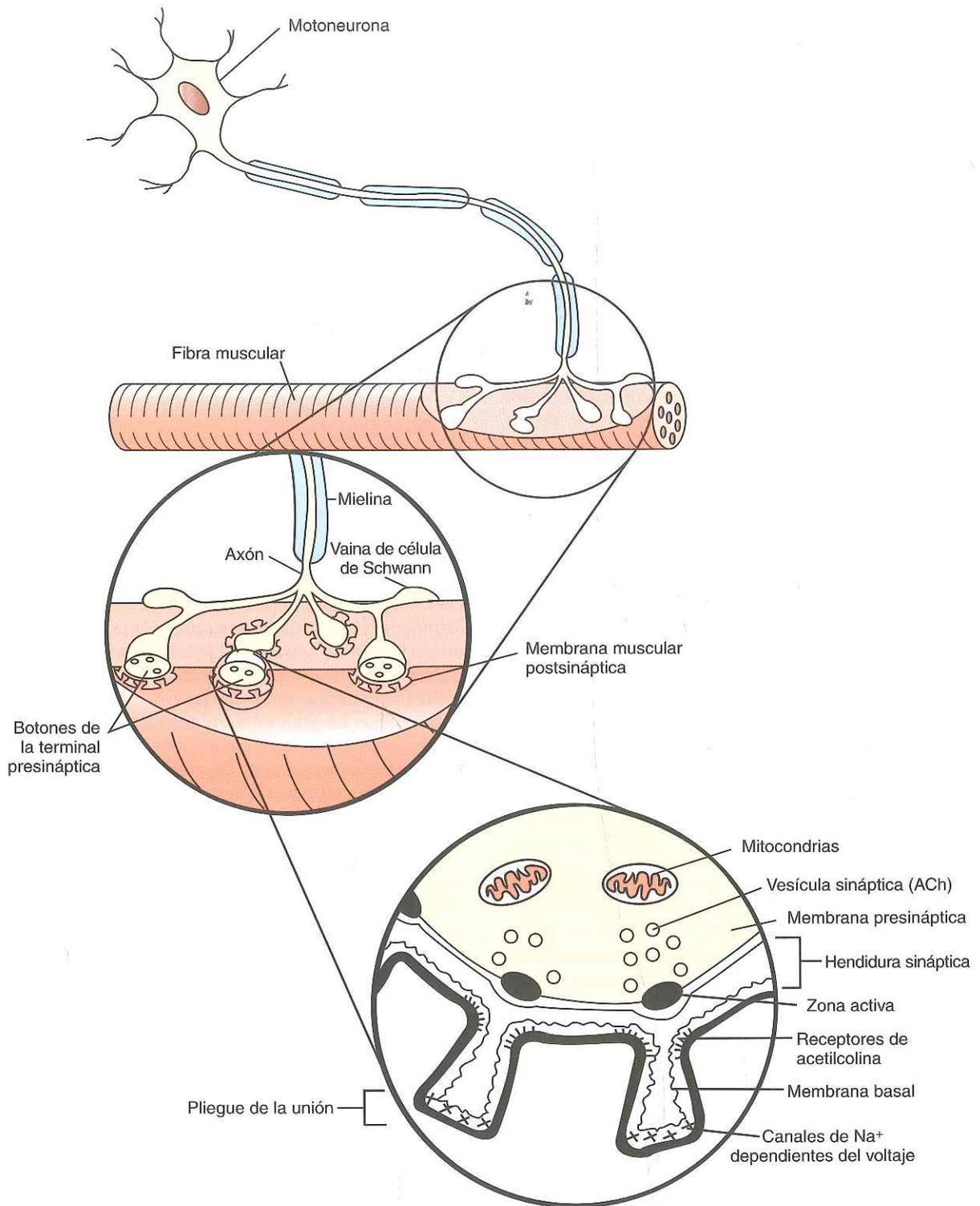


FIGURA 5-1 Sinapsis entre una motoneurona y una fibra de músculo esquelético. La unión neuromuscular tiene un lado presináptico (neuronal), un espacio estrecho entre la neurona y la fibra muscular llamado hendidura sináptica y un lado postsináptico (muscular). *ACh*, Acetilcolina.

el nervio hacia el músculo, y no al contrario. Además, debe observarse que una neurona motora da lugar a varios terminales presinápticos (botones sinápticos) para una fibra muscular individual. Este grupo de terminales se localiza en una región limitada de la fibra muscular.

Como se ha dicho, con el objetivo de activar la contracción de las fibras musculares, la señalización del neurotransmisor por la sinapsis neuromuscular favorece al nervio en dirección muscular. Pero existen ciertas evidencias de que otro tipo de moléculas del músculo quizás

intervengan durante el desarrollo, la diferenciación y el funcionamiento normal de los terminales neuromotores presinápticos.

El potencial de acción de la neurona presináptica desencadena un potencial de acción sobre la célula muscular mediante la liberación de acetilcolina

La función de la sinapsis neuromuscular es transmitir un mensaje químico de forma unidireccional entre una neurona motora y una

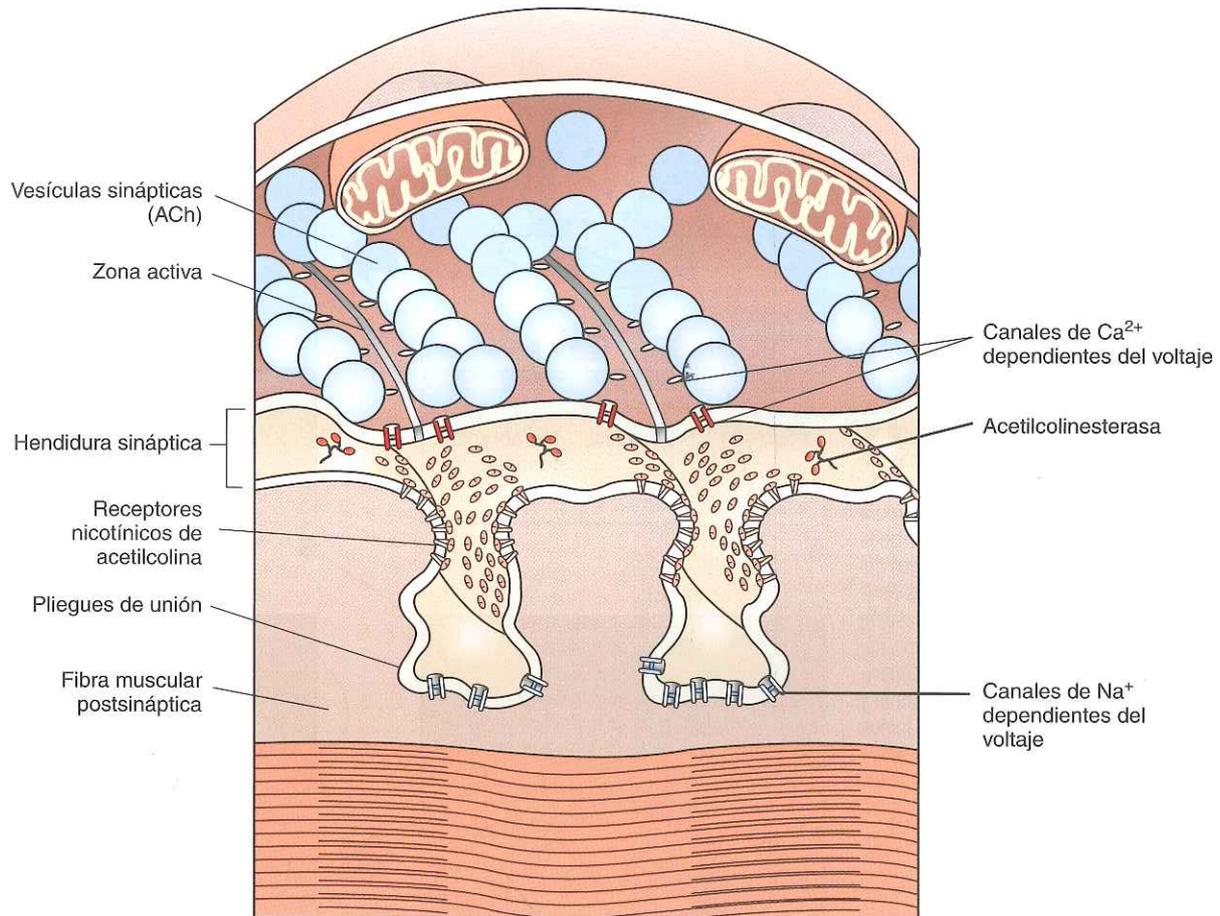


FIGURA 5-2 Las vesículas sinápticas llenas de acetilcolina presináptica se alinean en las zonas activas cerca de los canales del Ca^{2+} dependientes del voltaje. La acetilcolina liberada se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina en los pliegues de unión sobre la membrana de la fibra muscular postsináptica. (Tomado con modificaciones de Bear MF, Connors BW, Paradiso MA: *Neuroscience: exploring the brain*, 3ª ed, Filadelfia, 2007, Lippincott, Williams & Wilkins.)

célula del músculo esquelético (fibra), con una frecuencia establecida por el sistema nervioso central. La llegada de un potencial de acción a la terminal de la neurona motora desencadena la liberación de la acetilcolina, que a continuación se une a los receptores de acetilcolina de la membrana postsináptica de la célula muscular y genera un potencial de acción a lo largo de la misma, que finalmente provoca la contracción de la fibra.

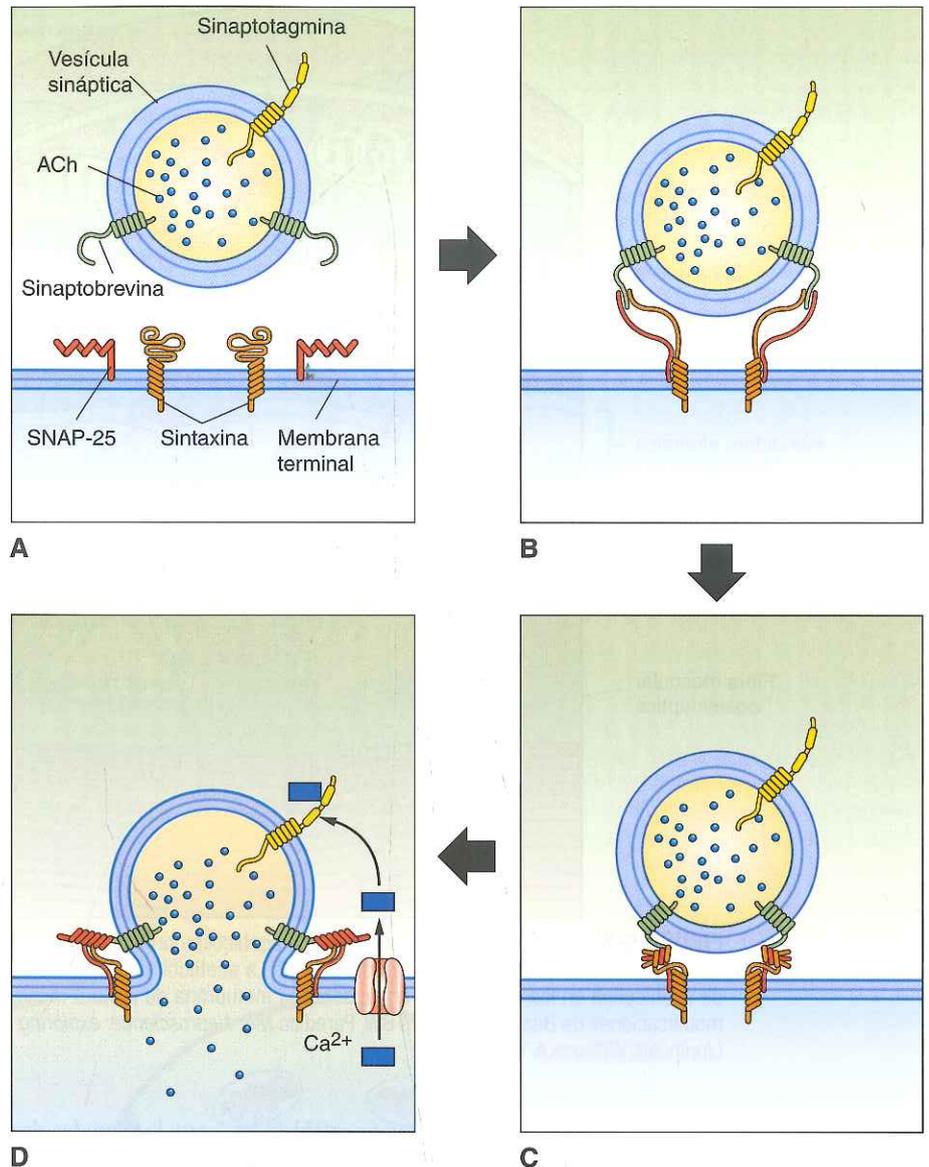
El potencial de acción en la neurona motora se forma en el segmento inicial del axón y viaja a lo largo del mismo, llegando en último término a la terminal presináptica (v. cap. 4). Como se ha mencionado antes, el intercambio de iones Na^{+} y K^{+} , a través de los canales de Na^{+} y K^{+} dependientes del voltaje en el axón, es el responsable de generar el potencial de acción y conducirlo hasta la terminal. Sin embargo, cuando el potencial de acción llega a la membrana presináptica, la onda de despolarización abre los canales del Ca^{2+} dependientes del voltaje que se localizan en esta región (fig. 5-2); como el Ca^{2+} fluye hacia el equilibrio a través de la membrana, entra en la terminal presináptica. Este aumento de Ca^{2+} intracelular es fundamental para que se libere el neurotransmisor desde la terminal.

Hay que recordar que las vesículas sinápticas que contienen acetilcolina se encuentran alineadas en las zonas activas de la terminal presináptica, donde quedarán retenidas por la acción de las proteínas de unión que se encuentran, respectivamente, en la membrana de las vesículas (sinaptobrevina) y en la superficie interna de la membrana de la terminal (syntaxina y SNAP-25) (fig. 5-3), y que mantienen a las vesículas cerca del lugar por donde entra el Ca^{2+} , puesto que

que los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje se localizan cerca de estas zonas activas. Cuando el Ca^{2+} entra, se une a otra proteína en la membrana de la vesícula sináptica (sinaptotagmina), lo que desencadena la fusión de la vesícula con la membrana presináptica, la apertura de la vesícula y la liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica. Una vez que se ha liberado el neurotransmisor, la membrana de la vesícula se recupera en la terminal presináptica y puede reciclarse para volver a formar una vesícula que se llene de nuevo de acetilcolina sintetizada en el citoplasma. Algunas toxinas bacterianas (p. ej., botulínica, tetánica) pueden destruir las proteínas de unión que se acoplan a las vesículas, lo que interfiere con la capacidad de las vesículas para liberar su contenido en la hendidura sináptica.

El neurotransmisor liberado se difunde a través de la hendidura sináptica y se une a sus receptores específicos, los *receptores nicotínicos de acetilcolina*, en la membrana muscular postsináptica. El tipo específico de receptor de acetilcolina que se encuentra en la unión neuromuscular se denomina así porque también puede unirse al alcaloide nicotina. El receptor nicotínico de acetilcolina tiene subtipos y no todos ellos se encuentran en el músculo esquelético. Algunos residen en determinadas neuronas de los sistemas nerviosos central y periférico. El receptor nicotínico de acetilcolina es realmente un canal iónico dependiente del ligando (v. cap. 1), permeable a los cationes pequeños y con dos sitios de unión para la molécula de acetilcolina. Cuando la acetilcolina se une a estos dos loci, el canal se abre y, entre otros desplazamientos iónicos, los iones Na^{+} pasan al interior de la célula muscular, para alcanzar el equilibrio, lo que contribuye a una

FIGURA 5-3 Liberación de acetilcolina (ACh) de una vesícula sináptica en la zona activa de un terminal de motoneurona. **A**, La sinaptobrevina es una proteína de unión sobre la vesícula sináptica. SNAP-25 y sintaxina son proteínas de unión en la membrana terminal. Sinaptotagmina es una proteína de vesícula que hace las veces de molécula sensora del calcio. **B y C**, La proteína de unión de la vesícula se entrelaza con las proteínas de unión del interior de la membrana terminal para anclar la vesícula a la membrana terminal. **D**, La despolarización de la membrana terminal como consecuencia del potencial de acción abre los canales del Ca^{2+} dependientes del voltaje. El Ca^{2+} penetra en la terminal y se une a sinaptotagmina. Esta unión causa la fusión de las membranas de la vesícula y terminal y libera ACh dentro de la hendidura sináptica por exocitosis. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL: *Medical physiology*, 2ª ed, Filadelfia, 2009, Saunders.)



despolarización de la membrana de la célula muscular postsináptica análoga a un potencial postsináptico excitador (PPSE). Sin embargo, en la sinapsis neuromuscular, el potencial postsináptico unitario es suficiente para abrir los canales de Na^+ dependientes del voltaje en la profundidad de los pliegues de la unión, lo que genera un potencial de acción sobre la membrana de la célula muscular.

La unión de la acetilcolina con su receptor dura poco tiempo (aproximadamente 1 mseg). Al liberarse, se destruye por la acción de la enzima *acetilcolinesterasa* que, anclada a la lámina basal de la hendidura sináptica, inactiva el neurotransmisor mediante su fragmentación en moléculas de ácido acético y de colina (fig. 5-4). La colina, un precursor de la síntesis de acetilcolina, puede transportarse hacia la terminal presináptica por medio de una proteína transportadora de gran afinidad que hay en la membrana terminal y reciclarse durante la síntesis de acetilcolina. Las sustancias químicas que inhiben la acetilcolinesterasa, como algunos insecticidas organofosforados (p. ej. malatión, clorpirifós) y los gases nerviosos (p. ej., sarina), pueden prolongar de forma anormal la presencia de acetilcolina en la sinapsis, lo que suele tener consecuencias fisiológicas desastrosas. Dado que la acetilcolina se destruye con rapidez después de su unión con el receptor de la membrana muscular, y

debido a que no existe una cantidad suficiente de neurotransmisor como para que se produzcan más uniones hasta que se desarrolle otro potencial de acción en la neurona motora, la relación entre los potenciales de acción de las membranas celulares neuronal y muscular es cercana a 1:1.

Existen más formas de transmisión específicas en la sinapsis entre las neuronas que en la sinapsis neuromuscular

Como se ha mencionado antes, existen algunas diferencias notables entre la transmisión sináptica de la sinapsis neuromuscular y la transmisión sináptica entre neuronas. Aunque la acetilcolina es el neurotransmisor responsable del efecto postsináptico primario en la sinapsis neuromuscular, pueden utilizarse otros neurotransmisores para producir el efecto postsináptico principal en las sinapsis entre neuronas (cuadro 5-1). Es más, no todos estos neurotransmisores se liberan desde zonas activas morfológicamente diferentes, aunque parece que su liberación desde la terminal sigue dependiendo de Ca^{2+} . En estos casos, la liberación desde la terminal no siempre se produce directamente en la hendidura sináptica, lo que da lugar a

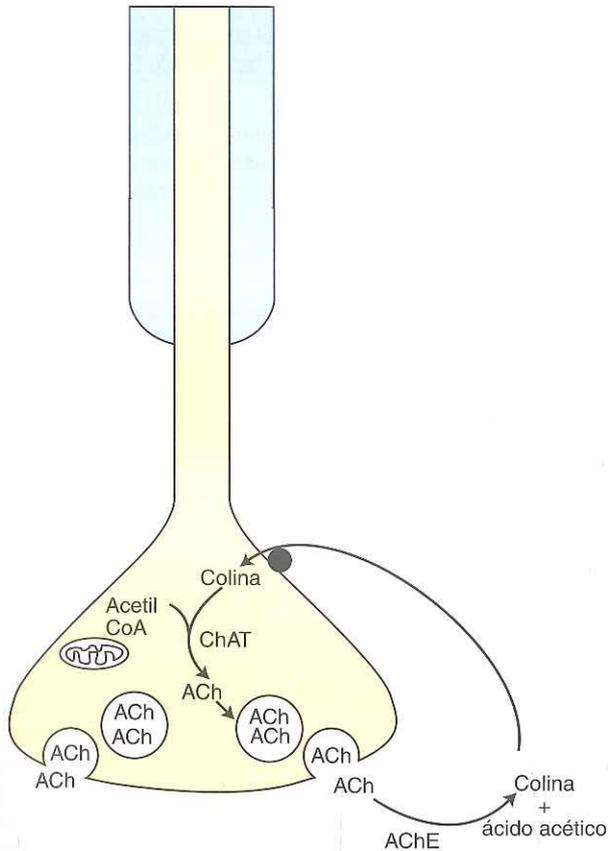


FIGURA 5-4 Inactivación sináptica de acetilcolina (ACh). La ACh liberada se descompone enzimáticamente en colina y ácido acético por acción de la acetilcolinesterasa sináptica. La colina se transporta activamente de vuelta a la terminal y se puede reutilizar en la síntesis de ACh. ChAT, Colina acetiltransferasa.

una distribución postsináptica del neurotransmisor más amplia. Lo interesante es que algunas moléculas que en ocasiones se llaman *neurotransmisores atípicos o no tradicionales* (p. ej. los endocannabinoides, el óxido nítrico) en realidad se producen en una neurona postsináptica siguiendo la tradicional transmisión por sinapsis, pero luego se difunden hacia atrás por la hendidura sináptica para influir sobre la función de la terminal presináptica. Por consiguiente es posible que la comunicación de neurona a neurona no esté tan especializada para la comunicación en un solo sentido como la unión neuromuscular.

La membrana postsináptica de una sinapsis entre neuronas puede ser el soma, las dendritas o incluso las terminales de la neurona postsináptica, y en estas sinapsis no se observan pliegues de unión. Sin embargo, la membrana postsináptica dendrítica suele poseer pequeñas protrusiones denominadas *espinas dendríticas* (v. cap. 4). Como los pliegues de unión de las células musculares, estas espinas aumentan la superficie de la membrana postsináptica y, debido a sus cuellos estrechos, se cree que proporcionan una forma de aislamiento bioquímico entre las sinapsis cercanas. Es más, las espinas pueden cambiar de tamaño y de forma a lo largo de la vida de los animales, modulando la eficacia funcional de la sinapsis. Por lo tanto se cree que es posible que las espinas intervengan en el aprendizaje y la memoria. Mientras que la liberación del neurotransmisor en la sinapsis neuromuscular siempre produce excitación postsináptica (despolarización de la membrana), la liberación en la sinapsis entre neuronas puede causar excitación o inhibición (hiperpolarización de la membrana). Sin embargo, las sinapsis en las espinas dendríticas casi siempre son excitadoras.

CUADRO 5-1 Principales clases de neurotransmisores

Aminoácidos

Glutamato
Glicina
Ácido γ -aminobutírico (GABA)

Aminas

Acetilcolina
Serotonina
Histamina

Catecolaminas

Dopamina
Noradrenalina
Adrenalina

Péptidos*

Sustancia P
Vasopresina
Somatostatina

Opioides

Leu-encefalina
Metaencefalina
 β -endorfina

Purinas

Adenosina
Trifosfato de adenosina (ATP)

Atípicos (No tradicionales)

Gases

Óxido nítrico
Monóxido de carbono

Cannabinoides endógenos (Endocannabinoides)

Anandamida
2-Araquidonilglicerol

*La lista de neurotransmisores peptídicos no es completa.

En la sinapsis neuromuscular, el receptor postsináptico es casi exclusivamente el receptor nicotínico de acetilcolina, un canal iónico dependiente de ligando. En las sinapsis entre las neuronas existe una variedad mucho mayor de receptores, que pueden diferenciarse del receptor nicotínico de acetilcolina no solo por el neurotransmisor con que se unen, sino también por el mecanismo del receptor (p. ej. la proteína G acoplada; v. cap. 1). Además, en una única neurona suelen encontrarse varios tipos diferentes de receptores de neurotransmisores.

Cuando se utilizan neurotransmisores diferentes a acetilcolina en las sinapsis entre neuronas, dependiendo del transmisor, el fin de su actividad puede conseguirse mediante: 1) recaptación mediada por transportador del propio neurotransmisor en la terminal de liberación, o 2) una forma de degradación enzimática menos específica y a veces más lenta que la que realiza la acetilcolinesterasa. Además, a pesar de que la difusión simple del neurotransmisor lejos de la sinapsis contribuye en cierta medida a la finalización de la acción de la mayor parte de los neurotransmisores, es posible que esta modalidad intervenga de forma más importante en algunos neurotransmisores que en otros. Por último, en las sinapsis entre neuronas, un único potencial de acción en una neurona presináptica raramente produce un potencial de acción completo en la neurona postsináptica. Es necesario que se

sumen, de alguna forma, varias entradas presinápticas para que se genere un potencial de acción postsináptico.

Como se explica en el capítulo 6, los potenciales de acción que actúan sobre la membrana de la célula muscular provocan su contracción o acortamiento mecánico. Si esta contracción se combina con el acortamiento de muchas células musculares, se produce el movimiento corporal.

CASOS CLÍNICOS

MIASTENIA GRAVE

Historia. Usted examina a una hembra de Pastor Alemán de 5 años cuyo dueño asegura que el perro se debilita con el ejercicio. También afirma que recientemente, justo después de comer, ha empezado a vomitar los alimentos en bolos con forma de cilindro.

Exploración clínica. Todas las anomalías de la exploración física se refieren al sistema neuromuscular. Tras el reposo, los resultados de la exploración neurológica estaban dentro de los límites normales. Sin embargo, incluso con el ejercicio moderado, el perro mostraba una debilidad progresiva, sobre todo en las extremidades delanteras. La inyección intravenosa de un inhibidor de la acetilcolinesterasa, el edrofonio, eliminaba los signos clínicos de debilidad. Las radiografías de tórax revelaron un agrandamiento del esófago y el timo.

Comentario. La historia de un agrandamiento esofágico (megaesófago) y la respuesta al inhibidor de la colinesterasa confirman el diagnóstico de *miastenia grave* (debilidad muscular grave). Esta enfermedad está provocada por un fallo de la transmisión de acetilcolina en la sinapsis neuromuscular, que se debe a la producción de anticuerpos contra los propios receptores de la acetilcolina. Los anticuerpos anormales se unen a los receptores para formar complejos que impiden que la acetilcolina se una a sus receptores, por lo que no se produce despolarización en la membrana postsináptica de las células. Los anticuerpos también alteran los pliegues de la unión y el número de receptores disponibles para unirse al transmisor. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa impiden el metabolismo de la acetilcolina, por lo que esta se demora en la sinapsis y tiene más tiempo para unirse a los receptores, lo que facilita la transmisión normal.

La gran cantidad de músculo esquelético en el esófago del perro explica su agrandamiento a causa de la parálisis. Estos pacientes suelen regurgitar los bolos alimenticios formados poco después de comer.

La miastenia grave puede asociarse con masas mediastínicas, por lo general del timo. Los autoanticuerpos que produce el organismo suelen actuar contra antígenos del timo o los receptores de acetilcolina. Además de esta causa de miastenia grave, también es frecuente la miastenia grave idiopática.

Tratamiento. Son frecuentes las remisiones espontáneas, dependiendo de la causa. Hasta entonces, se suelen administrar a diario inhibidores de la acetilcolinesterasa por vía oral. También puede ser necesario extirpar quirúrgicamente las masas mediastínicas.

TÉTANO

Historia. Un cliente le llama porque su caballo, un *Quarter Horse* castrado de 6 años, pisó un clavo con el pie delantero derecho hace unos días. Fue posible extraer el clavo y se desinfectó la extremidad pero ahora el animal se ve deprimido y no quiere moverse.

Exploración clínica. El caballo tiene temperatura alta (fiebre) y aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia), así como aumento de los pulsos de las arterias digitales que ven al pie delantero derecho. La

pata está caliente, hinchada y dolorida. El animal parece muy sensible a cualquier tipo de estimulación. Ya se le han vencido las fechas de sus vacunas.

Comentario. Al producirse un corte o una herida puede haber exposición al *Clostridium tetani*. Esta bacteria contiene una neurotoxina, la tetanoespasmina, que bloquea la liberación sináptica de glicina y de ácido gammaaminobutírico (GABA) al descomponer la proteína sinaptobrevina que se une a las vesículas sinápticas. El bloqueo de la liberación de estos transmisores, que normalmente causaría efecto inhibitorio de las motoneuronas que inervan los músculos esqueléticos, produce una excitación anormal de esas motoneuronas. Así, pues, el músculo está constantemente estimulado y ello se manifiesta en hipertonía y espasmos musculares. Los animales afectados pueden quedar con la cabeza y el cuello rígidos y también caminar con rigidez. Cuando se echan es posible que adopten la postura del caballete (patas abiertas). Los espasmos musculares, incluida la rigidez de mandíbula y belfos, son fáciles de provocar así como la retracción del ojo con presencia de un tercer párpado. Muchas veces se ven afectados los músculos respiratorios. Al no funcionar bien estos, los animales pueden contraer neumonía por aspiración e hipoxia, que con frecuencia son la causa de la muerte.

Tratamiento. Es difícil tratar a los caballos cuando muestran los signos clínicos de la toxicidad. Se les puede dar una antitoxina para ayudarles a absorber las toxinas que estén presentes. En algunas situaciones también se vacuna a los caballos contra el tétanos para estimular la respuesta de sus anticuerpos. Se les administra antibióticos para matar el *Clostridium*. Además, puesto que son muy sensibles a la estimulación, se les deja en un sitio tranquilo y con frecuencia es necesario sedarlos. En los afectados el pronóstico es malo y la mortalidad de aproximadamente el 80%.

PREGUNTAS PRÁCTICAS

- En la sinapsis neuromuscular, los iones Ca^{2+} son necesarios para:
 - La unión del transmisor con el receptor postsináptico.
 - Facilitar la difusión del transmisor hacia la membrana postsináptica.
 - Fragmentar el transmisor en la hendidura sináptica, y por tanto desactivar el transmisor.
 - Fusionar la vesícula sináptica con la membrana presináptica, liberando así el transmisor.
 - Metabolizar el transmisor en la vesícula presináptica.
- Un fármaco que impidiera la liberación de acetilcolina en la unión sináptica neuromuscular, ¿qué signos clínicos ocasionaría?
 - Convulsiones y exceso de contracciones musculares.
 - Parálisis.
 - Ningún efecto sobre el movimiento del animal.
- De las siguientes afirmaciones sobre la finalización de la acción sináptica en la sinapsis neuromuscular, ¿cuál es verdadera?
 - La responsable es la recaptación de las moléculas intactas de acetilcolina en la terminal de la neurona motora.
 - La única responsable es la difusión de la acetilcolina desde la sinapsis.
 - La acetilcolinesterasa descompone rápidamente la acetilcolina en colina y ácido acético.
 - La única responsable es la disociación de la acetilcolina desde el receptor muscarínico tras haber permanecido unida varios segundos.

4. Varios fármacos antagonistas compiten con la acetilcolina por el receptor postsináptico de la unión neuromuscular. Si se administra una sobredosis de esos agentes, ¿qué tendría que hacer el antidoto en la sinapsis?
 - a. Reducir la liberación de acetilcolina.
 - b. Reducir la eficacia de la acetilcolinesterasa.
 - c. Disminuir la afluencia de Ca^{2+} hacia la terminal de la neurona motora.
 - d. Disminuir la frecuencia del potencial de acción en la neurona motora.
 - e. Ninguna de las anteriores.

5. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la sinapsis entre neuronas es *falsa*?
 - a. La membrana postsináptica siempre es una dendrita.
 - b. Las espinas dendríticas aumentan la superficie de la membrana postsináptica.
 - c. Generalmente, un único potencial de acción en la membrana presináptica no es suficiente para producir un potencial de acción en la neurona postsináptica.
 - d. El neurotransmisor no siempre se libera desde una zona activa morfológicamente diferente de la terminal presináptica.
 - e. Dependiendo del neurotransmisor presináptico liberado y del receptor postsináptico activado, la membrana postsináptica puede despolarizarse o hiperpolarizarse.

BIBLIOGRAFÍA

- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: exploring the brain*. 3ª ed Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.
- Boron WF, Boulpaep EL. *Medical physiology*. 2ª ed Filadelfia: Saunders; 2009.
- Brodal P. *The central nervous system: structure and function*. 4ª ed Nueva York: Oxford University Press; 2010.
- Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 12ª ed Filadelfia: Saunders; 2011.
- Hall ZW, Sanes JR. Synaptic structure and development: the neuromuscular junction. *Cell* 1993;72(suppl):99-121.
- Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ. Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve* 2006;33(4):445-61.
- Klein BG. Synaptic transmission and the neurotransmitter life cycle. En: Reece WO, editor. *Duke's physiology of domestic animals*. 12ª ed Ithaca, NY: Comstock Publishing; 2004.
- Li XM, Dong XP, Luo SW. Retrograde regulation of motoneuron differentiation by muscle beta-catenin. *Nat Neurosci* 2008;11(3):262-8.
- Meyer JS, Quenzer LF. *Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior*. Sunderland, Mass: Sinauer; 2005.
- Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*. 2ª ed Nueva York: McGraw-Hill; 2009.
- Smith MO, George LW. Diseases of the nervous system. In: Smith BP, editor. *Large animal internal medicine*. 4ª ed St Louis: Mosby Elsevier; 2009.