

TEMA 1 – INTRODUCCION

1.- LAS LINEAS DEL PENSAMIENTO CIENTIFICO QUE CONFORMAN LA PF ACTUAL

PF → Objetivo: Estudio de los mecanismos cerebrales que gobiernan las conducta en cualquier momento del ciclo vital. Forma de entender la conducta y la psicología que hunde sus raíces en el método científico y la biología.

Desde mitad del siglo pasado la PF esta unida a la Neurociencia.

Orígenes históricos

- Último tercio del s XIX, coincide con los primeros pasos de la ps científica. Ideas mecanicistas influyen en médicos y fisiólogos en Alemania, R. Unido y Francia.

- Mitad de s XX:

- **Reduccionismo**: Alcanzar la explicación a partir del estudio de las partes. Ramon y Cajal (neurona) y Sherrington (sinapsis)

- **Holística**: organismo en su conjunto, Broca y Wernicke en relación con la producción del lenguaje. Wundt, padre de la ps experimental, escribió 2 volúmenes de Principios de PS Fisiológica. Investigan los procesos conscientes mediante la experimentación y la introspección, mejor mediante la observación controlada. Estudio la sensación porque eran los puntos de contacto entre los fisiológico y lo psicológico. También estudio la percepción.

La influencia de la Ps Conductista y neoconductista y los laboratorios de Fisiologia.

Conducta medible y observable, los laboratorios aportan el estudio de las funciones cerebrales y las técnicas para relacionar cerebro y conducta.

HULL → da acceso a la fisiología en el estudio de la conducta. Teoría matemático-deductiva que incluye términos como drive, necesidad, privación y conducta motivada. De aquí parte el interés por la participación de la corteza cerebral y las estructuras subcorticales.

TOLMAN → Habla sobre conducta propositiva y mapas cognitivos.

O HEBB → relacionó patrones de activación neuronal con procesos superiores de representación y procesamiento de la información.

O'KEELE y LOS MOSER → premio Nobel Medicina 2014 por implicación del hipocampo en la generación de mapas cognitivos.

PAVLOV → 1er fisiólogo. Reflejo condicionado, 1er puente entre fisiología y conducta. Primeros pasos en el estudio de las bases biológicas de la personalidad y el estudio experimental de las neurosis.

FRTISCH y HITZIG → corrientes en perros, movían determinados músculos.

FERRIER → la contracción de los músculos se encuentra topográficamente organizadas en un mapa.

WOOLSEY y BARD → estimulando la piel y recogiendo la actividad eléctrica proporcionaron 1er mapa de localización somatotópica de la sensibilidad cutánea en el gato y en el mono, que luego completó **PENFIELD**.

JAMES → interés por las funciones conductuales de las estructuras subcorticales.

CANNON → separación sensorial y motora entre las vísceras y el sistema central no alteraba la conducta emocional.

BARD → Experimentos en decorticación, los gatos manifestaban respuestas emocionales cuando las secciones conservaban el hipotálamo y la región dorsal del tálamo.

WALTER RANSON → demuestra que en la regulación de las respuestas viscerales participa el hipotálamo.

WALTER HESS → demostró lo anterior y describió las reacciones defensivas de los gatos.

HEIMER y LARSSON → Hipotálamo relacionado con la motivación de comer y con la conducta sexual de la rata macho.

Utilización de animales como modelos para el estudio de los procesos psicológicos, el empleo de técnicas de lesión y estimulación eléctrica intracraneal, la recogida de señales eléctricas del cerebro, la administración de sustancias farmacológicas y las intervenciones endocrinas.

[La Ps fisiológica en el núcleo de la neurociencia o en el paso del reduccionismo al holismo](#)

Nacimiento de la Society for Neuroscience (Gerard). Ha conseguido aglutinar todas las ramas y especialidades para el avance en el entendimiento del cerebro y del SN.

Dos libros importantes:

ECCLES → the Neurophysiological Basis of mind – principles of Neurobiology

KANDEL y SCHWARTZ → principles of Neural Science

Asumiendo que la neurociencia absorbe el objetivo de la ps Fisiologica. Se vuelve a estudiar la mente como el 1er momento y la PF acerca las corrientes reduccionista y holista.

Se utiliza como variable independiente y dependiente y se utilizan todas las especies, con unos principios éticos sólidos y en el cumplimiento de la legislación vigente.

2.- LOS DETERMINANTES DE LA CONDUCTA

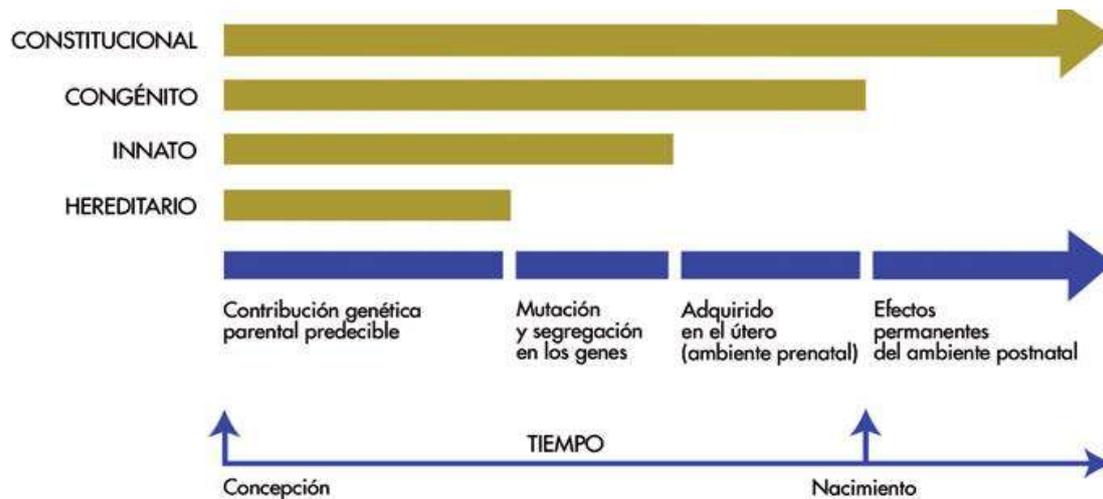
MAYR → 2 clases de preguntas:

- Causas próximas → ¿cómo?
- Causas últimas → ¿por qué?

La explicación fisiológica debe ser completada por la explicación evolucionista.

Los mecanismos cerebrales y del SN que gobiernan la conducta han sido decantados por selección natural, fundamenta que la PF pueda utilizar cualquier especie.

Filogenia y genética íntimamente relacionadas y en la conservación de los mismos genes en especies diversas facilita que se pueda trabajar con diferentes modelos animales.



Los factores hereditarios, innatos, congénitos y constitucionales determinan en ultimo termino la conducta. Una conducta particular no la controla el programa genético como tal, sino un programa conductual que es consecuencia del programa genético mas la experiencia adquirida por el organismo desde su concepción.

Se producen cambios morfológicos: continuos (como la corteza cerebral) y otros diarios o mensuales. En el estudio de una conducta la PF tienen que tener en cuenta el desarrollo, los biorritmos, la hora de la recogida de los datos, el sexo y la época del año.

Mutación: alteración de la secuencia de nucleótidos del ADN

Segregación: separación de los cromosomas homólogos y su distribución aleatoria en los diferentes gametos de la meiosis.

3.- LAS TECNICAS DE INVESTIGACION EN PS FISIOLÓGICA

Neurociencia: objetivo la morfología y el funcionamiento del sistema nervioso.

PF: objeto es la conducta.

Todas las técnicas que se utilizan en las neurociencias se pueden usar en PF. LA PF, no es una psico más, es molar (abarca un campo más amplio), frente al resto que son moleculares (abarcan menos campo, psicofarmacología). La PF aborda la explicación neurobiológica de todos los procesos emocionales, motivacionales y cognitivos.

El cerebro puede ser VD o VI.

Existen 4 técnicas, no han variado en mas de 100 años, si la precisión:

- Lesión
- Estimulación
- Registro electrónico
- Cuantificación de sustancias

Ejemplos:

- Estereotaxis o aparato de Horsley Clarke. Con mínima invasión y bajo anestesia general se puede acceder a cualquier parte del cerebro, diferentes para cada especie. En la actualidad se hacen con TAC y RM que son bidimensionales

(necesitan el dispositivo localizador N para hacer la conversión. Se usa informática y radiología.

- Neurotoxinas: para dañar neuronas selectivamente lesionadas.
- Técnicas optogenéticas: añadir al ADN de las neuronas genes de algas verdes unicelulares que van a expresar en la membrana celular canales iónicos cuya conductancia depende que se iluminen con una determinada longitud de onda (superan los problemas que tiene la infusión de sustancias y las técnicas de estimulación química o eléctrica)
- En 1906, Ramon Cajal y Golgi, descubren la unidad funcional de la neurona gracias a la técnica de tinción con nitrato de plata que permitió tal hallazgo.
- En 1953, Bioch y Mills hicieron posible el desarrollo de la RMN.
- En 1991, Neher y Bert, los canales iónicos descubiertos mediante pinzamiento de membranas.
- En 2007, Capechi, Oliver y Smith, ratones transgénicos.

4.-GESTION DE LA INFORMACION EN PS FISIOLOGICA

Necesidad de una buena gestión de la información en PF

¿Qué necesito saber? ¿Qué info estoy buscando? ¿Qué fuentes? ¿Disponibilidad? ¿Qué idioma manejo?

- De la bibliografía en general: lo mas normal es trabajar con revisiones en 1er lugar y luego con artículos científicos. Dentro de las revisiones las hay que recogen lo más significativo, conceptuales y metaanálisis. La calidad la mide el impacto científico y el ranking en la web Of Science.
- De las palabras clave (key words): fundamental para caracterizar el contenido de la búsqueda. Pueden ser una o varias.

Las bases de datos mas importantes en el estudio de la PF

- **Pub Med:** la que mas se utiliza, biblioteca de medicina de EEUU. 40 millones de artículos desde 1899.
- **PsychoINFO:** es la base de datos de la APA (asociación de psicología Americana). La mas importante del mundo, 4 millones de artículos. Incluye el PsyARTICLES, PsyCRITIQUES, PsyEXTRA.
- **LINCEO+:** Buscador de la Biblioteca de la UNED. Metabusador, fácil acceso al texto completo.
- **Buscador de Google académico**

TEMA 2: DORMIR Y SOÑAR

1.- LOS REGISTROS EEG DURANTE LA VIGILIA

ELECTRAENCELAOGRAMA (EEG) → es la representación grafica del registro de las señales electrofisiológicas resultantes de la suma de las corrientes eléctricas de millones de neuronas en forma de cambios de voltaje.

Se observan 2 tipos de ondas de vigilia:

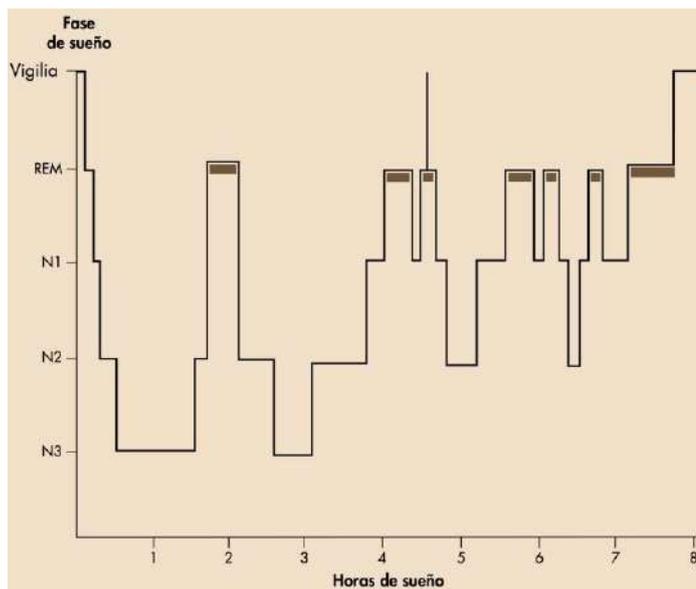
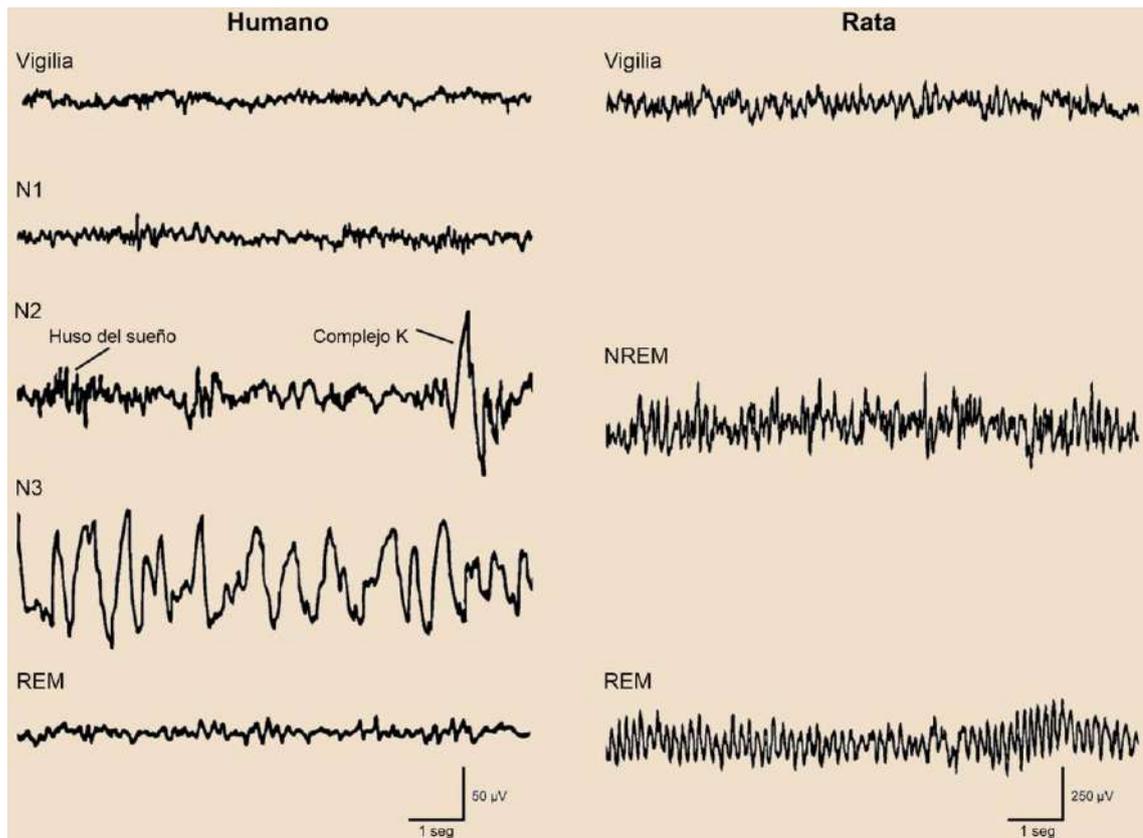
- **Ondas beta** → alta frecuencia (14-30Hz) amplitud baja. La persona esta despierta realizando alguna tarea mental. Se interpreta como la actividad eléctrica de muchos circuitos neurales dedicados a diferentes funciones a la vez (sistemas sensoriales y evaluación de posible acción)
- **Ondas alfa** → baja frecuencia (8-13 Hz) mayor amplitud. La persona esta relajada y con los ojos cerrados. Se interpreta como mayor sincronía de la actividad de los diferentes circuitos neurales del córtex.

2.- EL EEG DURANTE EL SUEÑO

POLISOMNOGRAFIA → es el conjunto de registros compuesto por EEG, EMG, EOG (ocular), FC, FR y Tª corporal. El EEG durante el sueño muestra patrones distintos a la vigilia que van cambiando y repitiéndose. Eso ha permitido identificar las fases del sueño que hoy en día constituyen las bases conceptuales. Estas fases pasan desde la vigilia hasta N3 con ondas cada vez mas lentas (menor Frec) y más amplias (mayor amplitud) y finalmente un patrón similar a la vigilia en fase Rem.

Fases del sueño:

- Al adormecerse se observa un ritmo Alfa (8 -13Hz)
- **Fase N1** del sueño, aparecen ondas Theta (3 -7 Hz), es la fase intermedia entra la vigilia y sueño.
- Pocos minutos después empieza la **fase N2**, añadiendo a la actividad Theta HUSOS DEL SUEÑO (spindles) y COMPLEJOS K. Fase de sueño ligero, si se despierta al sujeto en esta fase dirá que no estaba dormido. El tono muscular va decreciendo poco a poco, igual que la Tª, la FC y FR. Los **husos** son ondas de 12-14 Hz de 1-2segundos de duración. Los **complejos K** son ondas negativas (hacia arriba) seguidas de deflexión positiva brusca (1-2 min)
- **Fase N3**, sueño de ondas lentas, ondas Delta (1-2 Hz) y es la fase del sueño profundo, con un alto umbral de estimulación para despertarse, si se despierta al sujeto y se le hace pasar directamente a vigilia aparece desorientación hasta alcanzar el estado de alerta. Esta fase se desdobra en fase 3 y 4.
- Después de esta fase (60-90 min después del inicio del sueño) hay un breve retorno a la fase N2, a veces N1, y a continuación la fase REM.
- **Fase REM**, ondas rápidas de bajo voltaje (similar a la vigilia), total ausencia de tono muscular y movimientos rápidos de los ojos bajo los parpados (registro EOG) (Rapid Eye Movement), al despertar al sujeto de esta fase refiere que estaba soñando y recuerda detalles, despejado y alerta. También se le llama sueño paradójico.
- Las 3 fases del sueño NREM seguidas de la fase REM constituyen un ciclo de sueño de una duración de unos 90 min aproximadamente. Se van repitiendo durante la noche y a medida que avanza la noche se pasa mas tiempo en sueño REM.



3.-LAS DIFERENCIAS ENTRE EL SUEÑO REM Y EL NO REM

El sueño en un sujeto sin trastornos siempre empieza por la fase NREM, pero puede pasar a vigilia en cualquiera de las fases descritas. Durante el sueño NREM el metabolismo cerebral disminuye y hay un menor gasto energético, así como bajas y regulares FC y FR. Durante N2 puede haber ensoñaciones cortas.

En la fase REM el metabolismo cerebral alcanza niveles similares a la vigilia, aumenta T arteria y FC y FR, se producen erecciones parciales del pene y tumefacción del clítoris. Aparecen

ensoñaciones vividas. A excepción de la musculatura respiratoria y extrínseca ocular, no hay tono muscular, pero se pueden observar sacudidas de las piernas (twitchs), posible relación con el desarrollo motor de la infancia.

La estructura del sueño cambia a lo largo de la vida:

- Niño recién nacido duerme aprox 17 h, 50% REM
- Al final pubertad, inicio adultez, aprox 7-8 h, 20% REM
- A partir 60 años, aprox 6h, 15% REM

Disminuye el tiempo dedicado a la fase REM, pero se mantiene constante el tiempo NREM, aunque en la edad adulta es sueño ligero y solo 5% de ondas lentas. Las fases NREM aparecen en distintas phylia, pero solo las aves y mamíferos presentan sueño REM.

- Los mamíferos altriciales (nacen inmaduros) ocupan más tiempo en fase REM

- Los cetáceos (mamíferos acuáticos) solo muestran sueño NREM con alternancia del hemisferio cerebral.

- Los lobos marinos muestran en agua el patrón de sueño NREM con alternancia de hemisferios, pero en tierra cambian a patrón de sueño NREM en ambos hemisferios con alternancia de sueño REM.

- En las aves migratorias es similar (vuelo/ tierra).

4.- POR QUE SE TIENE SUEÑO Y PARA QUE SE DUERME

SIEGEL (2009)→ha propuesto que el sueño es una variante de los estados de dormancia (brumación en los reptiles, hibernación en mamíferos, Diapausa en insectos) con la diferencia de ser rápidamente reversible. Puede que sea adaptativo para las especies pues permite optimizar la distribución de las conductas a lo largo del día para así mantener los animales diurnos activos durante el día Y a los nocturnos durante la noche. Cuando tienen más probabilidad de éxito en las actividades dirigidas a la supervivencia, alimentación, reproducción...e inactivos durante el resto del tiempo, permitiendo ahorrar energía. Esto se comprueba en numerosos ejemplos que demuestran que las exigencias del medio ambiente, morfología y la fisiología de cada especie han modelado sus formas de inactividad y sueño (más largo/ más corto, nocturnas/diurnas/cambiantes)

Hipotesis que intentan explicar el proceso al que sirve el sueño son:

- Hipotesis de homeostasis sináptica: el sueño es la contrapartida necesaria a los mecanismos de plasticidad sináptica asociados al aprendizaje y a la memoria. Permite la funcionalidad y no saturación de las sinapsis modificadas, así como borrar los registros de los eventos poco significativos. Requiere desconexión del mundo exterior.
- La hipótesis del drenaje glinfático durante el sueño: el Locus cerúleos (LC) permanece inactivo durante el sueño (no segrega noradrenalina) y permite que el volumen de las células corticales decrezca, aumentando así el espacio extracelular y el transporte glinfático de desechos. Además, parece ser más eficiente este sistema al dormir de lado, pudiendo explicar porque las personas prefieren dormir en esa posición.

4.1 Efectos de la privación del sueño

Es otra forma de estudiar las funciones fundamentales del sueño.

4.1.1.- La privación total del sueño en ratas tiene efectos muy graves.

La privación de sueño durante largos periodos en ratas de laboratorio se realiza mediante “el disco sobre el agua” las ratas no pueden dormir en el agua y permite que ambas ratas reciban la estimulación molesta, pero solo la experimental resulta privada de sueño (la otra duerme cuando la experimental esta despierta y el disco no se mueve)

Puede superar el 90% de privación en la rata experimental, mientras que la de control solo es privada el 28%. Tanto la privación total como la selectiva de las fases NREM y REM desencadenan deterioros graves (pérdida de capacidad de termorregulación, incremento de la tasa metabólica, incremento de ingesta y perdida de peso, lesiones de la piel, debilitamiento y finalmente la muerte) sin que se deban estos deterioros al agua. Una interrupción de la privación antes de entrar en un debilitamiento fuerte permite la recuperación de la salud, con mucho sueño REM en los primeros días. Rebote de sueño REM si la privación ha sido total y durante un periodo largo de tiempo. Rebote de sueño NREM si la privación ha sido de un día o menos.

Dormir es, por tanto, una importante función vital, pero no resuelve la cuestión sobre cuál es la función.” las ratas han muerto, de sueño, pero no se sabe cómo las ha matado”.

4.1.2.- los efectos de la privación total de sueño en humanos

La privación de sueño mas larga fue realizada por Randy Gardner (17 años) que se mantuvo en vigilia 264 horas seguidas (11 días), sin utilizar estimulantes. Se mostró en ocasiones irritable y susceptible, sin sufrir ideaciones paranoicas ni ninguna psicopatología ni durante ni después de la privación. El primer día de recuperación durmió 14.5 h, el 2º día 10.5 h y el 3er día 9h y 3 min, mostrando un rebote de sueño de ondas lentas (N2) y sueño REM, con poco sueño ligero.

Poco después se estudió el efecto de 205 horas de privación y los sujetos no mostraron desordenes psicopatológicos, y también tuvieron un rebote de sueño REM y de ondas lentas. En la 1ª noche protagonizaba el rebote de ondas lentas, mientras que en la 2ª noche lo hacia el rebote de REM. Parece por tanto que la privación en humanos no tiene consecuencias graves más allá del cansancio, dificultad de concentración o mal humor. Sin embargo, los investigadores insisten en que puede tener efectos importantes y potencialmente peligrosos.

4.1.3.- Los efectos de la restricción de sueño en humanos.

Los estudios de privación total de sueño no tienen demasiada aplicabilidad práctica, pues en la vida diaria las restricciones suelen ser parciales. Por ello se ha realizado estudios de privación parcial o restricción de sueño (24 horas en vigilia o dormir un menor tiempo del habitual). Como conclusión, el sueño, en particular el de ondas lentas, tiene una función de recuperación del funcionamiento óptimo del cerebro tras el desgaste de la vigilia. La falta de sueño impide esa recuperación y provoca somnolencia, lapsos de atención, deficiencias perceptivas, enlentecimiento de la memoria de trabajo, reducción del rendimiento cognitivo, bajo estado de animo e irritabilidad y pensamiento perseverante. Sino se recupera durmiendo horas extra, estos síntomas generan la “*deuda del sueño*”. 24 horas en vigilia resultan en un deterioro perceptivo y psicomotor comparable con una tasa de alcohol entre 0.5 y 1gr alcohol / litro de sangre. Además, la deuda del sueño se relaciona con alteraciones metabólicas y hormonales, siendo factor de riesgo para DM, HTA y obesidad.

Dormir más horas de las necesarias no aporta beneficio o ventaja, no se acumulan reservas de sueño.

No se sabe si dormir menos de 7h y media ya provoca una deuda de sueño, o si hay un margen entre las 6 y las 8 horas dedicado al sueño REM que puede alargarse o acortarse sin efecto sobre la deuda de sueño.

La privación selectiva de sueño REM no parece causar deterioros apreciables sobre el procesamiento cognitivo, percepción o aprendizaje, y además mejora el estado de ánimo en personas con depresión mayor (fármacos antidepressivos IMAOs y tricíclicos suprimen el sueño REM sin afectar el sueño NREM).

El tiempo mínimo de sueño que una persona necesita para no entrar en deuda de sueño depende de sus características genéticas, fenotípicas y ambientales, siendo muy variable.

5.-EL MODELO DE 2 PROCESOS EN LA REGULACION DEL SUEÑO

Hay una idea general que indica que el sueño obliga a los animales a permanecer a salvo de peligros, ahorrando energía y desconectados del mundo exterior, mientras el resto del tiempo se dedica a las actividades de supervivencia, reproducirse y cuidado de la prole. El tiempo de inactividad física y conceptual supone tiempo de actividad cerebral empleado en funciones de mantenimiento de organismos neurales desequilibrados durante la vigilia.

Este modelo se llama “*modelos de los dos procesos*” y está formado por 2 procesos:

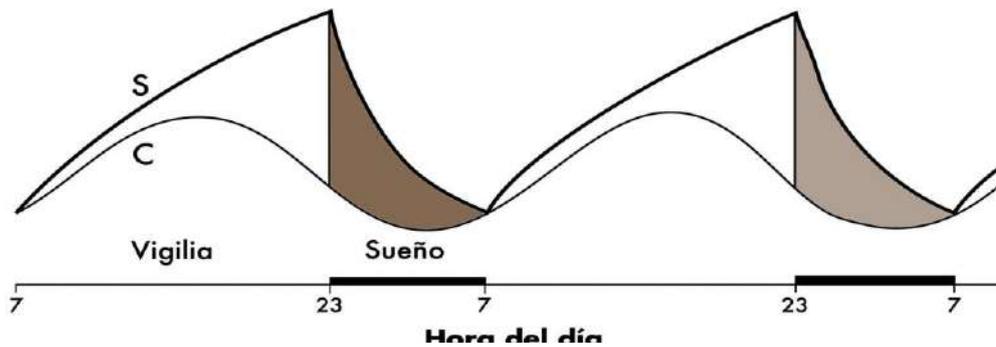
- **Proceso homeostático:** Proceso S, impulsa el sueño dependiendo del tiempo de vigilia, para recuperar los desequilibrios del cerebro. Explica el rebote de sueño tras una restricción, o la falta de sueño si hemos dormido siesta.
- **Proceso circadiano:** proceso C, impulsa la vigilia o facilita el sueño en función de la hora del día, suponiendo la existencia de un centro cerebral capaz de medir el tiempo, para separar la actividad de animales diurnos y nocturnos. Explica el mayor nivel de alerta por las mañanas y la somnolencia en las horas centrales, cuando desciende la curva C, así como las alteraciones por los cambios de turno de trabajo el jet lag.

Otras circunstancias que influyen en el ciclo vigilia-sueño son el uso de estimulantes, la amenaza de peligros, la disponibilidad de comida, presión social, el estado general de salud y otros → *factor alostatico*.

Alostasis → es el proceso por el cual el organismo pone en marcha cambios de comportamiento y fisiología para adaptarse a situaciones estresantes e inesperadas en el medio ambiente.

En ocasiones puede contribuir a dormir más, menos o modificar el patrón circadiano de sueño-vigilia, provocando a largo plazo “*carga alostatica*” alterando el equilibrio homeostático en diferentes sistemas del organismo (ej., deuda de sueño).

Nuestro patrón de sueño de 7-8 h en un solo bloque no tiene por qué ser el de la especie humana en general. En sociedades de cazadores recolectores o nómadas, los ciclos de sueño-vigilia son fluidos y dependientes, mientras que en la Europa preindustrial el sueño se dividía en dos bloques de 4-5 horas con un periodo de vigilia de algunas horas. Otras latitudes pueden favorecer otros patrones sueño-vigilia.



El modelo de dos procesos describe la regulación del sueño y la vigilia a lo largo del día. La curva S o proceso homeostático representa el déficit de sueño, que aumenta mientras se está despierto y decrece exponencialmente desde que se empieza a dormir. La curva C o proceso circadiano tiene forma sinusoidal, representa el impulso para estar alerta y despierto y varía a lo largo de las 24 horas del día. El impulso para dormir que se siente a lo largo del día está representado por la diferencia entre ambas curvas, que en la gráfica alcanza el umbral para iniciar el sueño hacia las 11 de la noche. La superficie oscura representa el tiempo durmiendo.

5.1.- La adenosina es uno de los sustratos fisiológicos del proceso homeostático que impulsa el sueño

La investigación del proceso homeostático del sueño pretende averiguar de que forma mide el cerebro durante la duración de la vigilia para dormir a continuación más o menos tiempo, y presupone la existencia de alguna sustancia que se acumula durante la vigilia y se degrada durante el sueño, relacionado con el desgaste o con el cansancio que se produce tras un largo periodo de vigilia.

La adenosina es un neuromodulador que cumple esos criterios:

- Se genera en las neuronas y en los astrocitos como resultado del catabolismo del ATP (metabolismo y gasto energético), acumulándose a lo largo del día (30% mas de gasto energético del cerebro en vigilia), provocando un desequilibrio homeostático susceptible de ser recuperado durmiendo. Actúa sobre varios, pero en concreto 2 receptores metabotrópicos:
 - ✓ **A1:** Inhibidores de la actividad neuronal, pues hiperpolarizan la membrana. Distribuidos por muchas regiones dentro y fuera del SNC. La adenosina actúa así sobre regiones implicadas en impulsar la vigilia, desactivándolas. Es el caso de las neuronas del prosencéfalo Basal (PrB) y del núcleo tuberomamilar (TM), o las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral.
 - ✓ **A2A:** excitadores pues despolarizan la membrana, con una distribución mas restringida. Así la adenosina actuaria sobre regiones implicadas en impulsar el sueño. Se ha investigado principalmente el núcleo ventrolateral del área preóptica del hipotálamo (VLPO).

La cafeína o la teofilina funcionan como antagonistas de la adenosina, bloqueando los receptores A2A del cerebro.

5.2.- El núcleo supraquiasmático (NSQ) dirige el proceso circadiano del ciclo sueño-vigilia.

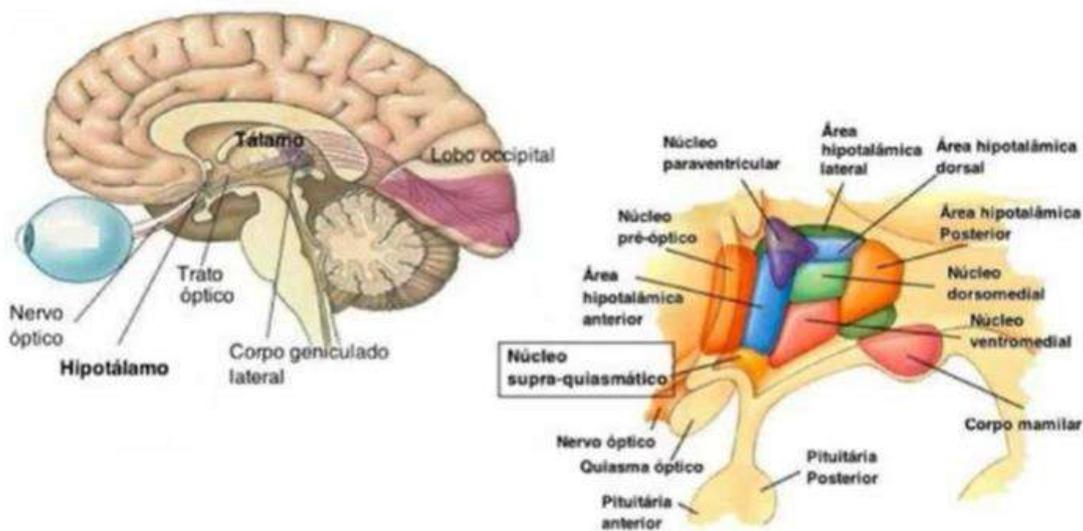
Los procesos rítmicos del organismo se estudian en una rama de la biología llamada "Cronobiología" (ritmo circadiano más evidente: sueño – vigilia). Los ritmos circadianos de actividad y descanso se mantienen en condiciones constantes de iluminación y oscuridad,

aunque se alargan un poco, por lo que el mecanismo o reloj interno requiere señales externas, *Zeitgebers*, como es el caso de la luz solar de la mañana.

La organización de los ritmos circadianos depende la actividad del NSQ del hipotálamo cuyas neuronas tienen una frecuencia de disparo que sigue un ritmo circadiano, organizando la distribución temporal diaria de procesos como la temperatura corporal, la alimentación o la secreción de algunas hormonas.

El NSQ de ratas está más activo durante el día que por la noche, activándose también ante exposición luminosa durante la noche, y manteniéndose activo si durante el día las ratas permanecen en un espacio oscuro. Estos hallazgos sugieren que el efecto estimulante de la luz sobre el NSQ está mediado por la vía retino hipotalámica, actuando sobre las células ganglionares fotosensibles con un fotopigmento denominado *melanopsina*.

Un experimento de intercambio de tejidos de distintas cepas (mutantes y no mutantes) ha mostrado que se trata de un mecanismo de naturaleza genética. Una lesión en el NSQ altera el patrón sueño – vigilia, pero no altera la cantidad de horas de sueño REM y NREM. De ahí se concluye que la actividad del NSQ impulsa la vigilia en momentos determinados del día, representando el sustrato fisiológico del proceso circadiano en el modelo de los 2 procesos.



[5.2.1.- La secreción nocturna de melatonina esta gobernada por NSQ y contribuye a sincronizar el reloj circadiano.](#)

La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal que se segrega durante la noche, tanto en animales nocturnos como diurnos, por lo que señala la duración de los periodos de oscuridad. La producción y liberación se controla por un circuito multisináptico, iniciado en el NSQ que a su vez recibe la señal hormonal de la melatonina procedente de la GP. También actúa sobre el adenohipófisis (gonadotropinas) influyendo en los ritmos estacionales relacionados con la conducta reproductora.

La administración de melatonina (o un agonista farmacológico) durante las horas de luz inhibe la actividad del NSQ pudiendo atrasar o adelantar la fase de actividad circadiana, por lo que se estudia como posible tratamiento de los trastornos por alteración de ritmo circadiano. Los resultados no son definitivos, pero sí indican que por un lado puede funcionar como

HIPNOTICO (facilitador del sueño) y por otro lado como CRONBIOTICO (señal para la sincronización)

- **Para adelantar el reloj circadiano** (dormir antes) se administran 5 mg antes de que el nivel endógeno de melatonina empiece a subir de forma natural, en las últimas horas de la tarde.
- **Para retrasar el reloj circadiano** (más tiempo de vigilia durante la noche) se administran 5 mg antes de que el nivel endógeno de melatonina comience a bajar, antes del amanecer.

En ambos casos se trata de alargar el pico máximo de melatonina en la dirección del tiempo que interesa.

6.- EL CIRCUITO NEURAL DEL SUEÑO VIGILIA

Para entender el circuito neural capaz de adaptar el ciclo rígido del NSQ (activo durante el día e inactivo durante la noche) a los ciclos de actividad e inactividad de los animales (en función de la probabilidad de éxito de llevar a cabo sus actividades de obtención de recursos y reproducción) hay que conocer las conexiones del NSQ con otras regiones cerebrales implicadas en el dormir y despertar.

6.1.- En la zona subventricular (ZSPV) se distribuye el output del NSQ

Esta zona está inmensamente inervada por el NSQ y separa los distintos circuitos circadianos:

- **Región dorsal** → Ritmo circadiano de la temperatura.
- **Región ventral** → ritmo circadiano de la actividad locomotora y de sueño – vigilia. Su lesión provoca periodos frecuentes intercalados de sueño-vigilia.

6.2.- El núcleo dorso medial del hipotálamo (DMH) contribuye a sincronizar el ciclo de sueño – vigilia con los periodos de alimentación y contribuye al output circadiano entre un centro hipotalámico de la vigilia y otro del sueño.

El DMH recibe proyecciones de la ZSPV y también aferencias directas del NSQ, y contribuye a mantener a la vigilia por lo que una lesión en el DMH provoca pérdida de ritmo circadiano de sueño-vigilia y menor tiempo en vigilia. Se ha comprobado que, ante una privación y posterior restricción horaria de la presentación de comida en ratas, el DMH aumenta su actividad neuronal alrededor de las horas con disponibilidad de alimento, fenómeno que se conoce como “*actividad anticipatoria del alimento*”, que no es más que la sincronización del ritmo circadiano con el momento de la ingesta. Por tanto, el DMH forma parte de una red neuronal que sincroniza el ciclo circadiano con la disponibilidad de comida.

A su vez el DMH envía proyecciones directas a 2 grupos de neuronas del hipotálamo:

- Conexiones excitatorias a las neuronas orexinérgicas del HL implicadas en el despertar.
- Conexiones inhibitorias gabaérgicas al VLPO activas durante el sueño.
- Conexiones excitatorias al LC impulsor de la vigilia

Por tanto, el disparo de neuronas del DMH durante periodos de actividad contribuye al despertar y a la vigilia e inhibe el sueño. Las investigaciones al respecto se realizan mayoritariamente en ratas (nocturnas), pero estudios en un roedor diurno muestran conexión directa entre las neuronas del NSQ y las neuronas orexinérgicas del HL.

6.3.- La actividad de las neuronas orexinérgicas del HL impulsa el despertar

Las neuronas orexinérgicas (segregan un neuropéptido llamado hipocretinas u orexinas) reciben conexiones excitadoras del DMH o del NSQ directamente y constituyen un grupo muy reducido de neuronas situadas en el HL, área perifornical adyacente al hipotálamo posterior. Su actividad tiene 2 efectos:

- Estimula la ingesta
- Despierta a los animales cuando están dormidos.

Parece tener una función coordinadora en la conducta alimenticia con la disponibilidad de comida y con el ciclo sueño – vigilia.

Además, recibe aferencia del núcleo central de la amígdala, procesadora de los estímulos amenazantes, pudiendo utilizar esa información en su función de despertador. También están relacionadas con los procesos de recompensa, adicción y aprendizaje por condicionamiento operante, conectando con el área tegmental ventral (ATV) y el núcleo accumbens (Acc) pudiendo estar mediando en los efectos activadores de la vigilia de estos procesos.

Las mutaciones de un receptor de orexina son responsables de la enfermedad de Narcolepsia, hecho que apoyó la idea de que la actividad de las neuronas orexinérgicas contribuye a la vigilia. La estimulación moderada o intensa de estas neuronas aumentaba la probabilidad de despertar a ratones dormidos (fase REM y NREM) sin incrementar el tiempo total en vigilia, efecto que correlaciona negativamente con el tiempo de privación de sueño en los ratones (la adenosina inhibe las neuronas orexinérgicas).

Las neuronas orexinérgicas del HL impulsan la vigilia en el momento del ciclo circadiano dedicado a las actividades de supervivencia y permiten la transición del sueño a la vigilia en cualquier momento del ciclo, permitiendo la flexibilidad del sistema y la adaptación a circunstancias externas, siendo insuficiente su efecto ante una presión homeostática para dormir fuerte tras una privación de sueño.

No se conoce como tal un impulso homeostático para la vigilia, pero si diferentes impulsos homeostáticos para algunas actividades y conductas que requieren estar en vigilia, que, junto con impulsos más emocionales (peligros o reforzadores) activan las neuronas orexinérgicas.

6.4.- Los núcleos del tronco encefálico y diencefálicos que sintetizan aminas y acetilcolina impulsan la vigilia.

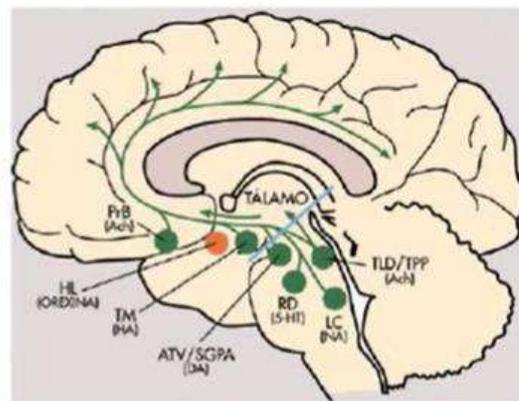
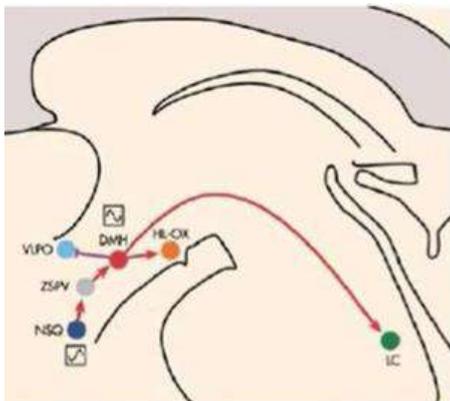
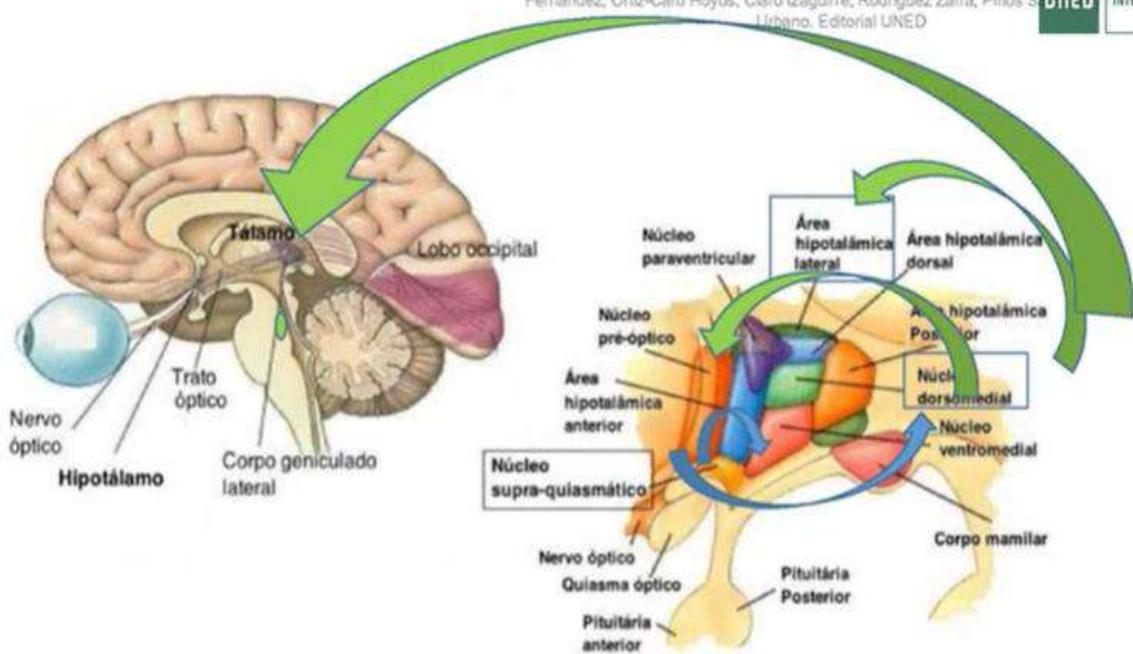
Las neuronas orexinérgicas del HL ejercen su efecto despertador mediante proyecciones a un grupo de núcleos diencefálicos y del tronco del encéfalo caracterizados por su síntesis de distintos neurotransmisores y neuromoduladores.

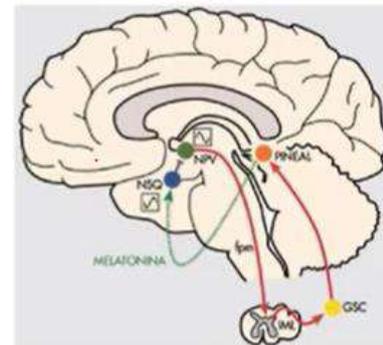
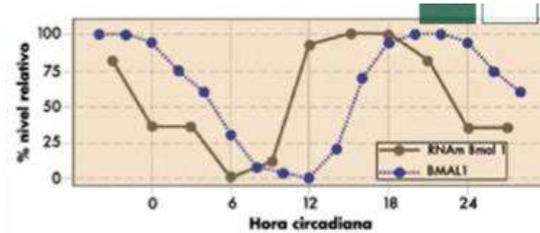
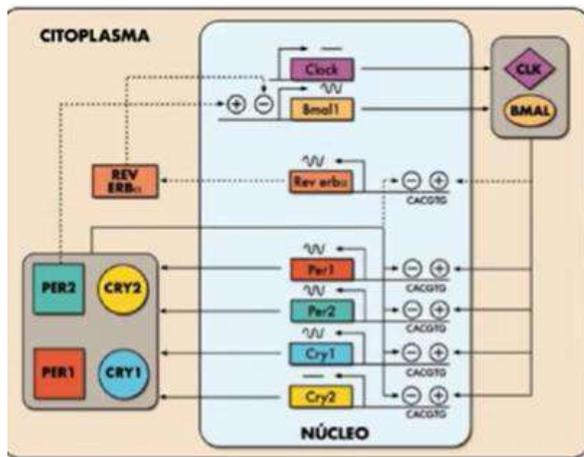
- LC (Locus Ceruleus) → sintetiza noradrenalina, recibe conexión excitadora del DMH
- RD (Rafe dorsal) → sintetiza serotonina
- TM (Núcleo tuberomamilar del hipotálamo) → sintetiza histamina
- ATV (área tegmental ventral) y SGPA (sustancia gris periacueductal) → sintetizan dopamina
- TLD/TPP (núcleo tegmental latero dorsal y tegmental pedúnculo pontino) → sintetizan acetilcolina que conecta con el PrB (prosencefalo basal) mismo neurotransmisor.

Estos núcleos proyectan al tálamo y a la corteza cerebral, activándola mediante la liberación de estos neurotransmisores. La eliminación de esas proyecciones mediante una separación

quirúrgica entre el mesencéfalo y el prosencéfalo provoca la entrada en estado comatoso. Esto lleva al concepto de SRAA (sistema reticular activador ascendente): la actividad de la formación reticular del TE y de sus núcleos causa en la corteza cerebral el estado de activación y EEG desincronizado propio de la vigilia, y su desactivación (anestesia, trauma o sueño) causa EEG de ondas lentas NREM.

Fernández, Ortiz-Caro Hoyos, Claro Izaguirre, Rodríguez Zafrá, Pinos S. Urbano. Editorial UNED





6.5.- El VLPO promueve el sueño

El DMH también envía proyecciones inhibitorias Gabaérgicas al VLPO, promotor del sueño. Las lesiones excitotóxicas bilaterales del VLPO causan una disminución del tiempo en sueño NREM (>50%) y una disminución de las ondas lentas en el EEG (>55%) correlacionando la cantidad de sueño NREM perdido con la cantidad de células destruidas en el núcleo del VLPO. Si la lesión se produce en el VLPO extendido se observa un decremento del sueño REM (VLPO extendido= REM off, facilitan el paso a la fase REM). las lesiones en el LPO no alteran el ritmo circadiano (menos sueño distribuido de forma habitual a lo largo del día y la noche).

La tasa de disparo del VLPO aumenta durante el sueño NREM y REM y disminuye durante la vigilia, siendo mayor la tasa de disparo en sueño NREM. Esto indica que durante la vigilia, incluso tras periodos de privación de sueño, las neuronas VLPO se encuentran intensamente inhibidas.

El VLPO sólo dispara mientras los animales están durmiendo. El VLPO es estimulado por la presión homeostática (adenosina actuando sobre receptores A2A) conforme aumenta el tiempo de vigilia.

Para inducir el sueño, el VLPO actúa mediante conexiones inhibitorias (galanina y/o GABA) sobre los centros diencefálicos y del TE promotores de la vigilia (TM, RD, SGPA y LC), tratándose de conexiones recíprocas, y también sobre las neuronas orexinérgicas del HL, que inhibe las neuronas de orexina, pero no es inhibido por ellas.

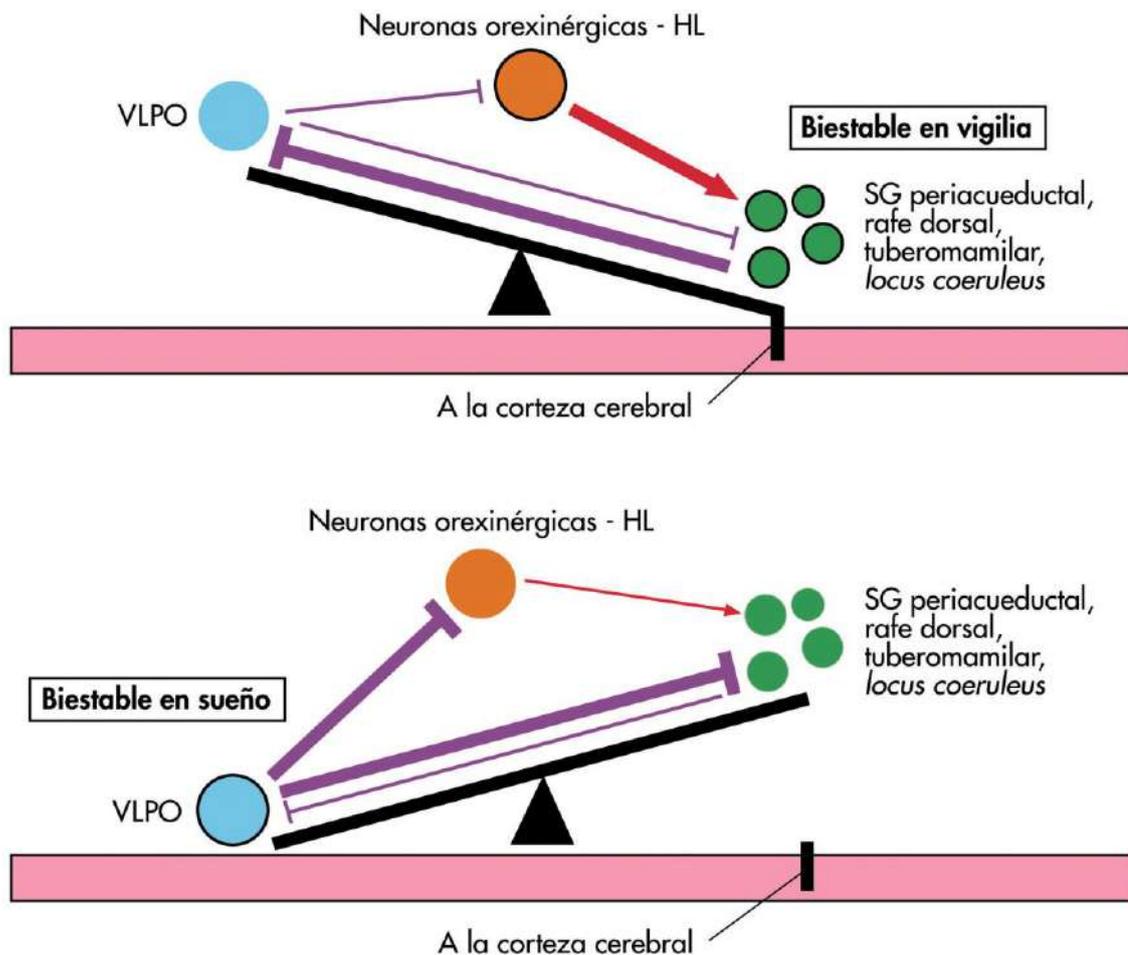
6.6.- El modelo de biestable o flip-flop entre la vigilia y el sueño

Las características fundamentales del sueño son la reversibilidad tan rápida y la estabilidad entre el sueño y la vigilia. Las transiciones entre la vigilia y el sueño ocupan el 2% del tiempo, mientras que el sueño y la vigilia ocupan el 98%.

Estas características, junto a las conexiones recíprocas inhibitorias entre el VLPO y los centros promotores de la vigilia, han inspirado el modelo "biestable" o flip-flop de Clifford B. Saper (Harvard) para explicar las transiciones rápidas entre vigilia y sueño y a la vez la relativa estabilidad de ambos estados a pesar de que las presiones circadianas y

homeostáticas actúan de forma lenta y continua y en sentidos opuestos en momentos determinados.

Las conexiones inhibitorias reciprocas entre el VLPO (promotor del sueño) y los centros diencefalicos y del tronco del encéfalo (promotores de la vigilia), determinan que solo uno de los extremos este activo en cada momento. Para mantener el sistema estable es clave la actividad de las neuronas orexinergicas del HL, activas durante la vigilia, que señalaban sucesos importantes (hambre, amenazas) impulsando el despertar estimulando los centros de vigilia.



El modelo de bistable entre el sueño y la vigilia de Saper propone que las conexiones inhibitorias recíprocas (líneas moradas) entre el VLPO y los centros promotores de la vigilia determinan que sólo un extremo del sistema pueda estar activo en cada momento. El extremo activo inhibe la actividad del otro extremo (líneas moradas gruesas) y en consecuencia resulta escasamente inhibido por este (líneas moradas finas). Cuando el sistema está en vigilia, las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral contribuyen a estabilizarlo estimulando (línea roja gruesa) los centros promotores de la vigilia, cuya actividad inhibe al VLPO y estimula la corteza cerebral para producir desincronización en el EEG. Cuando el sistema está en sueño, la actividad del VLPO inhibe a los centros de la vigilia y a las neuronas orexinérgicas, por lo que estas cesan de estimularlos (línea roja fina) y la corteza cerebral cesa de recibir activación por lo que aparece el ritmo lento EEG propio del sueño NREM. Los núcleos activados en cada estado del bistable aparecen rodeados por una circunferencia negra. (Modificada de Saper, Scammell y Lu, 2005).

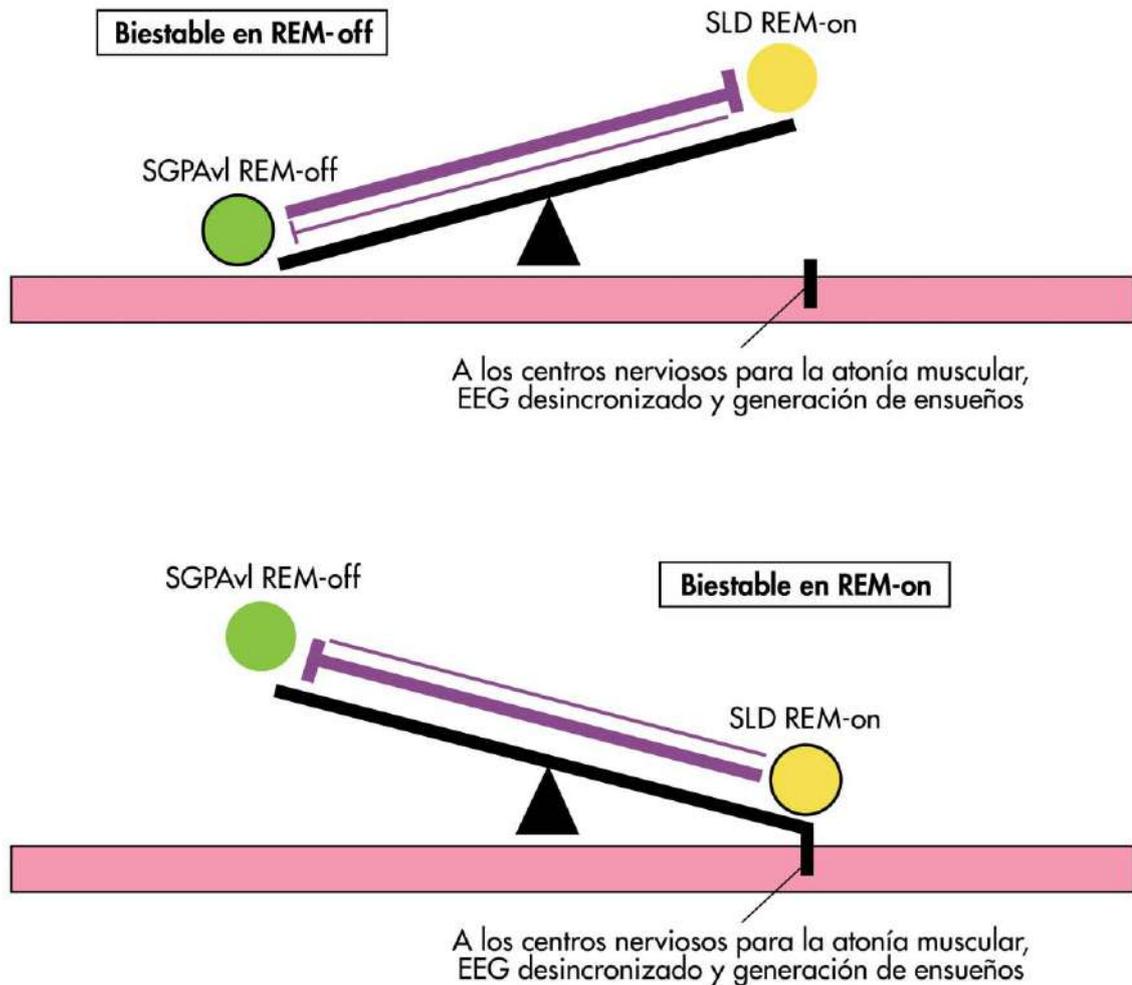
6.7.- El SLD (nucleo sublateral dorsal) del puente promueve el sueño REM (REM on) y la SGPAvl (región ventrolateral de la sustancia gris periacueductal) del mesencéfalo lo previene (REM off)

No podemos pasar de la vigilia directamente a la fase REM. Los circuitos neurales responsables del sueño REM se encuentran en la región del mesencéfalo y el puente, junto a los responsables de la vigilia (relación con el patrón EEG de ondas desincronizadas parecido al de la vigilia).

El SLD responsable de la generación del sueño REM, también llamadas “*neuronas REM on*”, se sitúa ventral al LC y al núcleo tegmental laterodorsal. Estas neuronas están inhibidas durante la vigilia por conexiones GABAérgicas procedentes de la SGPAvl, relación con SRAA, por lo que la función de estas neuronas es la de bloquear o impedir el sueño REM, por lo que reciben el nombre de “*neuronas REM off*”. Estas neuronas REM off reciben a su vez conexiones inhibitorias GABAérgicas de las neuronas REM on del SLD, por lo que se inhiben mutuamente (sistema biestable o flip-flop) permitiendo el paso estable y rápido entre ambas fases. Las neuronas orexinérgicas del HL junto con las neuronas promotoras de la vigilia noradrenergicas (LC) y serotoninérgicas (RD), activas durante el día, excitan las neuronas REM off imposibilitando el paso directo de la vigilia a la fase REM.

Al comenzar el sueño estas neuronas REM off son inhibidas por la acción de las neuronas del VPLO extendido, posibilitando el biestable REM off – REM on y la oscilación entre las 2 posiciones.

La activación de las neuronas REM on activa a su vez mecanismos nerviosos que generan las características del sueño REM: conexiones inhibitorias hacia la medula espinal (parálisis de la musculatura esquelética) y conexiones excitatorias hacia la corteza cerebral (EEG desincronizado).



Los **biestables de sueño–vigilia y sueño REM** están acoplados de forma que no se puede pasar directamente del estado de vigilia al de sueño REM, y la actividad de las neuronas orexinérgicas del HL es la clave de esa limitación. Estando en vigilia, las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral activan al centro REM-off y también, entre otros centros de la vigilia, al locus coeruleus y al rafe dorsal, los cuales a su vez también activan el centro REM-off (flechas con líneas rojas gruesas). El VLPO extendido, centro impulsor del sueño REM, envía conexiones inhibitorias a las neuronas REM-off (línea morada). Durante la vigilia el VLPO está inactivo y también sus conexiones (por eso las líneas moradas se han dibujado finas). Cuando el biestable sueño–vigilia pase al estado de sueño (esta posibilidad no aparece en la figura), el VLPO se activará e inhibirá a las neuronas REM-off, a los centros de la vigilia RD y LC y a las neuronas orexinérgicas del HL, permitiendo así la oscilación entre sueño REM y NREM. (Modificada de Saper y cols, 2010).

7.- FISILOGIA Y FUNCION DE LOS SUEÑOS

Los sueños, a diferencia del dormir, no son conductas sino experiencias subjetivas y son objeto de estudio de la neurofisiología de la consciencia. No hay una definición generalmente aceptada de los sueños , pero sí de sus características de como son:

- Se estructuran como narraciones cuyas acciones se constituyen por imágenes complejas sucesivas y organizadas, calificadas como alucinaciones por ser producto interno del cerebro con desconexión sensorial y motora.

- Las imágenes son visuales, incluyen colores, movimientos y formas, acompañados de una sensación auditiva y táctil, y rara vez olfatoria o gustativa.
- Pueden ir acompañados de emociones que pueden ser muy intensas.
- Pueden aparecer otras personas, animales, lugares o fragmentos de sucesos pasados de la persona que sueña.
- Dentro del funcionamiento cognitivo hay falta de control sobre el transcurso de los contenidos y ausencia de flexibilidad o conciencia del sueño a excepción de los **sueños lúcidos** (ensueños en los que el durmiente es consciente de que está soñando y puede influir en el contenido de lo que sueña).

El fenómeno del sueño suele ser referido cuando el sujeto es despertado en fase REM, mientras que en la fase NREM no suele recordar haber soñado pues la actividad cognitiva propia de esta fase se forma por pensamientos simples, sensaciones corporales y dificultad para describir impresiones. No es correcto asociar el soñar a la fase REM exclusivamente, ya que podemos no soñar en fase Rem y soñar en fase NREM. Por ello se sugiere el utilizar técnicas de medida de la actividad cerebral con una mayor resolución espacial y temporal para el estudio del sueño (RMN)

[7.1.- Los sueños se generan por la actividad REM on en el TE, el tálamo, la corteza cerebral y el sistema límbico, mientras otras regiones cerebrales se desactivan y se inhibe la musculatura voluntaria.](#)

La actividad de las neuronas REM on correlaciona con la onda PGO, propia del sueño Rem, formada por las señales eléctricas sincronizadas del puente, núcleo geniculado lateral y la corteza occipital, pudiendo ser la responsable de las alucinaciones visuales (núcleo geniculado lateral del tálamo y corteza occipital) aunque los resultados de las técnicas de neuroimagen sugieren que son las regiones visuales de asociación situadas en la corteza occipito-temporal ventromedial las responsables de las imágenes visuales de los sueños.

Además de los movimientos rápidos de los ojos y las ondas PGO, y relacionado con la recuperación de recuerdos y el procesamiento emocional se activan el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal medial (regiones límbicas y corticales), y se observa un decremento de regiones relacionadas con la atención ejecutiva, la memoria de trabajo y reflexividad que explicarían la ausencia de la conciencia de que se está soñando y la capacidad de razonar. Estas áreas son la región dorsal de la corteza prefrontal, la corteza parietal inferior y el giro cingulado posterior.

MICHAEL JOUVET demostró desde sus primeros trabajos que las lesiones de la región donde se encuentran las neuronas REM on anulan la atonía muscular durante el sueño REM dando lugar a la “*conducta onírica*” (movimientos). En humanos el TCSR (trastorno conductual del sueño REM) se relaciona con alteraciones en el TE provocando que la persona durmiente practique sus sueños, pudiendo dañarse o herir a otras personas. Hay que recordar que las neuronas REM on del TE producen la atonía muscular mediante conexiones que activan a interneuronas inhibitoras de las motoneuronas del asta ventral de la medula espinal.

[7.2.- ¿Qué impulsa los sueños?](#)

[7.2.1.-la teoría psicodinámica de FREUD](#)

“La interpretación de los sueños” (1900) señala la invención del psicoanálisis y propone una explicación para los sueños: todos los sueños sin excepción representan la realización de deseos. Estos sueños, con frecuencia, son incompatibles con las convicciones morales o sociales del sujeto por lo que su satisfacción está reprimida por el “censor”, generando un estado de ansiedad. Los sueños gracias al estado de consciencia alterado pueden desfigurarse o transformar esos deseos evitando así el veto del censor y aliviar la tensión facilitando el descanso. El contenido manifiesto del sueño constituye según Freud, una vía para el psicoanalista para acceder a las ideas latentes y también a los conflictos que causan la neurosis de sus pacientes.

- ❖ Los sueños son los guardianes del dormir.
- ❖ Los sueños son la vía regia al inconsciente.

7.2.2.- La teoría de activación – síntesis de Hobson y McCarley y sus desarrollos

Esta basada en la neurofisiología de los sueños, es una explicación alternativa a la de Freud y afirma que los sueños se generan por la actividad automática y periódica de los circuitos de la región pontina del TE (neuronas REM on) activando a su vez otras regiones relacionadas con la visión y la percepción del espacio, para alcanzar el prosencéfalo y la corteza, activando también regiones relacionadas con las emociones. Así el TE es la parte de activación, mientras que el prosencéfalo y la corteza forman la parte de síntesis. El prosencéfalo analiza la información sensorial, motora y emocional aleatoria y sin relación con el mundo exterior, y el córtex le da coherencia y sentido.

En una reelaboración de esta teoría **Hobson** defiende que los sueños son el resultado de que la vigilia y el sueño REM compartan sistemas neurales, siendo epifenómenos del funcionamiento cerebral: fenómenos que suceden mientras determinados sistemas neurales están activos, pero sin ningún efecto sobre dicho funcionamiento.

Para Hobson, los sueños comparten con la psicosis la representación mental incoherente con la realidad sin que el sujeto sea consciente de ello.

Mark Solms, un crítico influyente de esta teoría no comparte la idea de la activación situada en el TE, pues según él, los sueños se originan alrededor de los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical (motivación, satisfacción y recompensa).

Se basa en que tras dañar el TE, siguen dándose sueños, mientras que daños en las estructuras proencefálicas abolen el soñar. Por ello recomienda distinguir entre las neuronas REM on (TE) y las DREAM on (proencéfalo).

Reivindica la idea de Freud que los sueños están impulsados por deseos insatisfechos.

Ambas teorías comparten el concebir de los sueños como experiencias mentales en las que la experiencia normal de la vigilia aparece deformada para esquivar al censor o por la actividad aleatoria e incoherente del TE.

7.2.3.- Los modelos neurocognitivos de los sueños

DOMHOFF tras analizar los contenidos de los sueños y observar que se parecen a las preocupaciones de la vida diaria, propone en su modelo neurocognitivo que el contenido del sueño es la continuación de los asuntos de la vigilia (mismos personajes, interacciones sociales, infortunios, temas y emociones).

Para él, los sueños son el resultado de la actividad de una red neural que se desarrolla durante la infancia y relacionada con otras capacidades cognitivas (habilidades visoespaciales, lingüísticas y mnemónicas) y contempla los sueños como algo psicológicamente significativo (coherentes, relacionados con otras variables psicológicas y continuidad con el día a día) pero sin ningún propósito o función.

Nir y Tononi proponen un flujo de procesamiento de arriba – abajo donde los sueños parten de deseos, pensamientos abstractos y recuerdos procesados en regiones superiores del prosencéfalo y fluyen posteriormente a regiones inferiores relacionadas con la percepción, transformándolo en una forma de imaginación (alucinaciones)

8.- TRASTORNOS DEL SUEÑO

8.1.- El insomnio

Dificultad para conciliar o mantener el sueño, o despertar demasiado pronto sin haber dormido lo suficiente. Aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres. Es la consecuencia más importante en la somnolencia diurna. Hay de 2 tipos:

- **Insomnio primario:** el más frecuente es el insomnio agudo, causado por algún acontecimiento estresante y significativo que se suele resolver cuando la situación estresante desaparece o el sujeto se adapta.
- **Insomnio secundario:** manifestación secundaria de laguna enfermedad o generado por el uso de drogas o fármacos.
- **El insomnio psicofisiológico** se caracteriza por la ansiedad que se genera al no poder dormir, retroalimentando el insomnio o por hiperactividad mental e incapacidad para detenerla.

El tratamiento puede ser farmacológico:

- **Benzodiacepinas**, tolerancia y dependencia física, alteran la estructura del sueño al suprimir el sueño profundo, pero decremantan los **microdespertares** (breves entradas en vigilia mientras se duerme registradas por EEG. No tienen por qué recordarse, producen fragmentación del sueño y sensación subjetiva de no haber dormido bien)
 - o Zolpidem, relacionado con las benzodiacepinas que no suprime el sueño profundo.
- **Melatonina** como hipnótico (no como cronobiotico) , sin síndrome de abstinencia.
- **Antagonistas o bloqueadores de los receptores de orexinas** (las orexinas son péptidos que activan los sistemas de vigilia)
 - o Suvorexant , primer DORAs (dual orexin receptor antagonists), muy reciente, parece ser bien tolerado y eficaz contra el insomnio.
- **Tratamiento psicológico:** control de estímulos, terapia de restricción de sueño, entrenamiento en relajación, enseñanza de higiene del sueño o terapia cognitivo conductual.

8.2.- Las apneas del sueño

Segundo trastorno del sueño con mayor prevalencia, caracterizado por fallos en la ventilación pulmonar durante el sueño, fragmentación del sueño e **hipoxemia** (disminución de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial).

- **Apneas centrales:** el sujeto deja de respirar en momentos intermitentes sin hacer esfuerzos por recuperar la respiración. Ocurren durante las fases NREM y seguramente sean causadas por alguna disfunción del SNC.
- **Apneas obstructivas:** el aire no llega por la obstrucción de las vías aéreas altas. Pueden ocurrir en cualquier fase, más frecuentes en N1, N2 y Rem, acompañados de ronquidos intensos y hay esfuerzo por volver a respirar. Mas frecuente en varones y relacionada con el IMC. El tratamiento consiste en eliminar la obstrucción.

Nuevos estudios indican que la somnolencia no es causada por la fragmentación, sino por la hipoxemia derivada de la respiración deficiente u otra causa.

8.3.- La narcolepsia con cataplexia

Es una hipersomnia con excesiva somnolencia diurna con siestas frecuentes, a veces inoportunas, interrupciones del sueño nocturno por muchas transiciones entre la fase REM y la vigilia. Entrada a la fase REM directamente al inicio del sueño y **cataplexia:** pérdida del tono muscular brusca provocada por emociones fuertes (risa o ira) provocando el desplome del sujeto consciente. Duración breve y recuperación rápida.

Otros síntomas son: **alucinaciones hipnagógicas y/o hipnopómpicas** (sensaciones visuales, auditivas o táctiles muy vividas sin relación con el mundo exterior) y **parálisis del sueño** (imposibilidad de moverse o hablar), estando en ambas situaciones el sujeto despierto y no soñando.

Estos síntomas se consideran fenómenos disociados del sueño REM en la vigilia.

La narcolepsia con cataplexia se debe a un deterioro del sistema orexinérgico con una pérdida de alrededor el 90% de las neuronas orexinérgicas del HL y regiones adyacentes debido a un proceso autoinmune. La administración de orexinas sería el tratamiento más evidente, pero no es posible ya que este péptido no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que se estudia ahora la administración intranasal. El tratamiento va dirigido a los síntomas principales: somnolencia (estimulantes) y las irrupciones del sueño REM (antidepresivos tricíclicos).

8.4.- los trastornos del sueño por alteraciones del ritmo circadiano

Alteración cronobiológica que da lugar a un desajuste persistente o recurrente entre el patrón circadiano de sueño-vigilia y el patrón dictado por la sociedad y el desarrollo de actividades.

- **Síndrome de la fase de sueño retrasada:** imposibilidad de dormir hasta una hora muy avanzada y gran dificultad para madrugar. La administración de melatonina en las últimas horas de la tarde puede ser un tratamiento efectivo.
- **Síndrome de la fase de sueño adelantada:** dificultad para mantener la vigilia a partir de cierta hora temprana de la tarde, y madrugar excesivamente. Mas frecuente en personas mayores, no tiene que ser un trastorno sino irrumpe en la calidad de vida y las actividades del sujeto. Para tratarlo se ha empleado iluminación intensa durante las últimas horas de la tarde.
- **Jet-Lag** o alteración del sueño por viajes en avión con cambios en el huso horario. Desincronización entre el ritmo circadiano de sueño-vigilia y el horario del lugar del destino. Remite espontáneamente en unos días y es ms molesto en viajes hacia el este (se tiene que adelantar el reloj, melatonina antes de dormir) que en viajes hacia el oeste (se tiene que atrasar el reloj, permanecer en vigilia unas horas más que de costumbre con buena iluminación y actividades que requieran atención).

- **Cambios en el turno de trabajo:** se recomienda planificar los cambios con pocas horas de diferencia entre turnos y en el sentido de tener que retrasar el reloj circadiano. Los turnos nocturnos dificultan la adaptación del ritmo del sueño y vigilia a un ciclo impuesto al contrario a lo dispuesto por la naturaleza (luz diurna como Zeitgeber mas importante)

8.5.-Las parasomnias de la fase NREM, sonambulismo y terrores nocturnas y de la fase REM: trastorno conductual del sueño REM y pesadillas nocturnas.

Las parasomnias consisten en experiencias o comportamientos no deseados que ocurren durante el sueño.

Las parasomnias de la fase NREM son más frecuentes en la infancia y tienden a desaparecer. Aparecen en la fase NREM (1er tercio del periodo del sueño) de sueño profundo N3, por lo que resulta difícil despertar y consolar a la persona, que además se muestra desorientada al despertar y no recuerda nada.

- **Sonambulismo:** caminar u otros comportamientos mientras se duerme.
- **Terrores nocturnos:** episodios de llanto incontrolable.

El tratamiento consiste en evitar obstáculos, ventanas abiertas u otros objetos peligrosos en la habitación, y en casos muy recurrentes, dosis bajas de benzodiazepinas.

Las parasomnias en la fase REM ocurren en el tercio final del periodo nocturno:

- **TCSR (trastorno conductual del sueño REM)** donde aparece ausencia de la atonia muscular de la fase REM y aparición de conductas agresivas y violentas que terminan cuando el sujeto se despierta, siendo entonces capaz de referir que estaba teniendo un sueño del que formaba parte la conducta manifiesta. Aparece principalmente en varones mayores de 50 años con una prevalencia del 0.5%. se administra clonazepam (benzodiazepina) o despiramina (antidepresivo tricíclico).
- **Pesadillas nocturnas:** sueños angustiosos cuyos contenidos van intensificándose progresivamente hasta despertar a la persona que es capaz de recordar la pesadilla de forma vivida. Mas frecuente en las mujeres y las padecen entre el 10% y el 50% de los niños. Un tratamiento eficaz es la técnica psicológica de terapia de ensayo en la imaginación.

TEMA 3: LA CONDUCTA SEXUAL

1.- DIFORMISMO SEXUAL

1.1.- ¿Qué es el dimorfismo sexual?

El dimorfismo sexual son las diferencias, generalmente cuantitativas, en su morfología, fisiología y conducta observables entre machos y hembras.

Darwin señaló que se deben estas diferencias a la selección sexual:

- **Intrasexual:** los machos o las hembras compiten entre si.
- **Intersexual:** las hembras seleccionan a los mejores machos.

de manera que esta presión produce la divergencia entre machos y hembras.

1.2.- Observación y medida de las conductas reproductoras en el laboratorio

El estudio de las conductas reproductoras requiere que están sean observables y medibles y se realizan mediante modelos experimentales con roedores (ratas) y primates.

1.2.1.- Conducta sexual

La conducta sexual tiene como objeto la transmisión del ADN y se compone de un patrón ordenado de movimientos propios de cada especie. Es una conducta motivada que requiere la integración de los estímulos externos con los estados neuroendocrinos internos específicos estructurados en un impulso por aparearse seguido de un refuerzo positivo (placer).

Estas conductas pueden ser:

- **APETITIVAS:** las conductas apetitivas o preparatorias muestran la motivación y se manifiestan por la aproximación física o los incentivos relacionados y son flexibles para poder ser moldeadas y dar opción a diversas estrategias.
- **CONSUMATORIAS:** son estereotipadas y propias de cada especie. Los patrones de apareamiento de los machos de diferentes especies son variados por lo que se ha desarrollado una taxonomía de 4 criterios dicótomos para poder clasificarlos:
 - Traba: cierre mecánico que fija el pene en la vagina.
 - Movimientos intravaginales del pene, empujones
 - Penetraciones múltiples: algunas especies nunca eyaculan en la 1ª penetración.
 - Eyaculaciones múltiples: algunas especies eyaculan varias veces durante un episodio copulatorio.

La taxonomía de Dewsbury da lugar a 16 patrones copulatorios, veamos algunos patrones de especies muy conocidas.

Traba	Empujones	Penetraciones múltiples	Eyaculaciones múltiples	Especie
SÍ	SÍ	NO	SÍ	Perro
SÍ	NO	NO	SÍ	Ratón de hierba
NO	SÍ	NO	SÍ	Macaco, humanos
NO	NO	SÍ	SÍ	Rata
NO	NO	NO	SÍ	Conejos, gatos

Esto lleva a ciertas consideraciones:

- Hay especies pertenecientes a ordenes muy separadas con el mismo patrón para la copula.
- El modelo animal más útil para estudiar la conducta sexual del humano sería el macaco Rhesus, pero se realiza con ratas y ratones por el coste económico.
- En cualquier diseño experimental es preciso determinar las conductas que se van a medir y establecer su frecuencia y duración.

En los mamíferos, las hembras son receptivas de forma cíclica (ratas cada 4-5 días, estro) y solo unas pocas (primates y humanos) tienen ciclos largos, siendo más receptivas alrededor de la ovulación. En ellas las conductas apetivas pueden ser pasivas (capacidad de atracción o valor sexual, feromonas) o activas o proceptivas (iniciativas de la hembra para atraer al macho).

En el momento de la monta de la rata, aparece la conducta receptiva, consistente en una lordosis al ser estimulada la hembra en los flancos. Los machos no estacionales, a diferencia de la receptividad cíclica, siempre están dispuestos a copular, manifestando las siguientes conductas: persecución, monta, inserción del pene en la vagina y eyaculación. Todas estas conductas son medibles en frecuencia y duración.

La naturaleza del refuerzo sexual: las conductas sexuales se pueden usar para reforzar respuestas operantes o instrumentales o de condicionamiento clásico. Los estímulos que refuerzan la conducta sexual varían en función del sexo de la especie y de la organización social, siendo el factor motivacional más importante el estado hormonal y la copula con eyaculación el mayor refuerzo para ambos sexos.

Diseños para medir la atracción y la motivación sexual:

- **Conducta operante:** para medir la atracción (presionar palanca para acceder al sexo opuesto)
- **Adquisición de conducta en un pasillo recto:** se mide la motivación en función de la velocidad.
- **Superación de barreras electrificadas:** se mide la motivación en función del dolor que está dispuesto a soportar el animal.
- **Laberintos en T y en Y:** mide la selección de pareja o las preferencias sexuales.
- **Motivación de incentivo:** no se permite la copula.
- **Condicionamiento de lugar:** para estudiar el valor del refuerzo visual.

Estas son las VD, mientras que las VI es la manipulación del cerebro o el estado endocrino.

1.2.2.- Conducta parental

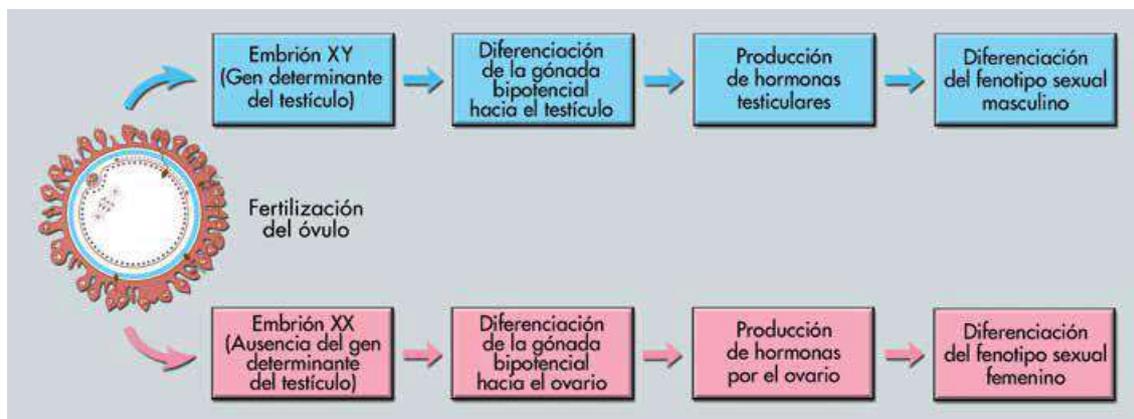
La conducta parental tiene la función de asegurar la supervivencia y el desarrollo de la cría para la continuidad del ADN. Son conductas motivadas que se desarrollan en la hembra desde la preñez hasta después del parto y el destete formando un etograma de conductas.

En las ratas, hacia el final de la preñez, la hembra construye un nido cuya calidad se mide en función de la forma y la profundidad. Inmediatamente después del parto ocurre la placentofagia y posteriormente la hembra limpia a las crías y estimula la región ano-genital durante varios días.

La conducta maternal también es dimorfa, los machos no presentan conducta parental (infanticidio) y tampoco las hembras vírgenes. Sin embargo, pueden ser provocadas mediante la inducción (exposición a crías recién nacidas durante un tiempo prolongado). Los mecanismos cerebrales y endocrinos que gobiernan las conductas reproductoras se comprueban mejor estudiando el desarrollo del dimorfismo del SN y la conducta.

2.- DIFERENCIACION Y DESARROLLO SEXUAL DIMORFO DEL SISTEMA REPRODUCTOR

La determinación del sexo es genética (XX o XY), siendo la presencia del cromosoma Y para dirigir esa diferenciación de las gónadas indiferenciadas y biopotenciales en testículos y la posterior masculinización del resto de tejidos gracias a la acción de los andrógenos. Por su parte el cromosoma X lleva el gen para los receptores de andrógenos que dirigen la diferenciación hacia macho. La hembra, por su dotación genética XX requiere de mecanismos regulatorios para inhibir por completo o parte del segundo cromosoma X. esta inhibición ocurre al azar y se denomina mosaicismo.



2.1.- La diferenciación del testículo y del ovario.

El gen SRY determinante del testículo, propio del cromosoma Y dispara el proceso de diferenciación de los testículos, lo que explica que los individuos XXY (síndrome de Klinefelter) desarrollen testículos y los individuos XO (síndrome de Turner) ovarios. La adherencia de una porción del cromosoma Y a ratones XX también genera un fenotipo masculino. El gen SRY, situado en el brazo corto del cromosoma Y, codifica una proteína de 204 aminoácidos. Durante la embriogénesis del gen SRY inicia una cascada de efectos moleculares, en primer lugar, acumula la expresión del gen SOX9: diferenciación de las células de soporte de la gónada indiferenciada en células de Sertoli (sino ocurre, se convierten en células granulares propias del ovario). A los 10 días de edad embrionaria se observan las crestas o pliegues o pliegues genitales que contienen las células precursoras de las células de Sertoli que irán a los túbulos seminíferos dando soporte estructural y metabólico a la espermatogénesis. Las células de Sertoli también estimulan la diferenciación de las células de Leydig (productoras de andrógenos: testosterona), la formación de los túbulos seminíferos, la formación de la red vascular específica del testículo.

En el ratón, la actividad SRY regula al alza el gen SOX9 y solo durante una ventana de tiempo de pocas horas, denominado periodo crítico o de máxima susceptibilidad.

Las células de Sertoli también inhiben la diferenciación hacia ovario. En cuanto al ovario se pensó inicialmente que su diferenciación era pasiva (ausencia del gen SRY), pero actualmente se acepta también que tiene un proceso de diferenciación activo que depende de un grupo de

genes. Durante la formación del testículo o del ovario, mientras que unas cadenas de genes activadores se activan, otros genes represores impiden que se forme el ovario (XY) o el testículo (XX) de manera que se inhiben mutuamente. Esta función inhibitoria se mantiene durante toda la vida, de manera que la identidad del testículo y del ovario se debe a una represión permanente de la expresión del otro.

Así la ausencia de gen SRY (en ratones) inicia esa cascada de genes activadores y represores:

- Se activa el gen Wnt4 y se reprime el gen Dkk1 que codifica una proteína inhibidora del gen Wnt4.
- El gen wnt4 activa la vía del gen de la b-catenina.
- La b-catenina su vez activa dos genes: FOX2, inhibidor del gen SOX9 y el FST que facilita la diferenciación del ovario.

Ese efecto de la inhibición mutua es aplicable al cerebro y a la conducta sexual, de manera que la diferenciación sexual a partir de una bipotencialidad inicial consiste en la diferenciación de un sexo y la inhibición simultánea y permanente del otro sexo.

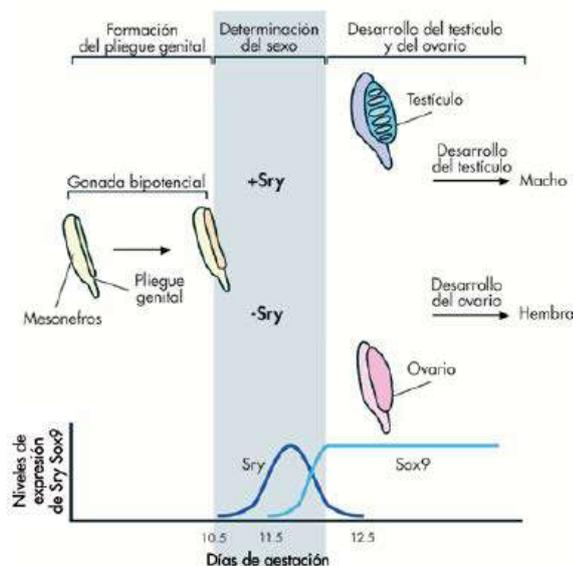


Figura 5. Pasos iniciales en el proceso de formación del testículo y el ovario en el ratón. Entre los días 10.5 y 12 de gestación se produce la expresión del gen Sry que, a su vez, induce la expresión del gen Sox9 y toda la cadena de expresión genética que conduce a la diferenciación sexual del sistema reproductor y de todos los tejidos del organismo del macho. La diferenciación de la gónada bipotencial en testículo u ovario depende de que durante el período crítico entre los días 10.5 y 12 se exprese el gen Sry. Figura modificada a partir del trabajo de Kashimada y Koopman (2010).

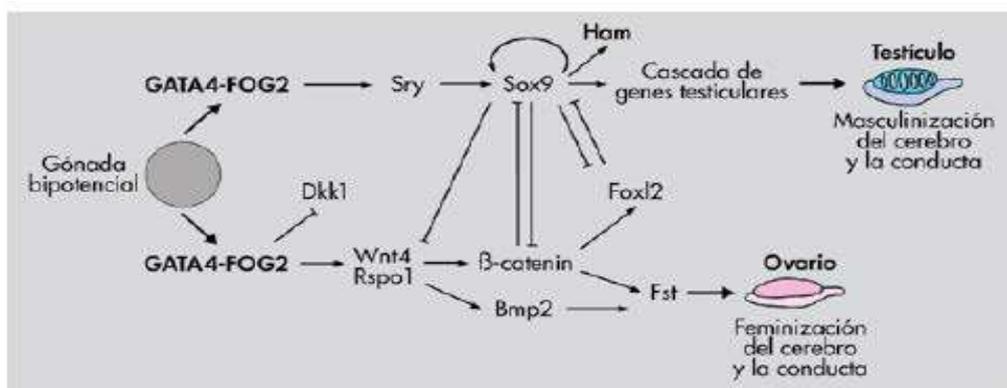


Figura 6. Cascada de mecanismos genéticos de activación y represión genética dimorfa que interviene para la formación del testículo y el ovario. →: activación de un gen; ⊥: represión de un gen; Ham: hormona antimülleriana. El sistema de interacción genética que dura toda la vida hace que a la vez que se diferencia un sexo se reprime la expresión del otro sexo. Modificado a partir del trabajo de Tevosian (2013).

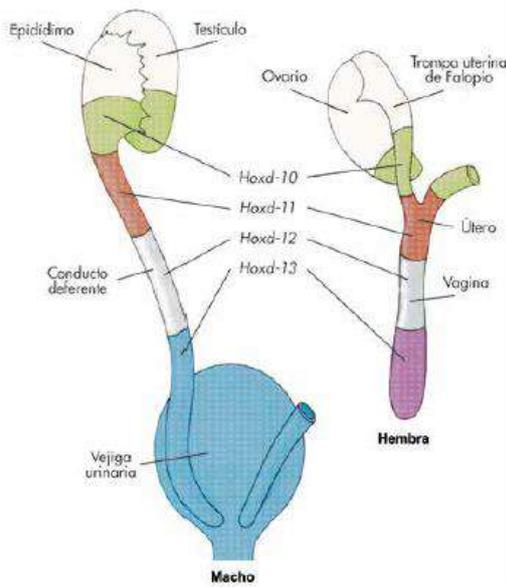


Figura 8. Genes que intervienen en la diferenciación del sistema reproductor interno. Una cadena de genes Hox participa en la diferenciación de los conductos internos en machos y en hembras, modificado a partir de Carlson, 2014.

2.2.- Diferenciación de los órganos sexuales internos

Los órganos sexuales internos se forman a partir de las gónadas y derivan de dos sistemas de conductos embrionarios:

- **Conductos mesonefricos de Wolf:** dan lugar al epididimo, el conducto deferente, las vesículas seminales y el conducto eyaculador.
- **Conductos paramesonefricos de Müller:** dan lugar al útero, trompas de Falopio y la región superior de la vagina.

En ausencia de testosterona del testículo, los conductos de Wolf sufren regresión, pero de nuevo la diferenciación de la hembra no es “espontánea”. Los conductos de Müller se desarrollan gracias a la expresión de una secuencia de genes HOX, mantenidos en parte por el gen Wnt7. En el macho, el desarrollo de los órganos genitales internos depende de la testosterona secretada por las células de Leydig (8 semana gestacional) junto a la hormona anti mulleriana HAM secretada por las células de Sertoli, que provoca la regresión de los conductos de Müller.

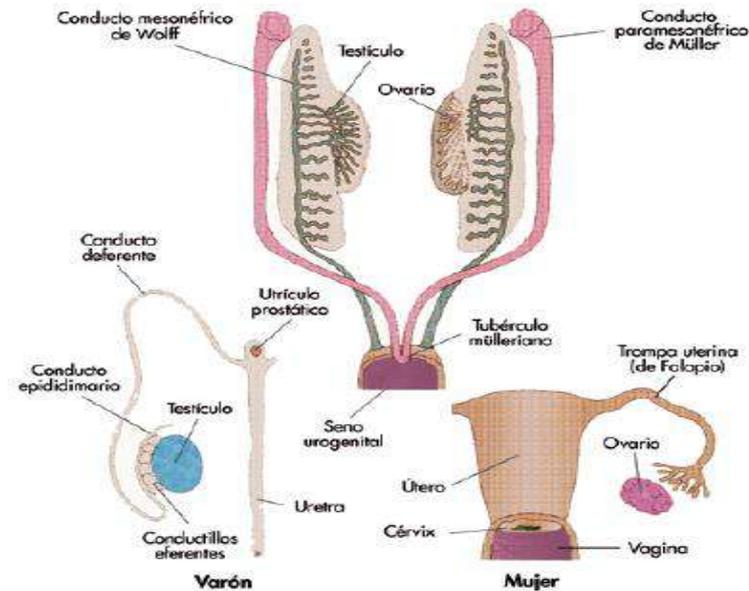


Figura 7. Esquema de los conductos mesonefricos de Wolff y para mesonefricos de Müller originarios de los conductos reproductores del macho y la hembra. Se aprecia que estos conductos son bipotenciales en el embrión.

2.3.- Diferenciación de los genitales externos

El tejido embrionario que dará lugar a los genitales externos, estrechamente relacionados con los conductos de Wolf y Müller, es biopotencial hasta la 9 semana y termina de diferenciarse al final del primer trimestre de gestación. En el tejido indiferenciado se observan 3 estructuras: el tubérculo genital, un par de protuberancias (o montículos labioescrotales) y el pliegue cloacal, y hasta la división de la cloaca en seno urogenital y el ano se mantiene ese estado indiferenciado.

La testosterona se transforma gracias la acción de la enzima 5^a-reductasa , en dihidrotestosterona DHT, responsable de la diferenciación de los genitales : el tubérculo genital se alarga para formar el pene, los pliegues urogenitales se cierran formando la uretra, y el seno urogenital formará la próstata y las glándulas bulbo uretrales. Hacia la semana 14 de gestación los genitales están claramente masculinizados, aunque el proceso se completa a las 25-35 semanas.

En la hembra es la ausencia de andrógenos y la presencia de estrógenos en la circulación de la madre la que promueve el desarrollo de los genitales externos, la parte distal de los conductos de Müller contactan con el seno urogenital para formar el tercio externo de la vagina, los pliegues urogenitales no se cierran, sino que forman los labios menores, las protuberancias labio-escrotales forman los labios mayores y el tubérculo genital da lugar al clítoris.

Todo este proceso se inicia en los primeros días de vida embrionaria y termina hacia el final del primer trimestre, se caracteriza por la bipotencialidad sexual que se extiende a todos los tejidos del organismo.

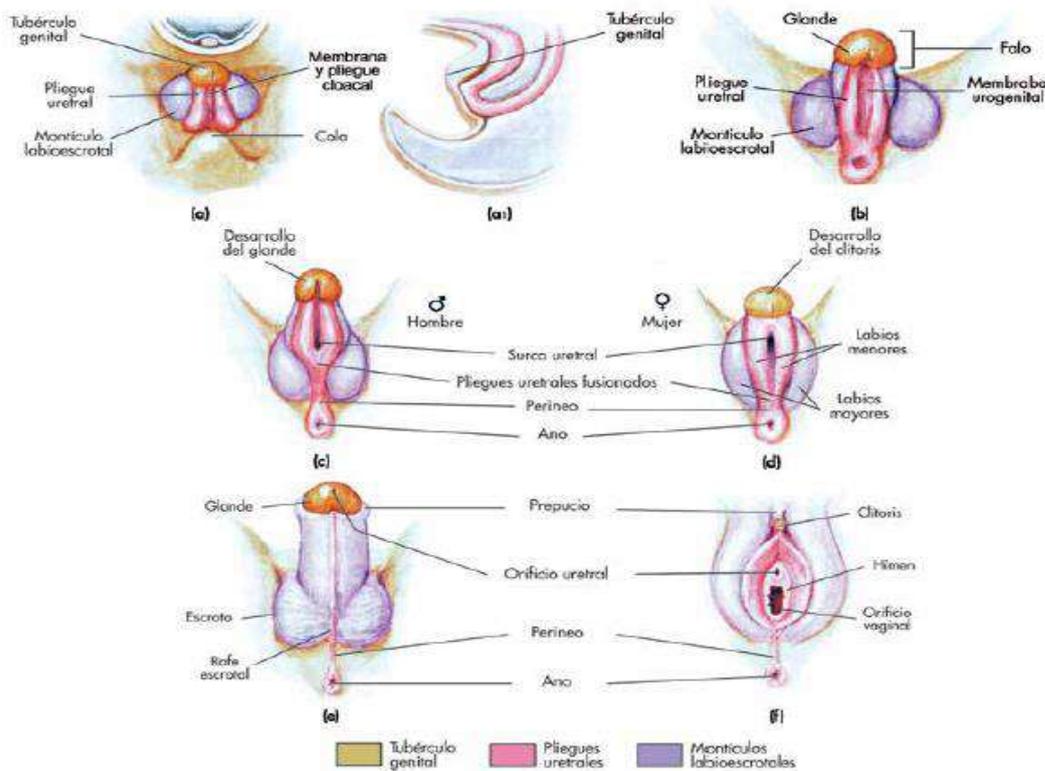


Figura 9. Diferenciación de los genitales externos del hombre y la mujer. Modificado de Sajjad (2010).

3.- DIMORFISMO SEXUAL EN EL CEREBRO

3.1.- Mecanismos evolutivos, genéticos y epigenéticos del dimorfismo y la conducta sexual.

El cerebro en los mamíferos también presenta dimorfismo sexual controlado por 2 mecanismos:

➤ **Epigenético u hormonal:**

Un experimento sobre conducta sexual en el laboratorio de Young (Phoenix y cols 1959) ha guiado la investigación al respecto: inyectaron testosterona (androgenizaron) a hembras de cobaya durante la gestación y estudiaron la conducta de sus crías hembra cuando alcanzaron la edad adulta. Estas presentaban genitales externos masculinos y aun administrándoles estradiol y progesterona (para simular el estro, celo) no fueron capaces de desarrollar la conducta receptiva propia de las hembras, pero si mostraron la conducta de monta la inyectarles testosterona. La conclusión es que durante la gestación, la testosterona organiza o diferencia las áreas cerebrales relacionadas con la reproducción, mientras que en la madurez activa esas áreas. Esto indica que la presencia o ausencia de testosterona durante la gestación es esencia. Sin embargo, esto no era explicación suficiente, pues el SN ya presenta algunos dimorfismos antes de la diferenciación gonadal (antes de alcanzar niveles de testosterona apropiados para la masculinización) por lo que se supuso una acción añadida directa de los genes.

➤ **Genético:**

La expresión genética de todos los tejidos difiere en machos y hembras gracias a los genes X e Y, un ejemplo de esto es la sustancia negra del mesencéfalo en la rata, donde el macho tiene un 20% mas de neuronas que expresan tirosina hidroxilasas (TH) por la expresión del gen SRY.

- La pubertad también influye en la diferenciación sexual.

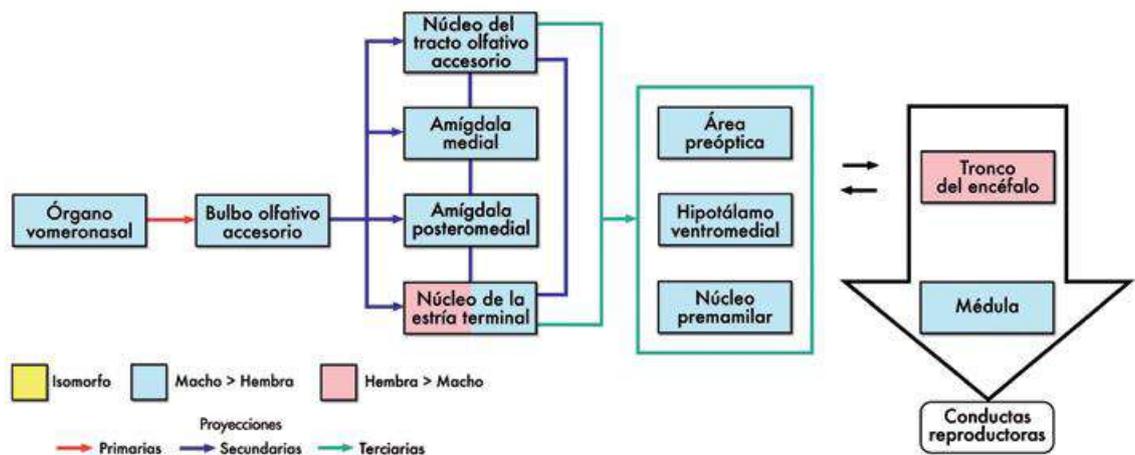
3.2.- Características del dimorfismo sexual en el cerebro.

1.- *Presenta dos patrones morfológicos opuestos*: mayores valores morfológicos en el macho que en la hembra (patrón m>h), o lo contrario (patrón h>m) o isomorfismo (patrón m=h). que un cerebro sea masculino o femenino depende en que regiones se sitúen estos patrones. Por ejemplo, el núcleo de la estría terminal (NEST) participa en la conducta copulatoria del macho, y en su región medial posterior (NESTmp) presenta un patrón m>h, mientras que la región lateral anterior (NESTla) el patrón es h>m.

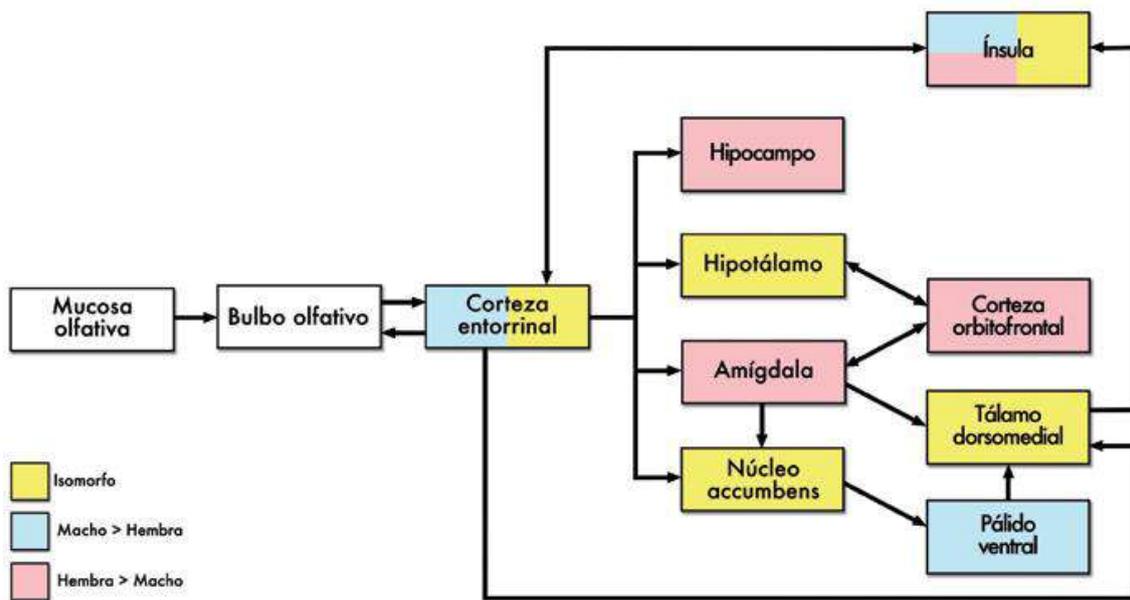
2.- *Ese dimorfismo se observa en redes neurales complejas*, por lo que se debe estudiar en el contexto de sistemas anatómico-funcionales con respecto a una conducta. Por ejemplo, el sistema olfativo de la mayoría de los mamíferos (no es el caso de primates y humanos) se divide en 2:

- Sistema olfativo principal (SOP) que capta moléculas de bajo peso molecular.
- Sistema olfativo accesorio o vomeronasal (SV) que capta feromonas de alto peso molecular. La red natural del SV controla la conducta reproductora en la rata, y también presenta dimorfismo sexual y la distribución de los patrones difiere entre especies).

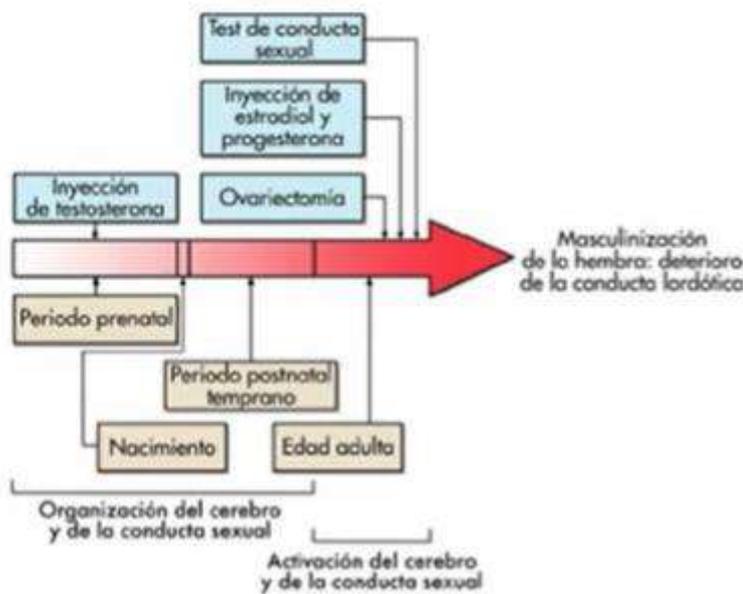
3.- *La diferenciación sexual de las estructuras cerebrales* se produce a lo largo del desarrollo del SN hasta la edad adulta



Esquema del Sistema Olfativo Accesorio o Vomeronasal (SV) en la rata. El SV es una red compleja con proyecciones primarias, secundarias y terciarias que controla las conductas sexual y parental en esta especie. Todas las estructuras del SV muestran dimorfismo sexual con un patrón m>h. Modificado de Segovia y Guillamon (1993).



Dimorfismo sexual en el Sistema Olfativo Humano. Garcia-Falgueras y cols., (2006) estudiaron el Sistema Olfativo en hombres y mujeres utilizando técnicas de neuroimagen estructural. Con respecto a la densidad del tejido se pueden observar los dos patrones (m>h y h>m) de dimorfismo sexual. En blanco las estructuras no estudiadas. El esquema se ha construido a partir de los datos de los autores.



3.3.- Control hormonal del dimorfismo sexual en el cerebro

Para estudiar el efecto de las hormonas sobre el desarrollo sexual del cerebro, inspirándose en los experimentos del laboratorio de Young, se administra testosterona subcutáneamente a hembras recién nacidas (androgenización) y se castra a machos recién nacidos (gonadectomización). Cuando estos alcanzan la edad adulta se les sacrifica y compara con ratas controles. Así se observan los efectos organizadores o diferenciadores de la testosterona o sus metabolitos sobre el cerebro.

El control hormonal difiere en los patrones m>h y h>m, pues la testosterona promueve el crecimiento en el primero y lo inhibe en el segundo. La castración del macho recién nacido da lugar a una disminución de los parámetros en los núcleos, de forma que no se diferencia de la hembra. La androgenización de la hembra hace que se incrementen las medidas morfológicas de manera que las estructuras cerebrales se masculinizan.

Sin embargo, la testosterona no produce esa masculinización de forma directa, pues ratas macho gonadectomizadas a las que se les administra estradiol el mismo día presentan un patrón morfológico masculino. Por tanto, la hormona que masculiniza las estructuras cerebrales en la rata es el estradiol procedente de la aromatización (enzima aromatasa) de la testosterona (hipótesis de la aromatización). En la especie humana parece que es la testosterona la responsable directa de la masculinización, aunque no se descarta una acción de los andrógenos a través de los receptores de estrógenos.

Si los andrógenos son las hormonas sexuales masculinas, y los estrógenos las hormonas sexuales femeninas, y estas últimas responsables de la masculinización de las estructuras cerebrales en las ratas macho ¿Por qué no se masculinizan las hembras?

Gracias a la presencia de la α -feto-proteína (procedente de hepatocitos y otras células embrionarias) cuya gran afinidad para unirse con estradiol impide la acción de este estrógeno sobre el genoma, evitando la masculinización del cerebro femenino (Dra. Toran Allersand 1984, Dra. Julie Bakker).

Como se ha descrito previamente, la testosterona (o estradiol) promueve el crecimiento o decrecimiento según el patrón m>h y h>m, es decir, produce efectos opuestos, debido a que las neuronas de los diferentes núcleos o regiones cerebrales difieren entre sí en su expresión genética.

3.4.- Dimorfismo sexual en el cerebro humano

El peso del cerebro del varón adulto es mayor que el de la mujer y el volumen intracraneal (VIC) del hombre supera en un 10% el de la mujer desde la niñez. Las técnicas de neuroimagen permiten medir la sustancia gris, la sustancia blanca y el LCR como compartimentos separados siendo todos mayores en los hombres. Esto se explica por las diferencias en el tamaño y el peso, siguiendo un patrón m>h. Sin embargo, cuando estas mediciones se ponderan en relación con el VIC, la sustancia gris sigue un patrón h>m, igual pasa en el grosor de la corteza cerebral.

También la conectividad cerebral es diferente como se ha comprobado con los estudios de neuroimagen funcional, los hombres tienen mayor conectividad intra hemisférica, mientras que las mujeres predominan en la conectividad inter-hemisférica.

4.- TRASTORNO DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL DEL SISTEMA REPRODUCTOR Y SU REPERCUSIÓN EN EL CEREBRO Y LA CONDUCTA SEXUAL

Cualquier fallo puede desencadenar un trastorno del desarrollo sexual (TDS) (1/4.500 nacidos) que influyen en la diferenciación de la identidad de género y en la orientación sexual. Por ello es conveniente analizar el sistema reproductor, el cerebro y la conducta sexual y comprobar la armonía entre los 3 niveles funcionales: genético, hormonal y cerebral. Generalmente la asignación de sexo y género se realiza en función de los genitales externos, pero cuando esa asignación es problemática por un TDS es importante acertar con el manejo del ajuste personal y social durante el desarrollo de una persona. Pueden conllevar otras patologías

medicas o pasar inadvertidos al nacer. El proceso de diferenciación sigue el orden de la diferenciación de las gónadas, del sistema reproductor interno, externo y el cerebro, y finalmente de la conducta.

4.1.- Clasificación de los TDS

TRANSTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL				
CROMOSOMAS SEXUALES	46, XY		46, XX	
	Trastornos del desarrollo del testículo	Trastornos relacionados con los andrógenos	Trastornos del desarrollo del ovario	Exceso de andrógenos en el feto
<p>45, X Síndrome de Turner</p> <p>47, XXY Síndrome de Klinefelter</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Disgenesia gonadal • Regresión gonadal • TDS ovotesticular 	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto en la síntesis • Insensibilidad a los andrógenos • Deficiencia de 5α reductasa • Trastornos de la hormona HAM • Extrofia de la cloaca 	<ul style="list-style-type: none"> • TDS ovotesticular • Disgenesia gonadal 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia adrenal congénita • Deficiencia en aromataasa

4.2.- Trastornos cromosómicos

4.2.1.- Mujeres XO (síndrome de Turner)

Afecta a 1/2500 niñas recién nacidas siendo así la anomalía de cromosomas sexuales más frecuente. Consiste en la ausencia (total o parcial) de uno de los cromosomas X, generalmente una monosomía 45, X, aunque también puede deberse a una duplicación o deleción de algún brazo del cromosoma, brazo largo en anillo (rX) o incluso mosaicismo (45, X46, XX), teniendo por consecuencia una haploinsuficiencia para algunos genes.

La monosomía X, implica el fenotipo más severo, disgenesia ovárica (no desarrollados o disfuncionales), fenotipo de mujer, baja estatura y dismorfia. La disfuncionalidad de los ovarios conlleva una carencia en la producción de estrógenos por lo que no hay pubertad, menarquia o fertilidad. Al iniciarse la pubertad se suministra un tratamiento hormonal que se mantiene de por vida. Pueden presentar además anomalías cardíacas y renales, problemas metabólicos (obesidad), enfermedades autoinmunes y menor desarrollo (sistema esquelético y GH).

Marzelli y cols (2011) compararon el cerebro de niñas ST con niñas controles y observaban el mismo volumen total de sustancias gris y blanca, pero con diferencias en la distribución: menos volumen de SG en circunvoluciones precentral y postcentral y en lóbulo parietal (dificultad para habilidades espaciales y memoria verbal) y mayor volumen en ínsula, lóbulo temporal izdo. y putamen derecho. Además, presentan baja autoestima, timidez y ansiedad social, aunque no se sabe si esto se debe a la carencia de estrógenos, la percepción de la dismorfia corporal o ambos factores. La orientación sexual suele ser heterosexual.

4.2.2.- Hombres XXY (síndrome de Klinefelter, SK)

Variación cromosómica más frecuente en varones (1/660) con un cariotipo 47, XXY, hipogonadismo, testículos pequeños, criptorquidia (descenso incompleto de los testículos),

azoospermia e infertilidad. Otras variantes son 48, XXXY, 49, XXXXY y los mosaicismos (47, XXY/46,XY). Se diagnostica en un 25% de los casos en la edad adulta por problemas de fertilidad, y en los adultos los niveles de testosterona suelen ser bajos. Presentan una estructura superior a la media y ginecomastia, además asociados a mayor riesgo de diabetes, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo y enfermedades autoinmunes. En el cerebro se observan cambios similares a las niñas ST y, además, al comparar grupos SK y ST se aprecia un efecto lineal dependiente del número de cromosomas X, a más cromosomas X mayores efectos en regiones parieto occipital e ínsula. La afectación cognitiva es apreciable con relación al lenguaje y las habilidades espaciales, y su cuadro psicológico cursa con mayor probabilidad de depresión, autismo, ansiedad, hipo/hiper actividad y esquizofrenia. El tratamiento consiste en masculinización a través de andrógenos el alcanzar la pubertad y la orientación sexual e identificación de género presenta un espectro amplio.

4.3.- Trastornos relacionados con los receptores o el metabolismo de los andrógenos en hombres XY y mujeres XX

4.3.1.- Síndrome de sensibilidad a los andrógenos (SIA)

El SIA completo (SIAC) genera en un varón XY con testículos un fenotipo de mujer. Los testículos son funcionales y producen andrógenos, pero presentan una mutación en el gen receptor de andrógenos (RA) (Cromosoma X). En la forma incompleta implica fenotipo de varón con ginecomastia e infertilidad. Se suele diagnosticar el SIAC porque aparecen 2 abultamientos inguinales en los labios mayores de la niña o porque durante la adolescencia presenta amenorrea. El fenotipo de mujer se debe a que el RA no es eficaz y los andrógenos no ejercen sus efectos sobre el ADN y que los andrógenos circulantes son aromatizados a estradiol ocasionando el desarrollo de los caracteres secundarios femeninos. No tienen ovarios ni trompas de Falopio, y en el SIAC no tienen útero, cérvix ni vagina proximal debido a la acción de la hormona antimulleriana (células de Sertoli del testículo). El desarrollo psicosexual es femenino, la identidad de género es de mujer y la orientación heterosexual. En casos de SIA incompletos los individuos se sienten varones por lo que el tratamiento con castración en la niñez es un grave problema. Presentan una feminización del lóbulo parietal por lo que se concluye que se debe a la funcionalidad del RA antes o inmediatamente después del nacimiento.

4.3.2.- Síndrome de hiperplasia adrenal congénita (HAC)

La HAC es un trastorno raro (1/5000-15000) que consiste en una mutación del gen CYP21A que codifica la enzima 21-OH, cuya deficiencia impide la formación de cortisol y conlleva una superproducción de andrógenos desde la vida fetal. Las niñas muestran una masculinización en los genitales (desde hipertrofia simple del clítoris hasta fusión parcial de labios mayores similar a un escroto). Se les cria como niñas. El cerebro tiene un volumen nomotípico, con una disminución del volumen de la amígdala y zonas de hiperintensidad de la sustancia blanca (pérdida de mielina o de consistencia de los axones en esas regiones). Prefieren los juegos típicos de niños y jugar con niños, pero suelen sentirse cómodas con su identidad de género como mujer con orientación generalmente bisexual. La orientación depende del grado de exposición a los andrógenos del feto.

4.4.- Disruptores endocrinos

Ciertos compuestos químicos, naturales e industriales, mimetizan o antagonizan los efectos hormonales (de andrógenos o estrógenos) pudiendo interferir en el proceso normal de

diferenciación sexual. A estos compuestos se les denomina Disruptores endocrinos (DE) y se clasifican en dos grupos:

- Los **xenoestrogenos**, compuestos no esteroideos utilizados en la industria y la agricultura.
- Los **fitoestrógenos**, sustancias no esteroideas naturales presentes en plantas y hongos.⁴

Los DE se inhalan o ingieren. Dos hechos pusieron el interés de la investigación en los DE:

- El tratamiento de las mujeres con dietilestilbestrol para prevenir aborto espontáneo (1940-1970) que presenta potentes efectos estrogénicos. Afectaba al desarrollo del sistema reproductor y se asociaba a cáncer de testículo y de vagina en edad adulta.
- Mas adelante también se observó un incremento de los trastornos del sistema reproductor en el varón (criptorquidia, hipospadias y baja producción de esperma).

La criptorquidia se debe a una mutación que afecta a la síntesis de testosterona o de la InsI3 (ambas producidas por las células de Leydig, y segunda asociada al desarrollo gubernaculum testis). Sustancias como los polibromofenilos (plásticos y pesticidas) tienen efectos anti androgénicos y pueden impedir la acción de la testosterona en el descenso del testículo. También el tratamiento con dietilestilbestrol puede suprimir la producción de testosterona e InsI3.

4.5.- Que nos enseñan los trastornos del desarrollo sexual

La existencia de una relación entre genotipo y fenotipo a todos los niveles: morfológico, fisiológico y conductual, así como la influencia de las variaciones en nº de cromosomas, receptores hormonales o enzimas en los cambios morfológicos, fisiológicos y conductuales relacionados con la reproducción y conducta sexual.

Que la ausencia del gen SRY y de testosterona en las hembras XO produce un fenotipo de hombre y conducta heterosexual femenina, mientras que la adición de un cromosoma X al varón genera un deterioro de la androgenización con efectos sobre el sistema reproductor (infertilidad) y el sentimiento de género u orientación sexual. La importancia de la testosterona se observa también en el SIA (ineficacia de receptores RA genera fenotipo de mujer) y en el HAC (masculinización de fenotipo en niñas)

5.- PUBERTAD Y DESARROLLO SEXUAL

La pubertad y la adolescencia muestran un inicio y desarrollo dimorfos. *La pubertad* es el periodo de transición entre niñez y edad adulta, durante el cual se producen cambios hormonales, conductuales y físicos predecibles en los caracteres sexuales primarios y secundarios para alcanzar a madurez sexual y reproductora. Requiere de la completa maduración del eje hipotalámico – hipófisis – gónadas y el circuito feed back que regula los 3 niveles. El comienzo de este periodo depende de factores genéticos, nutricionales y climáticos, además de la situación socioeconómica en nuestra especie. *La adolescencia* es un periodo de maduración cognitivo-afectiva destinada a la integración social del adulto, que requiere del desarrollo o maduración de circuitos neocorticales y límbicos. No deben verse como 2 procesos separados, ya que se influyen mutuamente.

5.1.- Caracterización e inicio de la pubertad

El proceso de la pubertad esta tipificado en etapas del desarrollo por Tanner, siendo el inicio variable y dependiente de factores geográficos y socioeconómicos. Presenta por tanto dimorfismo sexual. En la población europea:

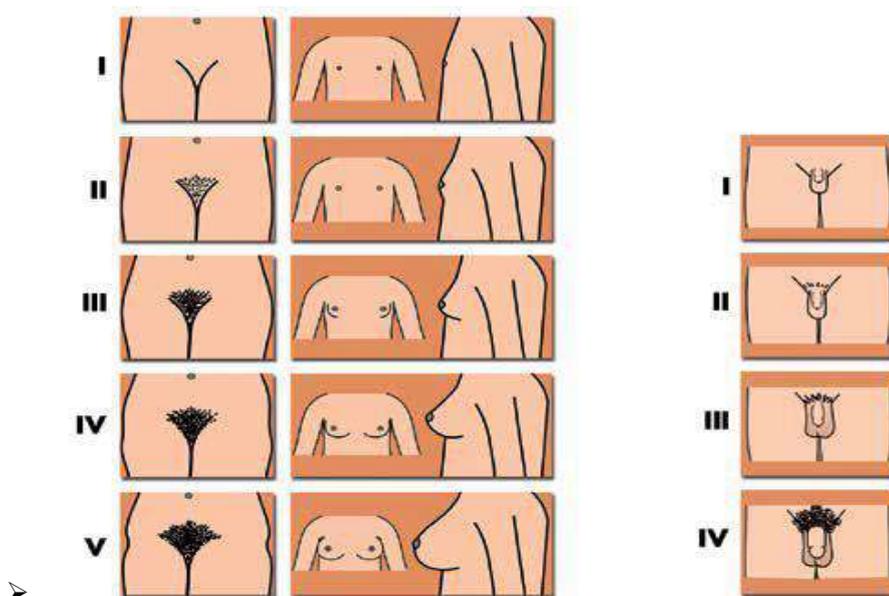
- Las niñas inician la pubertad entre los 9 y los 11 años, ocupa un espacio temporal de 3-4 años y finaliza poco después de cumplir 15 años.
- En los niños comienza entre los 12-14 años.

5.2.- Control genético y endocrino del desarrollo en la pubertad

El inicio de la pubertad es poligenético y requiere de los siguientes 2 neuropéptidos: Kisspeptina (KISS1, brazo largo del cromosoma 1) y Neurokinina B (NKB, TAC3, cromosoma 12). Mutaciones que afecten la funcionalidad de estos genes (o sus receptores) generan trastornos en la maduración sexual y la fertilidad. Los núcleos arcuato y anteroventral periventricular del hipotálamo co-expresan kisspeptina y NKB. La NKB estimula la producción de pulsos de KISS1 que a su vez estimula la producción de GnRH (gonadotropina). Esta induce la liberación de LH (hormona luteinizante o luteotropina) y de FSH (estimulante del folículo o foliculotropina) en la adenohipófisis, estimulando así la producción de hormonas gonadales (inicio del funcionamiento del eje HHG).

A su vez el núcleo arcuato expresa RA y RE (receptores androgénicos y estrógenos) que frenan la producción de KISS1 (feedback negativo). La GnRH se secreta en pulsos nocturnos y promueve la secreción de LH y FSH que estimulan testículos y ovarios para producir testosterona o estradiol, induciendo el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y los cambios corporales asociados a la pubertad: los estrógenos y andrógenos estimulan GH (hormona de crecimiento) y IGF1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1) vía RE alfa y beta. El estrógeno además controla en ambos sexos la fusión de la epífisis de los huesos (crecimiento).

- **En chicas:** el incremento de GH aparece en Tanner II, alcanza su techo en Tanner II-IV y la máxima producción de IGF1 ocurre a los 14.5 años.
- **En chicos:** el incremento de GH se da en tanner IV, y la máxima producción de IGF1 hacia los 15.5 años.

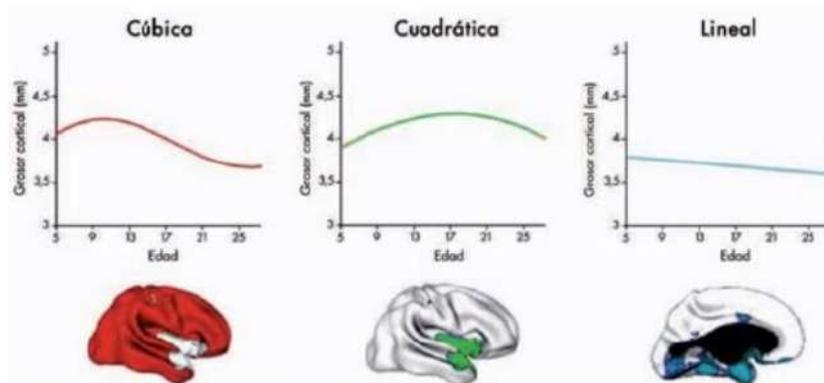


Etapas del desarrollo de Tanner para la mujer y el hombre. **Etapas en las niñas:** Tanner I o prepuberal: pecho infantil con mamas sin tejido glandular. No hay vello púbico. 10 años o menor. Tanner II: Botón mamario con algo de tejido glandular que lo circunda. Vello púbico fino y liso. Ligera pigmentación en los labios mayores; 10.5 años. Tanner III: La mama se extiende más allá de la areola y comienza a elevarse. Vello púbico más grueso y rizado que comienza a extenderse; 11 años. Tanner IV: La mama aumenta de tamaño y sigue elevándose, la areola y el pezón se elevan sobre la mama formando un montículo. Vello púbico rizado adulto pero sin alcanzar los muslos; 12 años. Tanner V: Mama de tamaño adulto, la areola ya no está sobreelevada, pezón prominente. El vello púbico se extiende a la zona medial de los muslos; 13-15 años. **Etapas en los niños:** Tanner I (prepuberal): Testículos con un volumen de 1.5 ml y pene infantil; 10 años o menor. Tanner II: Aumenta el tamaño del escroto y los testículos (volumen: 1.6-6 ml), ligera pigmentación en la base del pene, la piel del escroto se arruga y enrojece. Pene infantil. Escaso vello púbico en la base del pene; 10-11.5 años. Tanner III: Los testículos aumentan de tamaño (6-12 ml) así como el escroto, el pene engrosa y alarga (6 cm). El vello sobre el pubis que es grueso y rizado comienza a extenderse, 11.5-13 años. Tanner IV: Los testículos continúan aumentando (12-20 ml) y el escroto agranda y oscurece; además, el pene ensancha y alarga (10 cm) y el glande se diferencia; 12.5-14 años. Tanner V: Testículos (20 ml), pene (15 cm) y escroto adultos. Vello adulto que se extiende a la zona medial de los muslos; 14 años o mayor. En la escala de Tanner no se describe el desarrollo del testículo que se ha añadido en las figuras

5.3.- Cambios cerebrales durante la adolescencia

El cortex cerebral, responsable de las funciones conductuales complejas y que supone el 80% de toda la sustancia gris del cerebro, sufre diferentes trayectorias de desarrollo entre los 5 y los 30 años, dependiendo de la región:

- **Cúbica:** incremento, decremento y estabilización. Mayor parte de la isocorteza frontal, temporal parietal y occipital. Inicio.
- **Cuadrática:** incremento seguido de decremento. Insula y corteza del cíngulo (estructuras límbicas). Pubertad avanzada.
- **Lineal:** decremento. Corteza piriforme y medial temporal.



La presencia de RA y RE, así como enzimas aromatasas y reductasas, hace que el cerebro no sea ajeno a los cambios pubertales. Por ejemplo, el adelgazamiento de la corteza depende de la eficacia de RA. El dimorfismo también está presente en las trayectorias de desarrollo de la corteza, siguiendo un patrón h>m.

A partir de modelos animales podemos suponer una segunda ola de sinaptogénesis y arborización dendrítica seguida de una fase de poda neural durante la pubertad para constituir la circuitría cerebral adulta.

6.- CONTROL NEUROHORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA HEMBRA

A excepción de primates y humanos, en los mamíferos es la hembra la que determina cuando hay copula, restringiendo la receptividad al celo (estro). Las hormonas (prenatales y

postnatales) intervienen en la expresión de la conducta sexual tanto de manera directa (actuando sobre los circuitos neurales) como de manera indirecta (actuando sobre sistemas sensoriales y motores relacionados con la activación, motivación, emoción y aprendizaje).

6.1.- La hembra muestra el reflejo de lordosis poco después de nacer

En ratas, ambos, macho y hembra, presentan el reflejo de lordosis (respuesta receptiva) y el movimiento de las orejas (proceptivas), a los 6 días de edad, inyectando BE (benzoato de estradiol), se intensifican esos movimientos. A los 15 días de edad, administrando dosis fisiológicas de estradiol y progesterona, solo la hembra muestra dichos movimientos. Por tanto, en el macho desaparecen con la desfeminización de las estructuras relacionadas con la conducta femenina. El reflejo de lordosis queda inhibido de forma permanente en el macho y en la hembra, aunque esta periódicamente lo desinhibe durante el estro.

6.2.- Control hormonal de la conducta sexual de la hembra

6.2.1.- Activación hormonal de la conducta sexual de la hembra

Estudios en roedores

La regularidad de los ciclos estrales en la hembra se debe a la secuencia en la producción de hormonas gonadales. El incremento de estradiol en los días de estro lleva a un incremento brusco de progesterona y un disparo de LH en el día de proestro. La Lh es necesaria para la ovulación y la secuencia estradiol-incremento de progesterona induce la receptividad. Este ciclo dura 5 días. Por tanto, la conducta reproductora de la hembra depende de los niveles de estradiol y de progesterona, siendo la función de esta última en el hipotálamo ventromedial crítica en el proceso neuroendocrino. Ambas hormonas actúan directamente sobre células del hipotálamo.

El estradiol y la progesterona activan la conducta sexual desinhibiendo la lordosis. La importancia del estradiol en la conducta sexual se ha comprobado también en especies de órdenes muy diferentes.

Estudios en primates

La conducta sexual en primates y humanos no requiere una sincronización con la fertilidad, pues la motivación sexual es independiente del estado hormonal y la conducta sexual, permitiendo la participación de variables sociales. Aun así se observa la activación hormonal.

Los macacos son animales estacionales que suprimen el funcionamiento del eje HHG durante primavera y verano. En épocas de ciclicidad, alrededor de la ovulación, la hembra presenta cambios en su región genital (tumefacción y secreción vaginales) y expresa conductas proceptivas y receptivas, siendo mayores en las hembras de mayor rango social.

Los niveles de estradiol son más altos antes de la ovulación, coincidiendo con el aumento de la motivación de la hembra, por lo que el estradiol es crítico en la conducta sexual.

La ovariectomía da lugar a una disminución, pero no desaparición como en las ratas, de las conductas de aproximación, sollicitación y contacto social. También influye la experiencia y la buena ejecución sexual y la jerarquía social.

La administración de estradiol a todas las hembras de un grupo de macacos produce un incremento de la motivación sexual en las hembras de alto rango que coincide con las dosis administradas, mientras que no ejerce ningún efecto en las hembras subordinadas.

Estudios en la especie humana

Las hormonas gonadales (estradiol, progesterona y testosterona) modulan la motivación sexual en la mujer, de manera que su disminución o cese de producción (menopausia, ovariectomía bilateral) cursa con una disminución importante del deseo sexual.

Para estudiar el alcance de esa función moduladora de las hormonas es importante saber que conductas se miden y cuando hay que tomar muestras de las hormonas durante el ciclo menstrual.

En las primeras investigaciones se definía la motivación en función de la frecuencia de relaciones sexuales, sin embargo las relaciones sexuales están influenciadas por otras variables:

- Motivación sexual del varón.
- Convenciones culturales y tabúes
- Sortear la concepción
- Organizar a la sociedad
- Utilización de medios anticonceptivos (orales y mecánicos)

Si se mide la motivación por deseo sexual se aprecia una asociación a las fluctuaciones hormonales durante el ciclo, observando un pico de deseo a mitad del ciclo menstrual. En cuanto a la conducta, a mitad del ciclo decrece la actividad sexual en mujeres que no usan anticonceptivos, mientras que aumenta en las que si los usan.

Otro aspecto técnico es como y cuando medir las hormonas: lo conveniente es medirlas diariamente durante todo el ciclo. Así se comprobó que un incremento del estradiol a mitad del ciclo coincide con el mayor deseo sexual. Recientemente se comprobó que el interés sexual de la mujer correlaciona positivamente con los niveles de estradiol y negativamente con la progesterona, no encontrando correlación con la testosterona (Roney y Simons,2013)

6.2.2.- Función organizadora de las hormonas durante la gestación y la época perinatal

Estudios con roedores

La diferenciación sexual del cerebro de la hembra se produce durante la gestación, y una interferencia de la testosterona provoca una masculinización del cerebro y de la conducta. Gladue y Clemens, 1982, en su experimento inyectaron a madres gestantes FU (flutamida, un bloqueador de RA) o el vehículo para disolver el anti andrógeno (aceite) durante los últimos días de gestación y el día del nacimiento. PT (propionato de testosterona) o aceite. Posteriormente se ovariectomizó a las hembras adultas y se les administró estradiol y progesterona.

- Las hembras tratadas con FU prenatal y aceite postnatal (evitar los andrógenos perinatalmente) mostraban mayor respuesta de lordosis.
- Las hembras tratadas con vehículo antes de nacer y PY al nacer presentaban un fuerte deterioro en la expresión de la lordosis.

La conducta femenina se diferencia perinatalmente y los andrógenos perinatales impiden esa diferenciación. La ausencia de testosterona permite la diferenciación femenina.

Estudios con primates

Las hembras androgenizadas prenatalmente presentan genitales masculinizados lo que dificulta estudiar su respuesta receptiva. Se comprobó que, con la administración de testosterona, las hembras macaco androgenizadas durante la gestación mostraban mas conducta de monte en la edad adulta que las hembras adultas castradas. La conducta de monta se organizaba en hembras androgenizadas durante la gestación y se activaba en la edad adulta. La receptividad es difícil de interpretar porque los machos las montan menos.

La aromatización de los andrógenos no es critica para la masculinización en macacos durante la gestación.

Estudios en la especie humana

En relación con la función activadora de las hormonas, la mujer sigue el patrón de todos los mamíferos, por lo que se supone que la organización del cerebro y la conducta también sigue los mecanismos básicos. La ausencia de testosterona es esencial para la feminización.

6.3.- Control neural de la conducta sexual de la hembra

Mientras que en la rata se conoce con detalle las estructuras responsables de la inhibición y desinhibición del reflejo de lordosis (expresión de receptividad) en primates y humanos el conocimiento dista de ser completo.

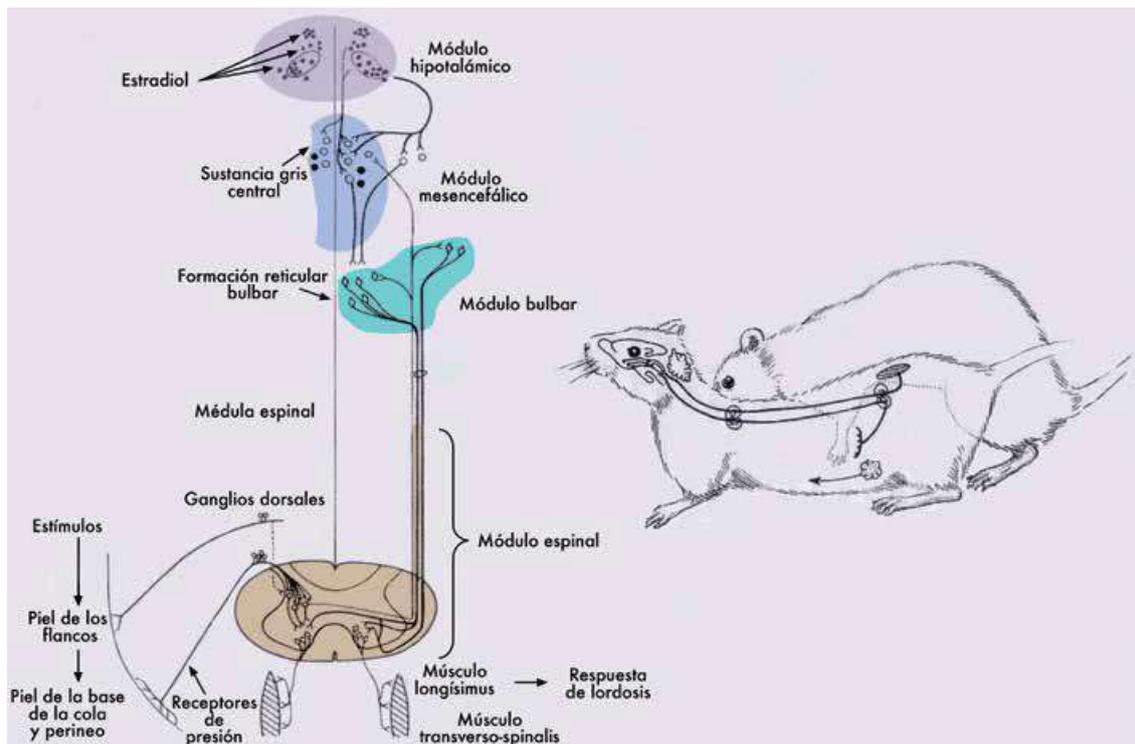
6.3.1.- Control neural de lordosis en la rata

La lordosis es muestra de receptividad de la hembra al macho y es la conducta consumatoria central de esta especie. La lordosis es un reflejo somatosensorial que depende de los niveles de estradiol, con un control supraespinal organizado en módulos de forma jerárquica, Sin la estimulación del hipotálamo por el estradiol no se activan los núcleos del tronco del encéfalo que facilitan el reflejo a nivel medular.

Modelo modular

El input sensorial que desencadena el reflejo lo produce el macho estimulando los Mecano receptores cutáneos al montar la hembra, que presenta un campo sensorial receptor muy amplio. la denervación sensorial impide ese reflejo. Los segmentos medulares implicados son los lumbares (L) 1, 2, 5 y 6 y el sacro (S) Que transmiten for fibras AB (ganglios dorsales L2, L5-S1) Y el nervio pudendo cuya extensión sensorial depende de las hormonas del ovario.

La información que alcanza los ganglios dorsales estimula, a través de interneuronas, Las motoneuronas correspondientes al longuissimus iliocostales y el transverso espinalis. Las interneurona también reciben información descendente por las vías vestibulo espinal y el retículo espinal, y a su vez la información sensorial asciende a niveles superiores del SNC.



Módulo bulbar pontino

La lordosis requiere de unas vías ascendentes y descendentes y núcleos del tronco del encéfalo. Esos núcleos a nivel bulbar-pontino son dos: NVL (núcleo vestibular lateral) y el NGC (Núcleo gigantocelular), que reciben información sensorial a través de las haces espinovestibulares y espinoreticulares y envían a su vez proyecciones a las motoneuronas. las lecciones de estos núcleos impiden la lordosis en ratas en estro.

Modelo mesencefálico

su función es facilitar la lordosis mediante neuronas localizadas en regiones dorsal y lateral de la SGC (sustancia gris central) y en la región dorsal de la formación reticular del mesencéfalo. La SGC Recibe información masiva del núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH)(más alto control jerárquico) y envía información descendente al NGC y a la formación reticular pontina.

Modelo hipotalámico

El VMH facilita la lordosis incrementando la excitabilidad de las neuronas retículo espinales inhibiendo la sensación dolorosa de la monta en las neuronas del módulo mesencefálico. Presentan receptores para el estradiol que induce la formación de receptores para la progesterona.

Módulo prosencefálico

La importancia de los estímulos olfativos se aprecia en la estructura del sistema vomeronasal (SV), a quién pertenece el VMH, origen de la respuesta de lordosis. Este núcleo integra estimulación olfatoria y somatosensorial. esta última también llega a otros núcleos del SV: APM (área preóptica medial), NEST (núcleo de la estría terminal) y la AMG(amígdala), que a su vez tienen conexiones recíprocas con el VMH. en cuanto a la estimulación olfativa, hay núcleos facilitadores de la lordosis (OV, órgano vomeronasal y sus proyecciones en el BOA, bulbo olfativo accesorio, que transmite la información olfativa a la amígdala y al núcleo de la

estría terminal, y otro que la inhiben: el APM (Área preóptica medial). estructura fuera del SV clásico que inhibe la lordosis es el SL (septum lateral, sistema límbico). Así pues, el VMH está controlado (facilitando o inhibiendo) por diversos núcleos e integra los estímulos olfativos y emocionales junto a los somáticos para controlar la receptividad sexual.

La expresión de la lordosis en el macho

El macho adulto presenta las estructuras cerebrales necesarias para expresar la lordosis, pero se encuentra en mi vida desde la infancia de forma permanente. La lesión de los núcleos inhibidores (APM o SL), la exposición prenatal al alcohol o el estrés maternal pueden desmasculinizar/feminizar esta conducta en el macho. Los núcleos del SV y el SL son sexualmente dimorfos con un patrón $m > h$ como por lo que sea sugerido que el número extra de neuronas tiene una función inhibitoria permanente. Todos los experimentos examinados hasta el momento indican que los mamíferos son potencialmente bisexuales y que el deforme mismo en redes cerebrales pudiera ser el mecanismo que determina la conducta sexual específica de cada caso.

7.- CONTROL NEUROHORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DEL MACHO

7.1.- Mecanismos Básicos de la erección y la eyaculación

Las estructuras eréctiles del pene son:

- **Dos cuerpos cavernosos:** senos vasculares con trabéculas que reciben sangre de la arteria cavernosa y la drenan a través de la vena cavernosa. Están rodeados por la túnica albugínea que permite el endurecimiento. En su parte proximal se cierra formando la crura que se fija al isquion mediante el músculo isquiopúbico.
- **El cuerpo esponjoso:** rodea la uretra proporcionando amortiguación durante la expulsión del semen. proximalmente está rodeado por los músculos bulboesponjosos.

La relajación de la musculatura lisa de las arterias de estos cuerpos facilita la entrada de sangre, junto a un cierre del vaciado venoso, para aumentar la presión y alargar el pene. La túnica albugínea limita la expansión permitiendo el endurecimiento. La contracción muscular aumenta la rigidez. En la detumescencia el proceso se invierte.

La erección se da gracias a la coordinación de los simpático y parasimpático y al funcionamiento del sistema somatosensorial y las estructuras perineales:

- **El sistema parasimpático:** facilita la erección a través de los nervios pélvicos.
- **El sistema simpático:** inhibe la erección mediante los nervios hipogástricos.
- **El nervio pudendo:** es un nervio mixto que se origina en el núcleo Onuf (médula sacra) cómo llevar fibras motoras a los músculos bulbo e isquiocavernoso y sensoriales.
- **El grupo celular a nivel medular** (lumbar y sacra) llamado **generador de la eyaculación** coordina estos 3 sistemas para inducir las dos fases :
 - **La emisión:** respuesta de secreción de fluido seminal y motoras para desplazarlo. la secreción está controlada por el sistema parasimpático, mientras que el desplazamiento lo está por el sistema simpático a través del cierre de esfínter de la vejiga y contracción de las vesículas seminales, próstata y conductos deferentes.
 - **La expulsión:** contracción rítmica de la musculatura lisa de la uretra y la estriada perineal (importante función del músculo bulboesponjoso). Se inicia por la estimulación de los receptores sensoriales del glande, información que

viaja a la médula por medio del nervio dorsal del pene y el nervio pudendo. El nervio hipogástrico lleva información al sistema simpático. La expulsión se inicia por fibras motoras del nervio pudendo.

7.2.- Control hormonal de la conducta sexual del macho

Al inicio de la pubertad los testículos incrementan su producción de testosterona De la cual depende la conducta sexual. El patrón de secreción de esta hormona, aunque se considera tónico, tiene una naturaleza pulsátil (cada 90 minutos) y sigue un ritmo circadiano (sube al inicio del sueño coma siendo máximo al despertar y mínimo al caer el día).

La disminución de testosterona conlleva una declinación de la conducta sexual que sigue un patrón de pérdida del reflejo de eyaculación, seguido de pérdida de la erección y finalmente la capacidad de montar a la hembra. La recuperación tras administrar testosterona sigue el orden inverso.

Para comprender la fisiología de esta conducta hay que considerar también la respuesta de los genitales internos de la hembra al mismo tiempo.

Una de las funciones de la testosterona es aumentar el número de penetraciones durante la cópula para así incrementar la cantidad de esperma que se inyectará en el conducto del cérvix de la hembra. El transporte se debe a las contracciones del útero que depende de la estimulación del cérvix (en ratas). en la especie humana no está claro si la estimulación vaginal o cervical es importante para el transporte (liberación de oxitocina = contracciones uterinas).

La Testosterona, principal hormona secretada por los testículos, se metaboliza en los tejidos blancos a estradiol (enzima P450 aromatas) o DHT (enzima 5a-Reductasa) que se unen a sus respectivos receptores. En la rata el estradiol mantiene y restaura las conductas y reflejos de la cópula. En los macacos la concentración de estradiol correlaciona con la capacidad de eyaculación, pero no lo hace la testosterona o la DHT, mientras que la motivación sexual en primates está ligada a los andrógenos.

El reflejo de elección está regulado por los andrógenos a nivel central y periférico, aunque también depende de factores psicológicos. la supresión de los andrógenos conduce a una disfunción eréctil (cambios fibróticos por disminución de las erecciones, eyaculaciones y orgasmos),Siendo el nivel de testosterona necesario para la función eréctil y el deseo sexual un 60%-70% En adultos jóvenes (A más edad más necesidad)

7.3.- Control neural de la conducta sexual del macho

El SV está implicado en la conducta sexual y media la acción de las feromonas. El macho localiza a la hembra captando feromonas de bajo peso molecular mediante la mucosa olfativa, procesando esta información en el bolsillo principal. Al aproximarse y olisquear los genitales capta feromonas de alto peso molecular a través del órgano vomeronasal, llevando esta información a través del nervio vomeronasal al BOA.

Mientras que en roedores esta información es esencial para la conducta sexual del macho, en otras órdenes y especies no tiene tanto efecto. además de la comunicación olfativa, las ratas producen ultrasonidos antes y durante la cópula de 50 kHz (activación sexual) dependientes de hormonas coma y una vocalización más específica de 22 kHz durante el período refractario.

También es importante la estimulación somatosensorial: los mecanos receptores del pene captan la estimulación táctil y la vibración y la transmisión mediante el nervio dorsal del pene

estimulando la activación sexual. la capacidad de respuesta a esta información es mayor durante la erección y disminuye con la edad. El BOA transmite la información al NEST y a la AMG medial (estructuras del sistema límbico) que a su vez manda la información al APM que cumple con su función integradora de la conducta sexual del macho.

La amígdala presenta dos regiones relacionadas con la cópula:

- **región Basolateral:** lleva aspectos motivacionales y de aprendizaje.
- **región medial y cortico medial:** relacionada con la ejecución de la cópula. Una lesión en estas áreas implicaría una disminución de la eficacia de la cópula por aumentar el número de montas, la latencia de eyaculación, las penetraciones previas a la eyaculación, los intervalos entre penetraciones y disminuye el número de eyaculación es posibles antes de estar exhausto. La amígdala medial estimula las neuronas dopaminérgica del APM.

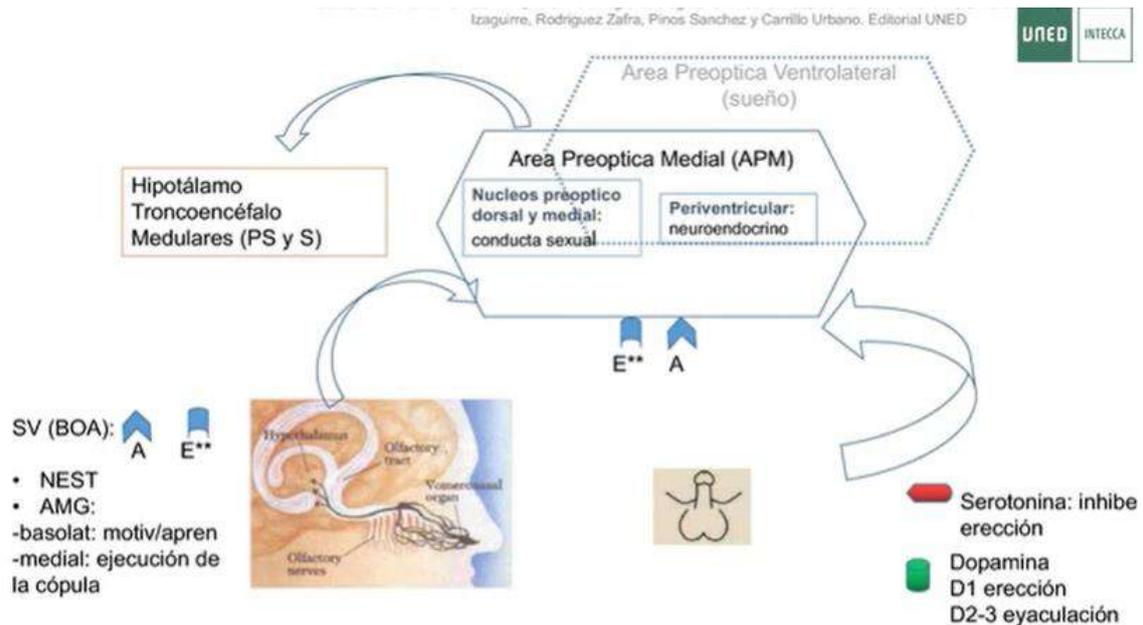
El NEST, Pertenece al SV, recibe proyecciones del BOA y la amígdala medial y realiza las conexiones eferentes hacia el APM a través de la estría terminal. Recibe información olfativa y sensorial y cuenta con abundantes receptores para andrógenos y estrógenos.

En el APM sí integra toda la información necesaria para el apareamiento del macho. esta estructura recibe información olfativa y de los genitales, además de otras modalidades sensoriales, aunque de manera indirecta y envía proyecciones al hipotálamo, los núcleos del tronco del encéfalo y las regiones medulares que coordinan las respuestas simpáticas, parasimpáticas y motoras de la erección Y de la eyaculación. Sus dos regiones presentan funciones diferentes: la región periventricular: función neuroendocrina y los núcleos preóptica medial y preóptica posterior dorsal: conducta sexual.

Se ha comprobado que el APM es esencial para la ejecución de la cópula que participa en el control de la motivación sexual del macho y que los déficits que se observan tras una lesión del APM se deben a esa misma afectación y no a efectos sobre otras estructuras. la función del APM depende de factores hormonales, existiendo en esta estructura muchos receptores andrógenos y estrógenos, aunque se ha comprobado que es más bien crítico para la acción del estradiol (aromatizado a partir de la testosterona). El aspecto hormonal también afecta al sistema de los neurotransmisores:

- **Dopamina:** las neuronas dopaminérgicas que se encuentran alrededor del tercer ventrículo envían axones al APM y las funciones según los receptores son: D1 en erección, D2 y D3 En eyaculación.
- **Serotonina (5-HT):** acción inhibitoria del apareamiento del macho, retrasa la eyaculación, fundamento para el tratamiento de la eyaculación precoz EP.

Fuera del APM, la dopamina participa en la motivación sexual: el tracto mesocorticolímbico originado en el tegmento mesencefálico (vía dopaminérgica) proyecta sobre el núcleo accumbens y la corteza frontal y conduce las conductas motivadas. En el momento de detectar a una hembra en esto se libera dopamina en el núcleo accumbens. El tracto dopaminérgico nigroestriado solo se activa durante el apareamiento.



7.4.- El periodo Refractorio post eyaculación del macho

Tras la eyaculación en la mayoría de las especies, el macho entra en un periodo refractorio post eyaculación (PRPE), donde la erección y la eyaculación están inhibidas (intervalo post eyaculación (IPE) en otras especies). Durante el PRPE los hombres sufren una variación de la sensibilidad genital y una disminución del deseo (no se sabe si por un efecto central o secundario a no poder tener una erección). Se trata de otro dimorfismo sexual, pues la mujer tiene potencialmente la posibilidad de experimentar orgasmos múltiples. Además, en la mujer el orgasmo no está ligado a la reproducción como en el hombre.

Supuestamente el nervio dorsal del pene (somatosensorial) está implicado en el PRPE pues genera un estado de hipo excitabilidad e hipo sensibilidad. como mecanismos centrales se ha estudiado la prolactina y la serotonina:

- **Serotonina 5-HT:** las neuronas del núcleo para gigante celular nPGC medio en la inhibición de los reflejos medulares. sus neuronas serotoninérgicas proyectan a las interneurona y a las motoneuronas del nervio pudiendo inhibiendo los reflejos de erección y eyaculación, contribuyendo al PRPE.

- **Prolactina:** se relacionan cantidades elevadas de prolactina en suero y las disfunciones sexuales. tras un orgasmo, tanto en mujeres como en hombres aumentan los niveles de prolactina, sin embargo, si hay excitación sexual sin orgasmo no varían los niveles. La disminución brusca de prolactina, lo contrario, se relaciona con una mejora de la función sexual (hombre multi orgásmico que no presentaba respuesta de prolactina).

En la mujer la hiperprolactinemia crónica También se relaciona con disminución del deseo, la activación sexual, el fluido vaginal, el orgasmo y la satisfacción sexual. Además, se observa en ellas un aumento del flujo sanguíneo en la hipófisis, y se asocia al aumento de prolactina a la calidad del orgasmo y la satisfacción sexual. a pesar de ser el incremento de aproximadamente un 300 % no se produce un periodo refractorio en la mujer. otro dimorfismo sexual.

8.- LA ACTIVACION CEREBRAL DURANTE LA EXCITACIÓN SEXUAL Y EL ORGASMO

Inicialmente se propuso un modelo lineal de la respuesta sexual, actualmente se acepta un modelo circular donde se conceptualiza la respuesta sexual como un proceso de motivación / incentivo que abarca fases de respuestas fisiológicas y experiencias subjetivas.

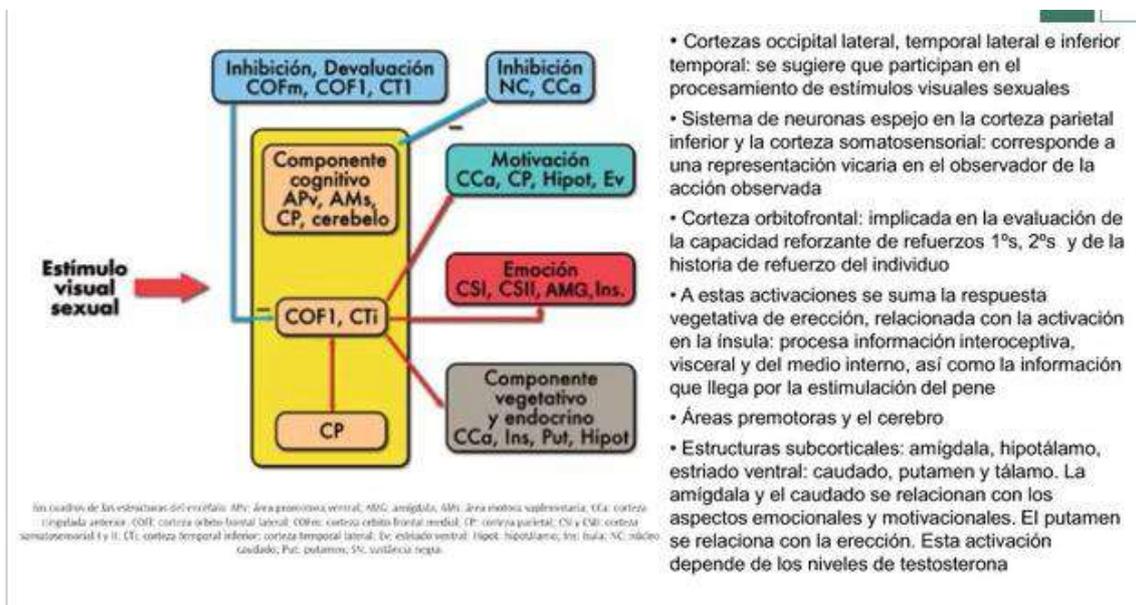
las técnicas de neuro imagen permiten abordar el cerebro como un todo, pudiendo así entender la motivación sexual y la conducta reproductora humana en relación con el procesamiento de los incentivos sexuales como reforzadores primarios , respetando siempre el dimorfismo sexual.

la estrategia más común consiste en presentar estímulos (VI) y comprobar la respuesta cerebral (VD), siendo mayoritariamente estímulos de tipo visual erótico (EVE) olfativos a táctiles. La respuesta se ha observado mediante técnicas de resonancia magnética funcional (RMf) (resolución espacial de 1-3 mm y temporal de 2-3 segundos) y ocasionalmente por medio de tomografía por emisión de positrones (PET) (resolución espacial de 2mm y temporal de 1 min). los estudios utilizan un único tipo de estímulo, pero hay que tener en cuenta que la estimulación sexual implica todas las modalidades sensoriales. tampoco hay estudios de conectividad funcional de las áreas activadas por lo que son especulaciones. El desconocimiento de la importancia que tiene el dimorfismo sexual ha llevado a que haya más trabajo sobre hombres que sobre mujeres.

8.1.- La Activación sexual en el hombre y la mujer

8.1.1.- La activación sexual en el hombre

la respuesta de activación sexual ante un EVE es una respuesta subjetiva que incluye placer, percepción de la erección, evaluación de la capacidad de atracción de lo observado, deseo de realizar la acción que se observa, representaciones de imágenes sexuales de la persona deseada y deseo de acción. algunas se corresponden al placer percibido y otras al imaginado.



8.1.2.- La Activación sexual en la mujer

ante un EVE se activan las mismas regiones en las mujeres que en los hombres, sin embargo, alrededor del ciclo menstrual se observan cambios en la fase periovulatoria: se encuentra una activación importante en la corteza cingulada derecha, Y en el hemisferio derecho en la corteza orbitofrontal y la ínsula. Esta activación no se da durante la menstruación. en

comparación con los hombres estos muestran más activación en ciertas regiones. sin embargo ante otra modalidad de estimulación, las mujeres muestran mayor activación que los hombres (estimulación tácti).

8.2.- Regiones cerebrales relacionadas con el orgasmo

el orgasmo es la culminación de la activación sexual (reforzante en sí mismo) y supone una motivación primaria para buscar la relación sexual. en el hombre el orgasmo se produce durante la eyaculación y supone la activación y desactivación de determinadas regiones.

- disminución del FSCr (flujo sanguíneo cerebral regional) en toda la corteza a excepción de la corteza prefrontal derecha.
- desactivación de la amígdala y de la corteza prefrontal.
- un aumento del FSCr en la amígdala durante 3 minutos después de la eyaculación (posible relación con él PRPE).

A diferencia del hombre la mujer no necesita el orgasmo para la reproducción y puede adoptar diversas formas en función de la estimulación que requiere: genital (clítoris, vagina, ambos al tiempo) y extragenital. correlaciona con:

- Disminución del FSCr en corteza orbitofrontal lateral izquierda, giro fusiforme y polo anterior del lóbulo temporal.
- Activación del cerebelo (contracciones musculares).
- Activación de regiones del puente. al fallar en el experimentar orgasmo, o al imitarlo, se observa una activación en la región dorsolateral. la experiencia del orgasmo implica la activación de la región ventrolateral.

En las mujeres el nervio vago juega un importante papel pues recoge la sensibilidad de la vagina y el cérvix, lo cual supone una vía para la recuperación de la funcionalidad sexual después de una lesión medular torácica.

El dimorfismo sexual se halla en la edad de la ocurrencia del orgasmo (las mujeres la experiencia del orgasmo se establece paulatinamente mientras que en los hombres hay una transición rápida de no experimentar orgasmos a experimentarlos) Y en la activación cerebral (mujeres más activación en ínsula, hombres en mesencéfalo, sustancia periacueductal y giro lingual).

9.- IDENTIDAD DE GENERO Y ORIENTACION SEXUAL

Desde un punto de vista reproductivo, la identidad de género y la orientación sexual son esenciales para mantener la especie de forma natural. Aún no está definido cómo se conforma la identidad de género y la orientación sexual:

- Constructivismo social: determinado por variables sociales.
- Biologicismo: determinado por factores genéticos y hormonales.

Hay una gran variedad: incongruencia de género, atracción sexual al mismo sexo , al sexo contrario, a ambos sexos o se carece de atracción por completo. para que una teoría que explique cualquier identidad de género o una orientación sexual sea aceptada tiene que ser unitaria, tiene que explicar la base cerebral que soporta la identidad de género y la orientación sexual a través de un mismo mecanismo para todas las variantes.

9.1.- Identidad de género

el sexo se determina según los cromosomas y los órganos reproductores, pero el género se corresponde con la autorepresentación, con cómo se relaciona una persona en la sociedad de acuerdo con la autorepresentación de su sexo. hay evidencia de la implicación de variables genéticas hormonales y cerebrales en el desarrollo de la identidad de género. la investigación se basa en la comparación de personas transexuales con las que no lo son. en las personas transexuales hay una incongruencia entre su sexo biológico y el sentimiento de pertenecer al otro sexo. comienza en la niñez y origina un malestar denominado disforia de género. El tratamiento consiste en administrar hormonas gonadales del otro sexo (tratamiento hormonal cruzado):

- HT: hombre transexual, mujer biológica que se siente hombre se le administra testosterona.

- MT: Mujer transexual, hombre biológico que se siente mujer, Se le administra estrógenos.

Además se puede realizar cirugía genital y estética.

Variables genéticas

que en gemelos homocigóticos de HT y MT hubiera concordancia, pero no en los gemelos dicigóticos sugirió ciertas variables genéticas en HT y MT. en estudios familiares se calculó la heredabilidad de transexualidad entre hermanos no gemelos y se encontró una probabilidad D 4.48 veces que otro hermano también sea transexual para las MT, de 3.8 para los HT. sin embargo, los estudios familiares no pueden descartar elementos del ambiente que pudieran actuar en formación de la identidad de género.

Los RA y RE juegan una función importante en la diferenciación sexual del cerebro y hay distintos polimorfismos genéticos para ellos y la Enzima aromatasa en sangre periférica de HT y MT, pudiendo explicar la formación de la identidad de género en nuestra especie.

Esos polimorfismos no deben afectar a la diferenciación de gonodas, sistema reproductor interno y genitales externos, limitándose a una diferenciación cerebral diferente en regiones sexualmente dimorfas. es decir una modificación de la expresión del dimorfismo sexual única y exclusivamente en el cerebro de las personas transexuales.

Variables hormonales

Son difíciles de aislar pues en los TDS no se puede descartar la influencia de variables de crianza para explicar la transexualidad. En el SIAC varones XY, con falta de acción de la testosterona, se desarrollan como mujeres y son socializadas como tales. En la HAC un pequeño número de mujeres presentan disforia de género por una exposición andrógenos.

Fenotipos cerebrales asociados a la identidad de género: se supone que cada variante con respecto a la identidad tenga un sustrato cerebral específico por lo que se ha empleado dos estrategias estudios neurológicos post mortem y estudios in vivo con técnicas de neuro imagen:

Estudios post mortem

Realizados en el laboratorio de Swaab del Instituto holandés de Neurociencia, se han comparado cerebros de MT con hombres y mujeres controles, hallando dimorfismo sexual con patrón m>h en los NHS1 y NHA3 (núcleos intersticiales del hipotálamo anterior) y NEST (región central del NEST), a la vez que el patrón h>m en el núcleo infundíbular. En otros núcleos bien cefálicos no encontraron dimorfismo sexual.

Hallaron que el cerebro de las MT Estaba feminizado, relacionando así por primera vez la identidad de género y la transexualidad con modificaciones cerebrales. sin embargo este tipo de estudios presenta problemas técnicos pues los sujetos han sido tratados hormonalmente pudiendo provocar estas modificaciones cerebrales. en el caso del núcleo infundibular, que con el tratamiento hormonal debería encontrarse disminuido, en MT está incrementado el volumen y el número de neuronas , lo cual apunta a una relación entre feminización cerebral e identidad de género.

Estudios de neuroimagen

A diferencia de los estudios post mortem, permiten estudiar a los individuos antes de iniciar el tratamiento hormonal cruzado y permiten analizar sistemas neurales complejos.

- en cuanto a la morfología se ha estudiado el grosor del córtex, el volumen de las estructuras subcorticales y la microestructura de la sustancia blanca de los grandes fascículos cerebrales.
- Las MT tienen un volumen cerebral masculino SG, SB y LCR. sin embargo algunas regiones muestran un grosor cerebral femenino y sus fascículos cerebrales están desmasculinizados. Todo esto en el hemisferio derecho.
- Los HT presentan medidas femeninas en el volumen total del cerebro de SG, SB y LCR, Así como un grosor cortical femenino en la región parietotemporal.

Sin embargo, el volumen del putamen es masculino y los fascículos cerebrales desfeminizados. También ocurren estas diferencias en el hemisferio derecho. En conjunto el cerebro de los HT muestra medidas femeninas, masculinas y desfeminizadas, mientras que las MT muestran medidas masculinas, femeninas y desmasculinizadas, sin llegar a una inversión morfológica completa. Que se den estos cambios en el hemisferio derecho implicando la ínsula y las regiones parietales sugiere que la autopercepción del sexo y de la morfología del propio cuerpo son esenciales para la identidad de género.

9.2.- Orientación Sexual

La orientación sexual (heterosexual homosexual o bisexual) hace referencia a lo que es eróticamente atractivo para un individuo. Kinsey propuso una escala continua siendo la orientación sexual de los hombres bimodal (heterosexual u homosexual) y la de las mujeres no heterosexual más continua y de menor estabilidad temporal (más bisexuales que homosexuales).

en las primeras aproximaciones conductuales se contabilizaban las conductas observables, aunque ahora el enfoque psicológico también incluye la atracción sexual y la fantasía. Un estudio consistente en 3 grandes encuestas sobre orientación sexual en países occidentales mostraron que la frecuencia de la homosexualidad en mujeres era la mitad que en los hombres.

según el constructivismo social la orientación es cambiante y depende de las experiencias emocionales, sociales y culturales. sin embargo, la orientación sexual es una conducta fija, como demuestran los siguientes hechos:

- la ausencia de éxito en las terapias de conversión.
- la continuidad demostrada entre la identidad de género en la niñez y la posterior homosexualidad en edad adulta.
- los estudios genéticos y los apoyados en la hipótesis de la acción hormonal.

Algunos estudios genéticos indican que la homosexualidad masculina pero no la femenina podría estar ligada al cromosoma X aunque no se confirmó este hallazgo. Pero un trabajo que analiza todo el genoma confirmó que Xq28 y la región alrededor del centrómero del cromosoma 8 se relacionan con la orientación sexual del hombre y su desarrollo:

- **Xq28:** codifica la formación de receptores para vasopresina, hormona asociada a las conductas sociales y las de afiliación.
- **Bq11.23:** Se expresa en el sistema límbico y en el hipocampo, asociado a las respuestas emocionales alteradas expresiones faciales.

Aunque los trabajos en mujeres homosexuales son pocos, los estudios de gemelos y indican mayor concordancia entre gemelas monocigóticas, indicando una posible base primariamente genética.

En general los factores hereditarios y ambientales se aproximan a la equivalencia y el desarrollo de la orientación sexual es diferente en hombres y mujeres siendo estas más flexibles en la atracción y conducta sexual.

- La Influencia de las variables hormonales y epigenéticas

Se ha sugerido la confluencia de factores ambientales únicos: exposición prenatal a las hormonas, inmunización maternal progresiva o inestabilidad en el desarrollo cerebral.

- la exposición a la testosterona (andrógenos) dirige la conducta sexual hacia la hembra mientras que la ausencia de testosterona (andrógenos) permite el desarrollo de la atracción sexual hacia el macho. Estos datos provienen los humanos de la clínica de los TDS y de accidentes de ablación de pene. Sin embargo, la mayoría de las personas homosexuales no presentan TDS.

Otros fenómenos que pueden producir una variación en la exposición a los andrógenos prenatales son el estrés maternal (des masculiniza y feminiza la conducta sexual de los machos, debido al incremento de hormonas de la corteza suprarrenal, cortisol, que impide la formación de testosterona en el feto un tiempo limitado) y algunas sustancias como la nicotina (incrementa la conducta Homosexual en las hijas).

- **La hipótesis inmunológica** sugiere que algunas madres sufren una inmunización progresiva a proteínas específicas del feto varón. La madre respondería produciendo anticuerpos que atravesarían la placenta interfiriendo en la diferenciación sexual del cerebro del feto. Esto explicaría el efecto del orden de nacimiento EON, que solo es aplicable a los varones (suelen ser los hermanos menores, el 15 % de la orientación homosexual se podría deber a EON. Esta hipótesis no ha sido verificada en humanos.
- **La hipótesis del desarrollo inestable** se ha propuesto para explicar algunas contradicciones o predicciones que no se cumplen como la del aumento de la preferencia no diestra en las mujeres homosexuales respecto a las heterosexuales y una disminución en los hombres homosexuales respecto a los heterosexuales: predicción que no se cumplen los hombres. esto se explica porque los hombres serían más vulnerables al estrés y a otros factores que influyen en la diferenciación.

Recientemente se ha propuesto una **hipótesis epigenética**: los efectos epigenéticos son las modificaciones químicas del genoma que alteran la actividad o expresión genética sin modificar el ADN. puede ser a través de la metilación (Unión de un grupo metilo a una parte específica del ADN) que lleva a que se reprima la expresión de un gen, o la

acetilación (Unión de un grupo acetilo) que facilita la expresión del gen. algunas de estas marcas podrían pasar de una generación a la siguiente de manera que pueden hacer más o menos sensibles al feto a los andrógenos.

Fenotipos cerebrales asociados con la orientación sexual

Se ha buscado fenotipos cerebrales por medio de estudios histológicos post mortem y de neuro imagen in vivo que también incluyen trabajos funcionales. Los estudios post mortem se han centrado en comparar núcleos del hipotálamo que en hipótesis estarían feminizados en los hombres homosexuales. Pero solo el NHA3 cumple con la predicción, siendo su volumen similar al de las mujeres (los hombres heterosexuales tienen mayor volumen).

Estudios de neuroimagen

Se comparan personas heterosexuales y homosexuales en la activación cerebral inducida por estímulos eróticos o feromonas:

- se comparó a hombres heterosexuales y homosexuales ante visualizaciones de films que mostraban relaciones en parejas H-M, H-H y M-M. Ambos grupos mostraron activación de una serie de regiones comunes y en otras no comunes. Posteriormente tuvieron que decir que escenas eróticas les disgustaban, siendo las interacciones MM molestas para los hombres homosexuales y las HH para los heterosexuales.

Para evitar confundir la activación general con la propiamente erótica, Kagener y col (2011), mostraron imágenes con estímulos sexuales, estímulos negativos y estímulos neutros y vieron que la estimulación erótica activa el tálamo, el hipotálamo, el núcleo acumbes y la corteza occipital, Mientras que la activación general se reflejaba en otras estructuras. No hubo diferencias en las estructuras cerebrales actividades en función de la orientación sexual.

- Las respuestas fisiológicas ante la presencia de feromonas son más sencillas de interpretar. La feromona derivada de la testosterona es la AND (sudor del hombre) y la derivada de estrógeno es la EST (orina de la mujer). en las mujeres AND el área preóptica y el hipotálamo ventromedial, mientras que en los hombres EST activar regiones para mediales y dorsales del hipotálamo. los hombres homosexuales responden como las mujeres y las mujeres homosexuales como los hombres.
- Comparando los volúmenes cerebrales se observó que los hombres heterosexuales y las mujeres homosexuales mostraban asimetría derecha, mientras que los hombres homosexuales y las mujeres heterosexuales no presentaban asimetría. En cuanto al grosor de la corteza cerebral los hombres homosexuales y las mujeres heterosexuales tienen una corteza menos gruesa en áreas visuales que los hombres heterosexuales.

Con todo este conjunto de datos no se puede afirmar que la orientación sexual es neutra al nacer. Durante la vida fetal, por causas genéticas o ambientales puede haber una alteración de los niveles de andrógenos, pudiendo causar androfilia en los hombres (atracción hacia hombres) y ginefilia (atracción hacia mujeres) en mujeres. esta hipótesis no contempla la importancia de la pubertad en el moldeamiento final de la orientación sexual punto además se ha podido constatar que el dimorfismo sexual es la consecuencia de un programa de diferenciación del cerebro en el que caben diversos grados variantes, no siendo necesario los rasgos femeninos o masculinos en hombres homosexuales o mujeres homosexuales respectivamente.

Modelos animales de la orientación sexual

se admite que hay especies donde miembros del mismo sexo muestran conductas de cortejo monte y contacto genital. En una revisión de Vassey 2002, solo se describen unas pocas especies de mamíferos con preferencias sexuales hacia miembros del mismo sexo.

Este investigador propone unos criterios para reconocer individuos con preferencias homosexuales:

- un test en el que el individuo escoge entre macho y hembra presentado simultánea y sexualmente proceptivos.
- interacción sexual una vez escogida la pareja
- que la conducta desplegada sea realmente sexual

Los datos que aportan los trabajos publicados sobre la existencia de atracción sexual son anecdóticos pero la predicción sigue siendo que aquellos individuos que hayan sido expuestos a niveles hormonales parecidos a los de El otro sexo durante la gestación se comportarán sexualmente como las de sexo.

10.- CONDUCTA PARENTAL

La conducta parental es la dirigida a cuidar las crías para asegurar su supervivencia. Es una conducta motivada que requiere la integración de estímulos externos con el estado neuroendocrino interno. Los procedentes de la madre se denominan conducta maternal, La del padre conducta paternal y si procede de hermanos o parientes próximos conducta aloparental. Se caracterizan por su dimorfismo.

Estas conductas implican la nutrición de las crías, su transporte, su protección y la transferencia de las habilidades sociales precisas para sobrevivir. La principal dificultad que tiene el estudio de estas conductas en primates es la variedad entre especies y entre individuos dentro de una especie, asociada a diferencias en la organización social y la trayectoria vital del individuo.

Los estudios existentes son insuficientes pues se limitan a la gestación y poco tiempo después del parto.

10.1.- Control Hormonal de la conducta maternal

10.1.1.- Estudios en roedores

los cambios hormonales producidos durante la gestación preparan la conducta maternal de la hembra. En la última semana de gestación 21 días totales, aparece la conducta maternal si hay exposición a cría recién nacidas. Las ratas vírgenes no muestran esta conducta de forma espontánea pero sí puede ser inducida. la latencia para recibir estas conductas se acorta si se les inyecta plasma de hembras parturientas. por tanto no es el parto sino los cambios hormonales lo que inicia la conducta maternal.

Estos cambios implican un incremento paulatino de estradiol durante la gestación y caída brusca de los niveles de progesterona el día anterior al parto. Durante la lactancia los niveles de estrógenos son bajos y suben al final de la lactancia con la reinstauración de los ciclos estrales. El estradiol activa los receptores de estrógenos en regiones cerebrales que controlan la conducta maternal, por lo que se considera la hormona responsable.

La progesterona sube en la primera semana de gestación Y alrededor del día 19 se produce una caída. es la hormona que mantiene la gestación y su caída es necesaria para el inicio de la conducta maternal y la lactancia. La progesterona administrada a ratas nulíparas suprime la conducta maternal.

Durante la gestación, la prolactina (adenohipófisis), la luteotropina decidual (Endometrio uterino) y los factores lactógeno I y II (placenta) contribuyen a la Esteroidogénesis (cuerpo lúteo) y preparan las glándulas mamarias para la lactancia acoplándose a receptores de prolactina. La prolactina también actúa sobre neuronas dopaminérgica del núcleo arcuato del hipotálamo (feedback) Y facilita la acción del estradiol en el inicio de la conducta maternal.

La oxitocina aumenta durante la gestación alcanzando su máximo en el parto. Promueve la conducta maternal pero no es necesaria para el mantenimiento de la misma.

Otras hormonas como los glucocorticoides pueden promover o inhibir la conducta maternal según el estado reproductor de la hembra.

10.1.2.- Estudios en Primates y humanos

En los primates antes de la pubertad, hembras nulíparas ovariectomizadas y menopáusicas, muestran todas interés por las crías, Lo que sugiere que las hormonas modulan la motivación, pero no son necesarias para la conducta maternal. en nuestra especie ambos sexos realizan conductas maternales/paternales independientemente del Estado hormonal. en primates estrógenos y progesterona son elevados desde la mitad de la gestación y permanecen en baja concentración durante el período de lactancia y aciclicidad anovulatoria. Este patrón difiere mucho entre especies.

Los cambios hormonales propios de la gestación aumentan la motivación maternal de las hembras gestantes por otras crías. pero después del parto, la concentración de estradiol y progesterona no correlaciona con la conducta maternal de la madre. Por tanto, influyen antes del parto pero es dudoso que lo hagan después. en la mujer los niveles de estradiol y progesterona suben paulatinamente y especialmente a mitad de la gestación y comienzan a caer dos días antes del parto,, siendo muy bajos 3 días después del parto y permanecen así 12 semanas en mujeres lactantes. la caída de la progesterona no disminuye sus niveles hasta el alumbramiento del recién nacido y la placenta. Se ha descrito una relación entre estas hormonas y el apego de las madres por el recién nacido.

La prolactina también presenta concentraciones elevadas en los padres de las especies en las que el macho colabora en la crianza y en animales próximos y con relación a con la capacidad de respuesta a las crías. En nuestra especie juega un papel similar. Los padres más identificados físicamente con el embarazo de su mujer tuvieron mayores niveles de prolactina y menores de testosterona.

La oxitocina influye en la eyección de leche tras la succión, pero también parece ser neuromodulador de la creación de vínculos sociales y de pareja y reduce la ansiedad. Sin embargo, no atraviesa la barrera hematoencefálica lo que hace que los estudios que relacionan los niveles de oxitocina con la conducta son difíciles de interpretar. Aun así, parece indicar que correlacionar con el apego al recién nacido.

El estrés promueve que la hormona liberadora de corticotropina CRH estimule en la hipófisis la síntesis de hormona adrenocorticotropa ACTH, está a su vez estimula en las

glándulas suprarrenales la producción de glucocorticoides (cortisol), CRH y Cortisol puede modular la conducta maternal en situaciones de estrés. De forma natural el cortisol aumenta en la segunda mitad de la gestación para volver a niveles normales durante la lactancia.

En nuestra especie [factores como la pobreza, la violencia de género, los asaltos sexuales](#) los desastres naturales y la falta de soporte social afectará las conductas paternas incrementando la probabilidad de conductas agresivas hacia los infantes. Las diferencias que se observan en la relación de niveles de cortisol y conducta maternal en función del Estado reproductor y la organización social demuestran la influencia que tienen estos factores situacionales en la actuación de las hormonas.

Los [acontecimientos traumáticos](#) en la infancia desregulan el mecanismo de producción de CRH en el núcleo para ventricular y en consecuencia el eje hipotálamo hipófisis corteza suprarrenal, en la edad adulta.

10.2.1.- Información sensorial

En el control de la conducta maternal interviene en todos los sentidos, pero ni la sordera y la ceguera impiden la relación con los infantes (aunque sí entorpece la conducta) porque se desarrollan otras estrategias.

En las ratas el SV parece estar muy implicado pues lesiones en sus estructuras facilitan o inhiben la conducta maternal de la rata:

- la sección de los nervios vomeronasales, la remoción bilateral de los bulbos olfatorios y la lesión bilateral del núcleo del tracto olfatorio accesorio o de la amígdala facilitan la inducción de la conducta maternal en hembras vírgenes.
- la lesión del área preóptica medial impide la conducta en hembras vírgenes.
- si la Bulbectomía se realiza antes de la fertilización de la hembra durante la gestación no se aprecian efectos sobre la conducta maternal.

La información somatosensorial que recibe la madre durante el amamantamiento en su región ventral y del hocico cuando las recoge o limpia También es importante, pues la anestesia de estas zonas interrumpe la recogida y limpieza de las crías.

La información sensorial del vientre, el movimiento de las crías (12-14) y la succión de los pezones promueve que la rata adopte la posición de cifosis y se quede quieta. Con menos de cuatro crías no se produce este efecto. En la mujer, la sensibilidad al tacto y el dolor de la mamá el pezón y la areola aumenta después del parto si se compara con el periodo de gestación.

10.2.2.- Mecanismos cerebrales

Para explicar el cambio paulatino de la conducta maternal durante la gestación se ha propuesto un modelo evitación / aproximación que requiere de la coordinación de sistemas cerebrales sensibles a los cambios hormonales y a los estímulos sensoriales.

En las ratas se puede explicar este modelo desde la perspectiva del SV que cuenta con estructuras que inhiben la aproximación y otras que lo facilitan. todas las neuronas de todas las estructuras del SV poseen receptores para estrógenos y progesterona:

- en el área preóptica medial ejerce la función de organizar la conducta maternal. su lesión impide el inicio y mantenimiento de la conducta maternal pero solo afecta ligeramente al amamantamiento.
- cortando las aferencias dorsales al área preóptica o infundiendo un agonista del receptor GABA En esta región se obtiene los mismos resultados.
- otra prueba de implicación de este sistema es el aumento de la expresión de genes tempranos como el c-fos en hembras vírgenes a las cuales se les ha inducido la conducta maternal o en hembras después del parto.
- el área preóptica maternal envía elementos al sistema dopaminérgico es olímpico que proyecta sobre el núcleo accumbens, modulando las conductas motivadas.

Otra estructura implicada es la región ventral del NEST, cuya lesión provoca un déficit de la recogida de las crías y otros aspectos.

Se ha descrito la existencia de receptores para estrógenos, progesterona, prolactina y oxitocina en el área preóptica medial y el NEST,

Además se implican aspectos cognitivos, pues al final de la gestación se producen cambios plásticos en el hipocampo, aumenta la densidad de dendritas apicales en las células piramidales.

Una comparación de la activación cerebral ante el llanto del propio hijo dos semanas después del parto mostró que hubo mayor activación en madres que parieron por vía vaginal que aquellos que lo hicieron por cesárea en las siguientes regiones : circunvolución superior y media del temporal , superior del frontal, fusiforme, región parietal superior, caudado, tálamo, hipotálamo y la amígdala , aunque cuenta con pocos sujetos este trabajo (Swain 2011)

El **amamantamiento** promueve mayor interacción entre madre y niño y facilita su desarrollo social y emocional. parece que las madres más cariñosa sensible se activan más regiones cerebrales relacionadas con la motivación, el reconocimiento de emociones y la toma de decisiones. en madres con estrés postraumático se observa mayor activación límbica y menor de la corteza frontal al visionar escenas de separación de los hijos. posiblemente la menor activación de la corteza frontal impide la regulación de la respuesta límbica.

En general se activan regiones de la corteza cerebral relacionadas con el control de las emociones y los procesos cognitivos.

10.3.- Conducta paternal

Alrededor de un 5% de las especies de mamíferos son biparentales y el desarrollo de la conducta paternal está ligado a la cópula y cohabitación con la hembra preñada. Así, los machos padres muestran un aumento significativo en la expresión de Fox en el APM, NEST (Región medial posterior) y AMG medial ante la exposición a una sola cría.

Otros datos morfológico es el volumen y el número de neuronas del APM que en el ratón de California sigue un patrón m>h. esta diferencia desaparece tras el parto porque la hembra aumenta su volumen. esto sugiere que la conducta maternal requiere de un cambio estructural mientras que la conducta paternal, inhibida, requiere un cambio de la actividad de las neuronas.

La **cohabitación** con una hembra preñada lleva un aumento de los niveles de oxitocina circulante y la expresión de vasopresina en el NEST. estos neuro péptidos tienen una posible

implicación en la transición de estos machos hacia la paternidad. los estudios en especies donde no hay implicación del macho en el cuidado de las crías indican que:

- el macho posee la capacidad de expresar conducta paternal, inducción
- hay estructuras olfatorias que la inhiben
- el mayor número de neuronas del macho en los núcleos de patrón m>h del SV tiene como función inhibir la conducta femenina en el macho.

También muestran más activación al llanto de los padres (y las madres) que los hombres son mujeres sin hijos, la experiencia de la paternidad en la amígdala. las respuestas están ligadas a la sensibilidad del padre, la reciprocidad entre padre e hijo y la testosterona.

TEMA 4: LA CONDUCTA DE INGESTA

1.- INTRODUCCION

2.- HOMEOSTASIS

El término homeostasis fue nombrado por primera vez como “medio interno” por **Claude Bernard** y fue matizado 5 décadas más tarde por **Walter Cannon**. Hace referencia al equilibrio dinámico que asegura unas condiciones fisiológicas internas gracias a mecanismos compensatorios dirigidos y coordinados por el sistema nervioso y el sistema endocrino, para facilitar el funcionamiento vital del organismo de forma óptima. Las conductas destinadas al mantenimiento de ese equilibrio son **conductas motivadas** pues se dirigen a un objetivo y cuya ejecución depende de fuerzas que actúan desde dentro y fuera del cuerpo.

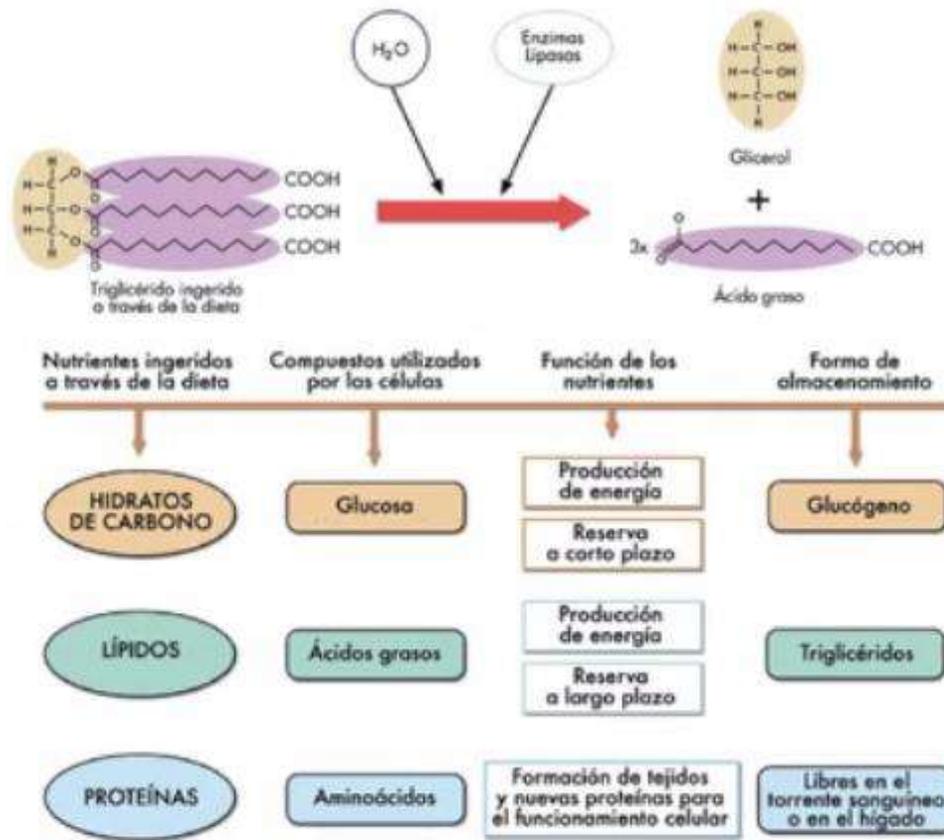
La ingesta es una **conducta motivada primaria o instintiva** pues la supervivencia depende de ella. un mecanismo imprescindible para que la ingesta sea motivante es el placer asociado y percibido a través del olor o el gusto de los alimentos. el control de la estabilidad de la homeostasis corporal funciona mediante mecanismos que siguen el concepto de control mediante **retroalimentación negativa**. de esta manera, aunque haya variaciones diarias en la cantidad y calidad del alimento ingerido, los almacenes de los nutrientes permanecen relativamente constantes. El sistema neuroendocrino detecta las variaciones en el ambiente y ajusta el funcionamiento del organismo para establecer los mecanismos correctores. Pero no siempre se come para reponer energía.

3. CARACTERISTICAS GENERALES DEL METABOLISMO Y APORTE DE ENERGIA AL ORGANISMO

El metabolismo energético es el conjunto de reacciones bioquímicas que se producen en el organismo para generar la energía necesaria para la vida, tanto para crecer y desarrollarse como para mantener los órganos y tejidos corporales. ello requiere un balance energético adecuado (entrada = salida). Cuenta con dos tipos de reacciones:

- **Anabólicas:** síntesis y acumulo de compuestos requiere energía. Constructivo.
- **Catabólicas:** descomposición de los compuestos para obtener energía. Destructivo.

La tasa o el índice metabólico se refiere al gasto energético y se mide por el consumo de oxígeno. como referencia se utiliza la **tasa metabólica basal (TMB)** que indica el gasto energético mínimo necesario para el mantenimiento del organismo en un ambiente neutro y estable. esto supone entre el 45% y el 70% de la energía generada.



Para aprovechar la energía de los alimentos hay que descomponer los primeros en nutrientes simples que se pueden dividir en 5 grupos: Hidratos de carbono (HC), lípidos, proteínas, vitaminas y minerales.

Los 3 primeros son los que proporcionan la energía, pudiendo transformarse en glucosa. Los lípidos son los más altos en valor energético (9 kcal/g), pero los hidratos de carbono (4 kcal/g) son los que más energía proporcionan en conjunto.

Las **proteínas** son moléculas complejas que realizan funciones especializadas y conforman los tejidos corporales. Sus componentes básicos son los aminoácidos (aac) de los cuales existen 20 tipos diferentes: 11 no esenciales y 9 esenciales, estos últimos no se pueden sintetizar en el cuerpo.

Aminoácidos no Esenciales Pueden ser sintetizados por el organismo	Aminoácidos Esenciales No pueden ser sintetizados por el organismo
Ácido aspártico	Fenilalanina
Ácido glutámico	Histidina
Alanina	Isoleucina
Arginina	Leucina
Aspargina	Lisina
Cisteína	Metionina
Glicina	Treonina
Glutamina	Triptófano
Prolina	Valina
Serina	
Tirosina	

Los **lípidos** se ingieren como triglicéridos que con la participación de una molécula de agua se descomponen en sus elementos constituyentes: 3 ácidos grasos y una molécula de glicerol. también hay hace dos grasos esenciales como el omega 3 y el omega 6.

Las vitaminas y los minerales son llamados micronutrientes pues solo se requiere de cantidades pequeñas pero su presencia es imprescindible. no requieren de transformación posterior tras su ingestión. las vitaminas realizan funciones muy relevantes en la liberación y aprovechamiento de la energía, además de participar en la construcción de los tejidos corporales. Los minerales (Na, K, Ca, Mg, ZN, Fe) son imprescindibles para la regulación del balance hídrico y también participan en la producción de energía.

- ❖ **Fase de absorción:** Los alimentos entran por la boca para alcanzar a través de la faringe y el esófago, el estómago donde comienza la digestión. el proceso digestivo continúa en el intestino Delgado donde se produce la mayor absorción de nutrientes. La digestión finaliza en el intestino grueso donde se eliminan los compuestos sobrantes formando los residuos. Parte de los nutrientes se almacenan:
 - La **glucosa** en el hígado en forma de glucógeno.
 - Los **ácidos grasos** en el tejido adiposo en forma de triglicéridos.
 - Las **proteínas** quedan libres en el Torrente sanguíneo o se acumulan en el hígado.

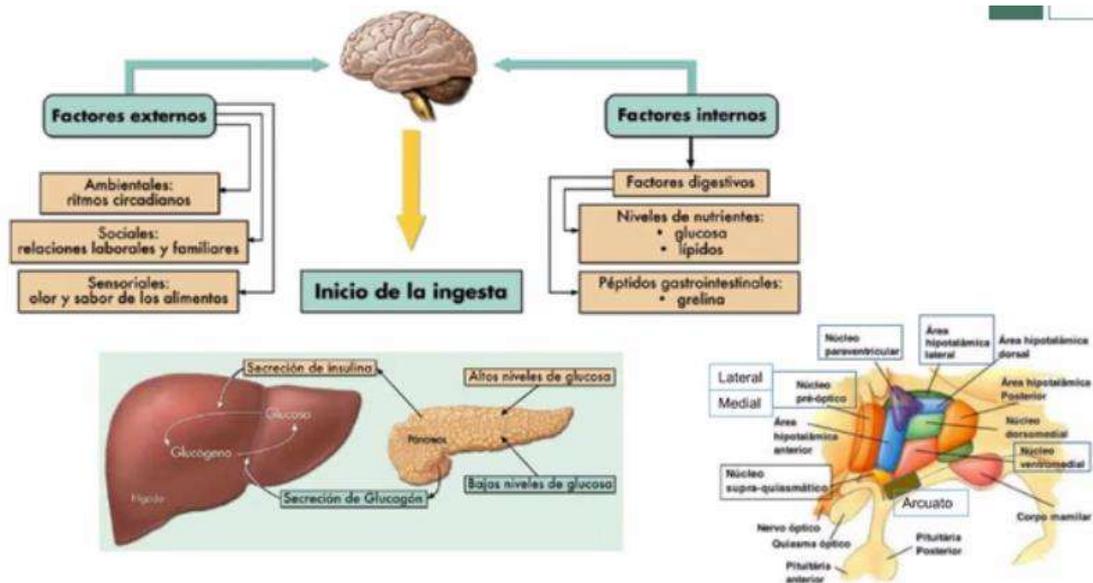
Para este proceso y también para la recuperación de estas sustancias son importantes dos glándulas: el hígado y el páncreas. Ambos segregan sustancias digestivas que facilitan la digestión y absorción de los alimentos, pero tienen también otras funciones:

- **El hígado:** funciona como almacén durante el ayuno.
- **El páncreas** sintetiza dos hormonas: la insulina y el glucagón.

La glucosa, principal combustible de las células, requiere de insulina para poder ser aprovechada por las células (a excepción de las neuronas). El incremento de glucosa en sangre proporciona al páncreas la señal de secreción de insulina, que estimula la absorción y utilización de la glucosa por las células y además permite la transformación en glucógeno y así el almacenamiento en el hígado y en los músculos. La glucosa que nos excede los límites de almacenamiento se transforma en ácidos grasos que se almacenan en los adipocitos y en los músculos, proceso que también requiere de la presencia de insulina.

- ❖ **Fase de ayuno:** cuando se ralentizan y detienen estos procesos de almacenamiento se inicia la fase de ayuno. El requerimiento energético de glucosa por parte de las células hace que el páncreas secrete glucagón que permite la transformación del glucógeno en glucosa y también de triglicéridos a ácidos grasos para ser liberados a la circulación sanguínea. Así el organismo puede reservar la glucosa liberada del hígado para el sistema nervioso central. Los ácidos grasos se emplean para obtener energía en otros tejidos a falta de glucosa.

Este mecanismo de protección es muy ventajoso pues permite reservar la poca glucosa que se puede obtener de otras reacciones para el adecuado funcionamiento del cerebro en situaciones de ayuno prolongado.



4.- CONTROL NEUROENDOCRINO DE LA CONDUCTA DE INGESTA

La llegada de señales procedentes de fuera del organismo (entorno social, disponibilidad de alimentos etc..) y de dentro (sistema gastro intestinal y almacenes de nutrientes) a los circuitos cerebrales que controlan la ingesta indicando un desequilibrio del balance energético provocan el inicio de la ingesta. A su vez, ya avanzada la ingesta, señales procedentes de fuera o de dentro del organismo (sistema digestivo y tejido adiposo) indican que se ha restaurado el balance energético promoviendo el cese de la ingesta. la regulación del balance energético se realiza de una forma más o menos constante a largo plazo, a pesar de las fluctuaciones de la dieta y demanda de energía.

4.1.- Señales periféricas que determinan el comienzo de la ingesta

4.1.1.- Factores ambientales y sociales

Algunos factores ambientales y sociales que influyen en el inicio de la ingesta son la hora del día, la cantidad de alimento ingerido en la comida anterior y el recuerdo de comidas placenteras.

La disponibilidad de comida determina la implicación de los ritmos circadianos de manera que las diferentes especies han adaptado sus periodos de ingesta y la duración de las mismas a circunstancias críticas del ambiente. En nuestra especie la presencia de comida es permanente (países desarrollados) los ritmos circadianos también influyen en la ingesta (desayuno, comida y cena).

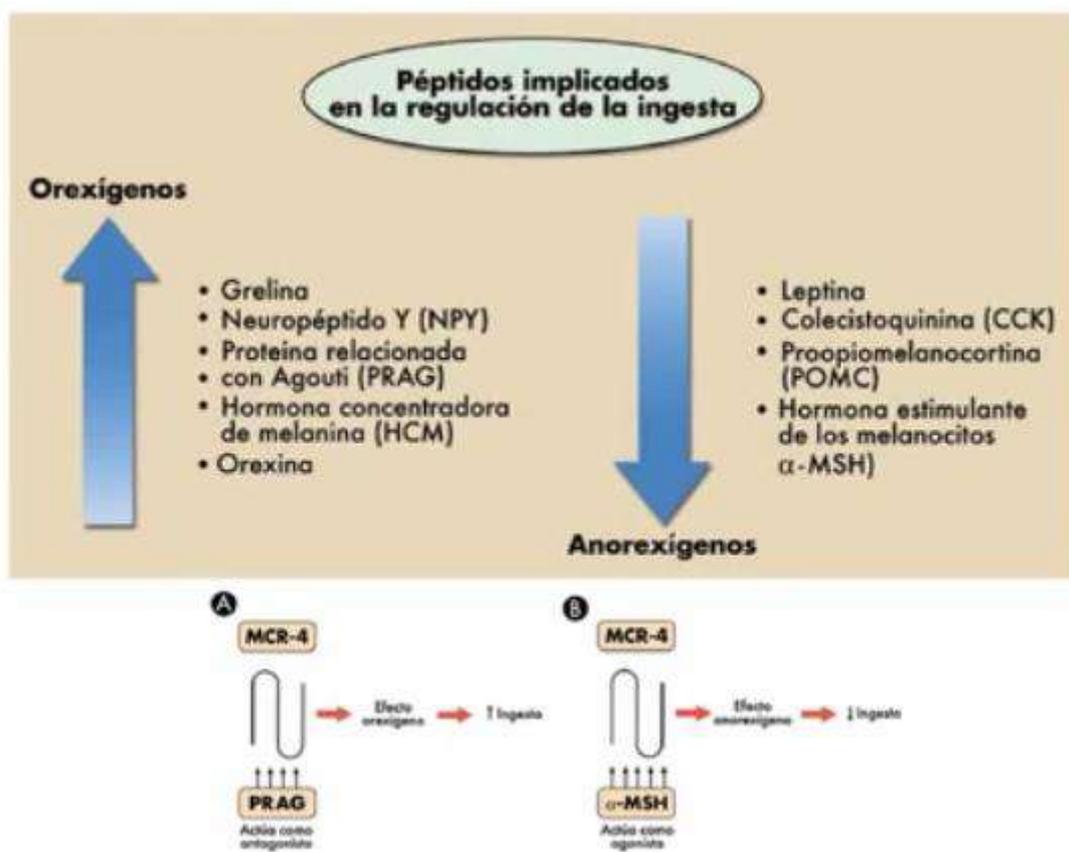
Los ritmos de ingesta y el metabolismo se ajustan según la disponibilidad de recursos energéticos, gracias a las conexiones que desde el núcleo supraquiasmático (NSQ) principal controlador de los ritmos circadianos, alcanzan estructuras hipotalámicas que controlan la ingesta: núcleos para ventricular (PVH), ventromedial (VMH) y lateral del hipotálamo (LH).

Los determinantes sociales pueden ser indicadores importantes del inicio de la ingesta y de la cantidad de alimentos consumidos, pudiéndose decir que los alimentos median las relaciones sociales. Esto puede tener como consecuencia una alteración de los ritmos normales de alimentación y un incremento de las cantidades ingeridas.

4.2.- Factores sensoriales: el olor y el sabor de los alimentos

Las propiedades sensoriales de la comida influyen en lo que los individuos comen y sobre todo en la cantidad. El principal determinante de la cantidad de comida que se ingiere es la percepción subjetiva de ese alimento.

- ✓ **Palatabilidad:** Valor hedónico o placentero que proporciona un alimento y varía en función del momento en el que se realice su valoración.
- ✓ **Saciedad sensorial específica (SSE):** Consiste en una disminución de la palatabilidad de un alimento después de haberlo ingerido. parece ser que se debe a la estimulación sensorial y no al proceso de digestión propiamente dicho. Este efecto puede durar en condiciones normales aproximadamente una hora. Posiblemente el olor, gusto, textura y apariencia de los alimentos sean los factores principales para la aparición de este fenómeno.



4.1.3.- Factores digestivos I: componentes básicos de los nutrientes, la glucosa y los lípidos.

El hecho de que la glucosa sea el principal elemento usado por las células para su mantenimiento ha llevado a considerar este componente como la principal señal para que el cerebro índice o frene la conducta de la ingesta, en función de si los niveles de glucosa son bajos o altos respectivamente.

- ✚ **La teoría glucoestática** de Mayer (1953): Esta teoría propone la existencia de glucorreceptores en determinadas células del hipotálamo, responsables de iniciar los mecanismos de ajuste para recuperar la homeostasis.

Investigaciones posteriores han demostrado que la relación entre niveles de glucosa y conducta de ingesta no son tan directos, pues solo se aplica esta teoría a incrementos o descensos drásticos en los niveles de glucosa. Pero no se descarta su participación en los procesos de ajuste, pues se ha demostrado la sensibilidad de varias regiones cerebrales implicadas en el control de la ingesta al nivel de azúcar en sangre. Las neuronas glucosensibles más relevantes para el control del metabolismo energético son las localizadas en los núcleos hipotalámicos arcuato (ARC), ventromedial (VMH) y lateral (HL) y el núcleo del tracto solitario (NTS) del tronco del cerebro.

Dos tipos de neuronas glucosensibles.:

- **GE:** Las que incrementan su actividad ante niveles de glucosa altos
- **GI:** Las que incrementan su actividad ante niveles de glucosa bajos.

La localización anatómica de estas estructuras, cerca del tercer ventrículo con mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, las expone a patrones temporales y cuantitativos de los cambios en los niveles de glucosa extracelular, resultando en diferentes rangos de sensibilidad de estas células. La glucosa actúa pues sobre núcleos hipotalámicos como señal indicativa de la situación metabólica del organismo, actuando en casos de descensos importantes y falta de glucosa que ponen en riesgo el desarrollo normal de las funciones cerebrales.

Otros elementos propuestos para indicar un inicio o cese de la ingesta son los lípidos, que proporcionan una mayor cantidad de energía, característica que plantea que la mayor o menor acumulación de triglicéridos podría regular la ingesta. Su papel no es tan relevante como el de la glucosa, pero se ha demostrado la capacidad de ciertas células para detectar cambios en la cantidad de energía disponible en el organismo y de promover la respuesta oportuna para regular el balance energético.

Las proteínas no han sido tan investigadas en cuanto a su relación con estos mecanismos, pero trabajos recientes han sugerido una posible implicación de algunos aminoácidos en la regulación de la ingesta como es el caso de la leucina.

Aunque no se demuestre que sea determinante, la glucosa en mayor proporción, pero también los lípidos y algunos aminoácidos podrían tener funciones de señalización del estado metabólico y energético del organismo.

4.1.14.- Factores digestivos II: Péptidos gastrointestinales

Son muchos los procesos implicados en el inicio de la conducta de ingesta y en muchas ocasiones estos procesos son redundantes para sustituirse si alguna de las vías de comunicación falla. Aparte de los nutrientes debía haber otros compuestos capaces de transmitir señales y así iniciar dicha conducta:

- Empezar a comer cuando la demanda de energía es superior a las reservas: [sustancias orexígenas](#).
- Finalizar la ingesta cuando la demanda energética esté satisfecha: [sustancias anorexígenas](#).

Se conocen más de 20 hormonas peptídicas diferentes capaces de regular la alimentación, respondiendo a la presencia o ausencia de nutrientes en el sistema digestivo.

- ❖ **Grelina:** es el péptido más estudiado en relación con el inicio de la ingesta. liberada principalmente por el estómago, aunque también por el páncreas y el cerebro (hipotálamo). Se relacionó inicialmente con la regulación de la hormona de crecimiento, pero actualmente se conoce su potente efecto para desencadenar la ingesta.

Los estudios que comprobaron el efecto de la inyección intraperitoneal (ip) o intracerebroventricular (icv) sugirieron una acción directa en el cerebro de esta hormona peptídica. trabajos posteriores afirmaron la activación de distintos núcleos hipotalámicos (ARC, PVH, DMH, HL Y NTS) Y para completar el mecanismo otros autores estudiaron la vía de acción comprobando que las señales que enviaba la ghrelina se transmitían a través del nervio vago. puede que también haya una vía secundaria de acción directa sobre el ARC.

4.2.- Señales Periféricas que determinan la finalización de la ingesta

El cese de la ingesta se señala mayoritariamente por factores internos, concretamente por señales procedentes del sistema gastrointestinal y del tejido adiposo mediante hormonas peptídicas. Las más estudiadas han sido la colecistoquinina (CCK), la insulina y la leptina. las investigaciones propusieron inicialmente que estas señales procedían del estómago, pero más tarde se comprobó que el intestino también enviaba señales que contribuyen al cese de la ingesta, de manera que el modelo de mecanismo actual propone una suma de señales procedentes de estómago e intestino.

Globs y sus colaboradores (1973) estudiaron y describieron el efecto de la sociedad de la CCK con una función sobre el cese de la ingesta en ratas. esta hormona es secretada por el intestino Delgado y actúa sobre receptores de los terminales periféricos del nervio vago, que a su vez transmite esa información al NT. La CCK se libera ante la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal y responde especialmente al contenido lipídico y proteico de lo ingerido. Afecta a la cantidad y duración de las comidas, pero no a su frecuencia.

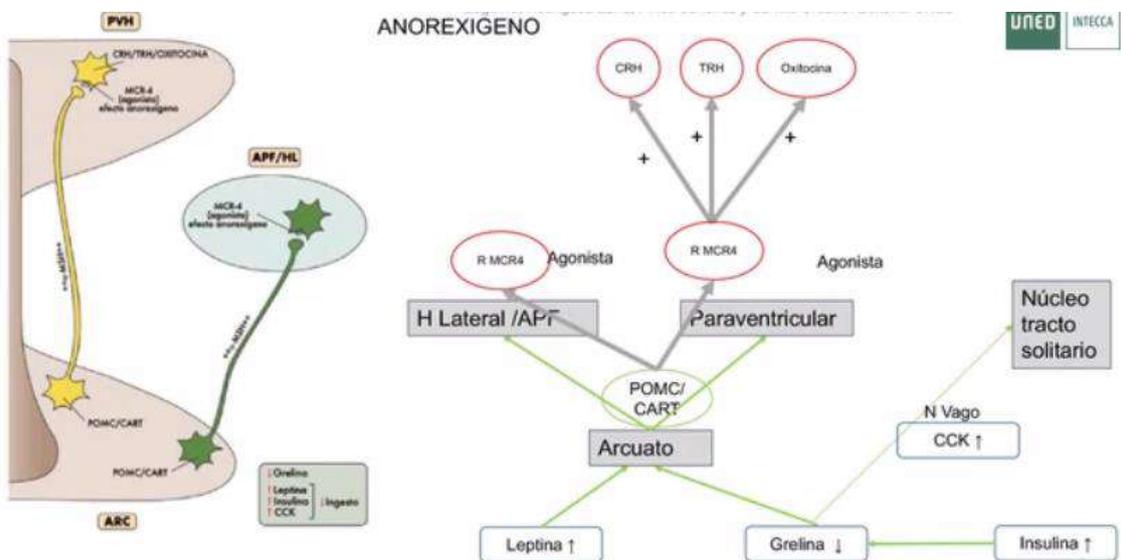
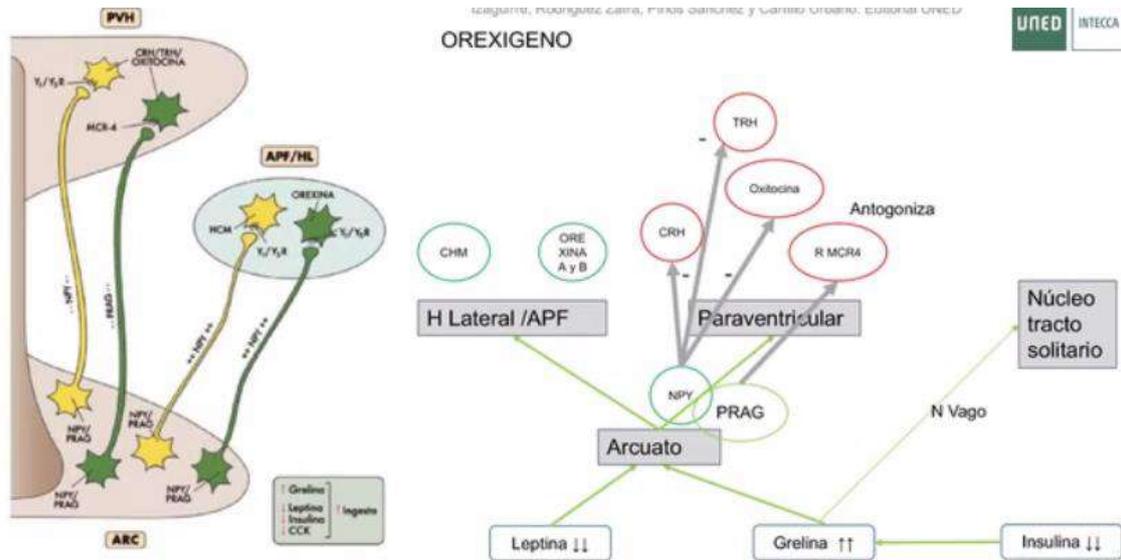
La propuesta de que los propios niveles y concentraciones de ciertos metabolitos en la sangre eran detectados por el cerebro, en concreto el hipotálamo, influyendo en la demanda de los alimentos fue clave para considerar que algún tipo de sustancia enviaba señales al cerebro y participaba así en la regulación de la ingesta y del metabolismo energético. Estas sustancias son la insulina y la leptina, ambas con la posible función de señalar los niveles de grasa corporales al cerebro.

Cumplen con los requisitos para ser consideradas una señal de la adiposidad:

- circula en proporción a la cantidad total de grasa almacenada.
- participa en la regulación de la ingesta y el metabolismo energético, interactuando directamente en regiones concretas del cerebro que cuentan con receptores específicos, gracias a su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica.
- los cambios en esta sustancia (niveles de actividad) provoca cambios en el metabolismo y en la ingesta afectando así al balance energético.

La infusión icv o intravenosa de insulina reduce la ingesta de alimentos mediante su acción sobre el ARC, al que informa sobre los cambios en el flujo local de energía que acontecen en el páncreas, influenciado por la adiposidad del organismo. Parece que la acción de la insulina no es tan crucial como la de la leptina.

Al comprobar que una mutación del gen ob provocaba obesidad y diabetes tipo 2, y que ese gen codificaba la proteína leptina, los investigadores hallaron en la leptina una proteína con una función importante en la regulación del metabolismo energético. La leptina se libera principalmente por los adipocitos, aunque también se secreta en el estómago y posee receptores en núcleos cerebrales (ARC, DMH y VMH. El ARC se considera el principal regulador hipotalámico de la ingesta. Está situado en la base del tercer ventrículo donde la barrera hematoencefálica no es tan impermeable, permitiendo la acción de los péptidos sobre este núcleo.



4.3.- Señales Centrales que controlan el inicio de la ingesta

Estudios en ratas mostraron que el HL y el VMH participaban en la regulación de la ingesta, pues la lesión del HL provocaba anorexia y la estimulación hiperfagia, mientras que en el VMH la lesión provoca hiperfagia y la estimulación el cese de ingesta. Sin embargo, estos estudios no contaron con que la destrucción de una estructura determinada También implica sus

conexiones aferentes y eferentes, por lo que posteriormente se confirmó su participación, pero no la exclusividad en el control de la conducta de alimentación.

Actualmente se podría adjudicar la función organizadora de la regulación de la ingesta del ARC, sin embargo, esta conducta realmente depende de una red neural más amplia.

Las proyecciones que regulan la ingesta a nivel hipotalámico (rata y ratón) parten del ARC se dirigen a los LH, DMH, VMH y PVH. Cada núcleo cuenta con un patrón específico de receptores que responden a los diferentes neuropéptidos, así como de los propios péptidos que secretan y los neurotransmisores que liberan.

Para que el cerebro pueda responder a las señales periféricas es necesaria la presencia de los receptores para las distintas sustancias y que estos péptidos tengan un efecto significativo sobre el balance energético activando o inhibiendo la actividad de las neuronas sobre las que actúan.

El ARC tiene la capacidad para responder a los niveles circulantes de las principales péptidos señalizadores Del Estado metabólico. La activación de diferentes neuronas del ARC y el tipo de péptido que segregan constituyen la vía de comunicación con las neuronas que reciben esas proyecciones. En ese circuito neural los LH y PVH tienen especial protagonismo.

4.3.1.- Vías de transmisión de las señales de inicio de la ingesta

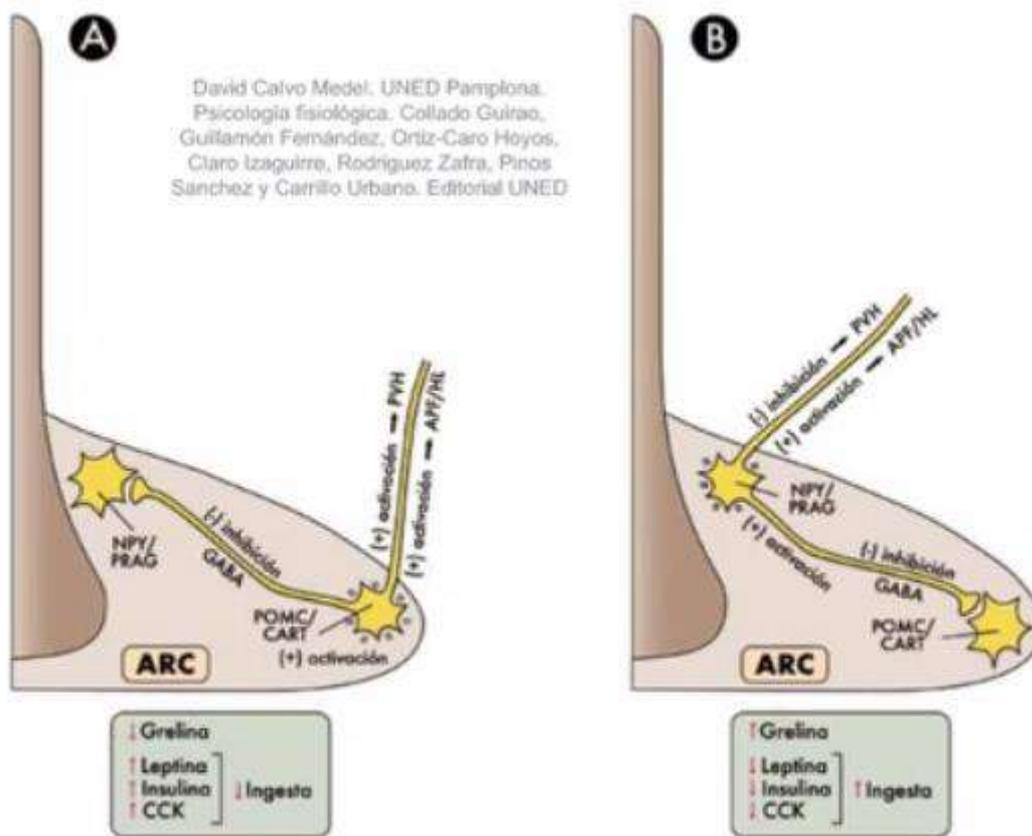
Vía de acción de la leptina y la insulina

En el ARC se sintetizan diversos péptidos que regulan el inicio de la ingesta y activan o inhiben otras neuronas implicadas en la regulación de la ingesta. los péptidos más importantes que responden a los niveles de insulina y leptina en el ARC y que ponen en marcha mecanismos neurohormonales en el hipotálamo son el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con Agouti (PRAG) y funcionan de manera conjunta.

Las neuronas del ARC que contienen NPY y PRAG Responden a la fase de ayuno, cuando los niveles de leptina e insulina son bajos.

El NPY es un potente orexígeno del cual se han descrito 5 receptores (YR), Siendo los más importantes el Y1 y Y5. Estos receptores están presentes en diferentes núcleos hipotalámicos, en concreto el HL y el PVH, que reciben proyecciones desde el ARC.

El PRAG también con efectos orexígenos, inhibe la función del receptor de melanocortinas (MCR) actuando como agonista del MCR4. Este receptor parece tener una función importante en la integración de diferentes señales orexígenas y anorexígenas.



La información procedente de la activación de las neuronas NPY / PRAG en el ARC se transmite a las estructuras hipotalámicas:

- APF/HL: formado por el área perifornical (APF) y el hipotálamo lateral (HL). contiene neuronas que secretan dos grupos de péptidos que responden a las señales orexígenas.
 - La hormona concentrada de melanina (HCM): se sintetiza con niveles bajos de leptina y en momentos de restricción alimentaria. promueve una respuesta orexígena.
 - La orexina: se producen los cuerpos celulares de las neuronas del HL y tiene dos formas: orexina A y orexina B. Ambas participan en la regulación del sueño.
- PVH: núcleo paraventricular del hipotálamo. Sus proyecciones tienen un papel relevante en el inicio de la ingesta:
 - El NPY inhibe a las neuronas que expresan hormonas con efectos anorexígenos: hormona corticotropa (CRH), Hormona tirotrópica (TRH) y oxitocina.
 - El PRAG ejerce una acción antagonista sobre los receptores del MCR4 del PVH inhibiendo así estas mismas neuronas, resultando un efecto orexígeno.

Vías de acción de la Grelina

La Grelina constituye el tercer sistema de péptidos más importante en cuanto a la regulación del inicio de la ingesta que ejerce sus efectos orexígenos en el hipotálamo, en concreto en el ARC.

Estudios recientes han demostrado que la sección del nervio vago previene los efectos de este péptido en el hipotálamo y a su vez que la cantidad de grelina que atraviesa la barrera hematoencefálica y que actúa sobre el ARC es mínima. Esto ha llevado a investigar y hallar la existencia de un grupo neuronal cercano al tercer ventrículo que contiene grelina y que proyecta a las estructuras anteriormente mencionadas. las neuronas NPY/PRAG del ARC y las neuronas CRH y TRH del PVH.

Así, además de la acción directa, aunque de menor intensidad, que ejerce la ghrelina secretada desde el sistema digestivo sobre el ARC, podría haber dos vías complementarias:

- ✓ las señales de grelina que llegan al cerebro a través del nervio vago y alcanzan el NTS.
- ✓ la acción de la ghrelina producida en este grupo celular hipotalámico. el objetivo final en cualquiera de las dos vías es la activación de las neuronas NPY/PRAG del ARC.

La señal de inicio de la ingesta parte de las neuronas NPY/PRAG del ARC activadas por la ghrelina ante la bajada de insulina y leptina. Las proyecciones de las neuronas NPY/PRAG estimula la ingesta por dos mecanismos:

- ✓ Activando las neuronas del APF/HL que contienen orexina HCM con efecto orexígeno.
- ✓ El NPY y el PRAG en el PVH frena la acción anorexígena inhibiendo las neuronas que expresan CRH, TRH y oxitocina

4.4.- Señales centrales que controlan el cese de la ingesta

En el ARC hay otro grupo de neuronas en las que se localizan el péptido proopiomelanocortina (POMC) y el transcrita relacionado con la cocaína y la amfetamina (CART).

Las neuronas POMC/CART se activan cuando los niveles de leptina e insulina son elevados secretando la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) que ejercen un potente efecto anorexígeno actuando, igual que la PRAG sobre los MCR4, provocando así el cese de la ingesta y promoviendo el gasto energético. Los receptores MCR4 están presentes tanto en el PVH como en el HL, núcleos que reciben proyecciones de las neuronas POMC/CART del ARC, por lo que la α -MSH actúa en ambas estructuras.

4.5.- Integración de las señales de inicio y cese de la ingesta

En el núcleo ARC se encuentran neuronas que responden a los niveles de leptina e insulina y que envían esa información a otros núcleos hipotalámicos para señalar el estado metabólico y energético. Estas neuronas además interaccionan entre sí, pues la activación de las neuronas POMC/CART Entre niveles de leptina alto provoca a su vez la inhibición de las neuronas NPY/PRAG y viceversa. un reciente descubrimiento ha confirmado la conexión de las neuronas NPY/PRAG con las POMC/CART, que las inhiben mediante el neurotransmisor GABA que podría estar implicado también en la inhibición de las neuronas NPY/PRAG por parte de las POMC/CART.

También se ha destacado la importancia del sistema de receptores MCR4 sobre los que actúan tanto las PRAG como la α -MSH. Estos receptores se expresan en grandes cantidades en el PVH y en el HL, Y el PRAG actúa sobre ellos como antagoniza con efecto orexígeno, mientras que la α -MSH actúa como agonista con efecto anorexígeno. las neuronas sobre las que actúan ambos péptidos son las que expresan CRH, TRH y oxitocina con efecto anorexígeno. Esto ha llevado a algunos autores a considerar este sistema el corazón de la regulación hipotalámica de la ingesta.

Que el ARC no solo envíe proyecciones, sino que también las reciba de los diferentes núcleos hipotalámicos (PVH, HL APF) permite que el ARC esté informado sobre la situación metabólica y que puedan modular continuamente la respuesta del hipotálamo, además de integrar información que proviene de otros centros cerebrales reguladores de otros aspectos implicados en la conducta de alimentación. Además, las proyecciones tanto orexígenas como anorexígenas del ARC alcanzan las mismas estructuras.

Se considera este sistema como un flujo de información que cambia en función de las condiciones ambientales y que se retroalimenta para adaptar la actuación correspondiente.

Por tanto, la respuesta que envía el organismo es el resultado del balance entre la activación / inhibición de las neuronas NPY /PRAG y POMC / CART que llega a los núcleos hipotalámicos.

4.6.- Participación del NTS en la regulación de la ingesta

se ha estudiado la posible influencia de algunas estructuras del tronco del encéfalo en la regulación de la ingesta. Estas estructuras forman parte del complejo dorso vagal e incluyen el área postrema, el NTS y el núcleo motor dorsal del vago (MDV). se les considera partícipes en el control de la ingesta por 3 hechos importantes:

- cuentan con receptores para la leptina
- la estimulación de los receptores de melanocortina en la región caudal del tronco del encéfalo produce efectos significativos sobre la ingesta y el peso corporal
- la separación quirúrgica del tronco del encéfalo del prosencéfalo, que permite el funcionamiento, pero no la comunicación con el hipotálamo, no imposibilita el control de la cantidad de comida ingerida.

gran parte de las señales que informan sobre la situación fisiológica del proceso digestivo, como la CCK o la grelina, llegan también al NTS a través del nervio vago. esta estructura del tronco del encéfalo controla la función gástrica mediante proyecciones al MDV, que a su vez envía eferentes de vuelta al sistema gastrointestinal. se trata pues de un circuito local para el control del proceso digestivo.

el NTS además recibe información de los núcleos del hipotálamo. del PVH llegan proyecciones de las neuronas de oxitocina al NTS, cuya activación aumenta la sensibilidad de las neuronas del NTS que controlan las señales de saciedad procedentes del sistema gastrointestinal, provocando un cese de la ingesta. la comunicación entre el NTS y el ARC se lleva a cabo a través del núcleo parabraquial (PB).

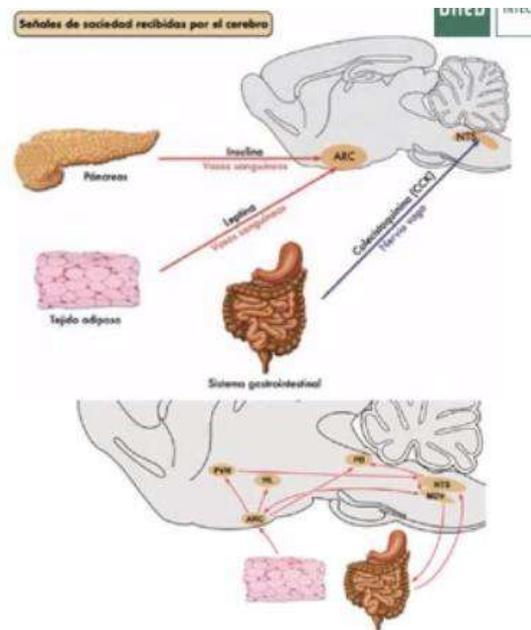
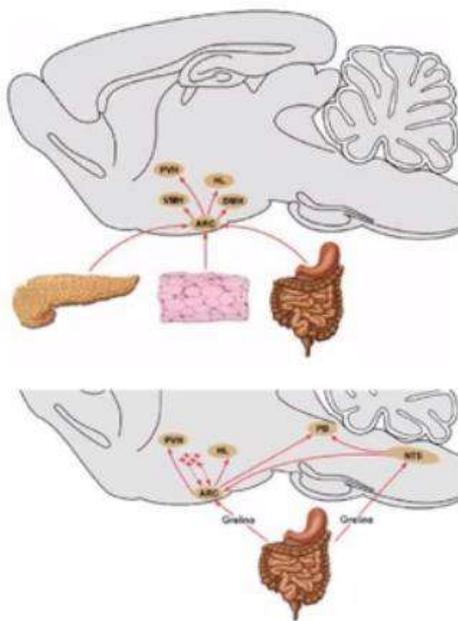
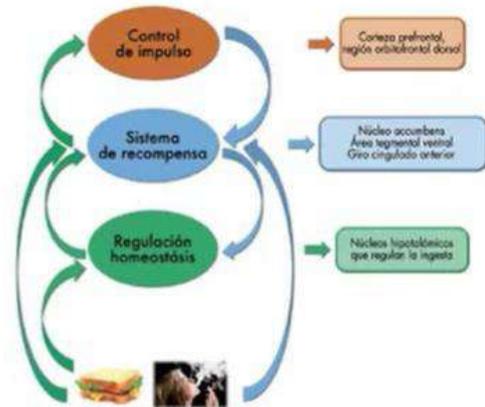
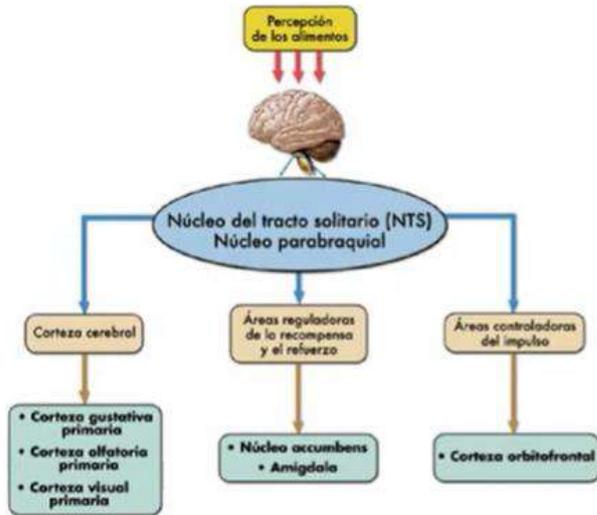
concluyendo, la integración de los circuitos hipotalámicos con los del tronco del encéfalo constituye un sistema de retroalimentación sobre la situación real del metabolismo energético en cada momento.

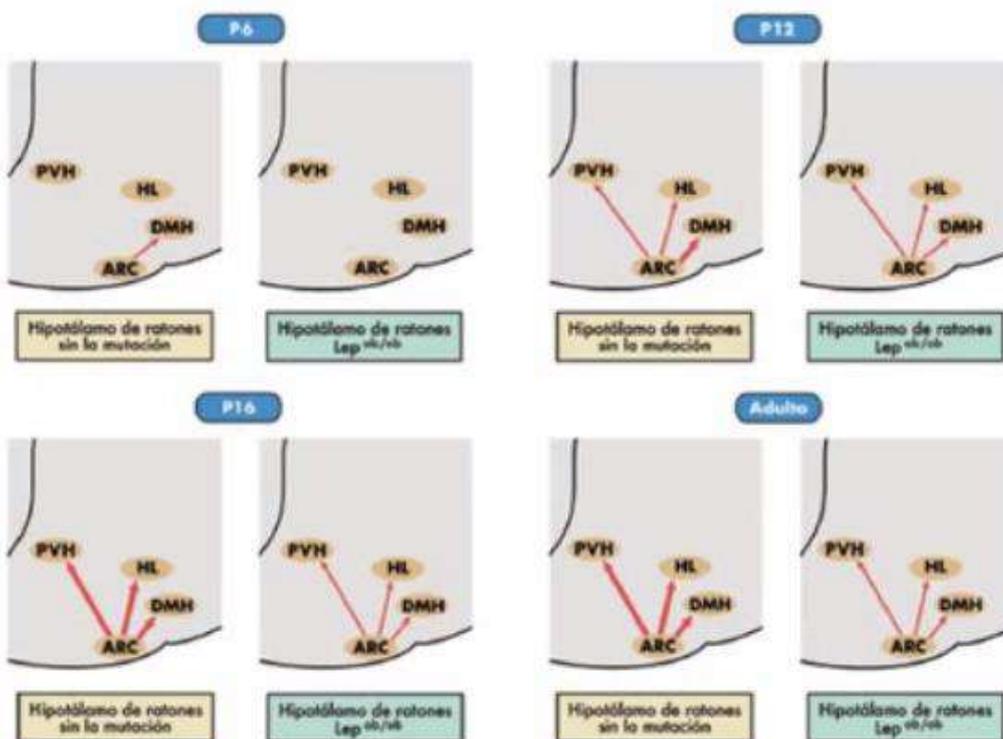
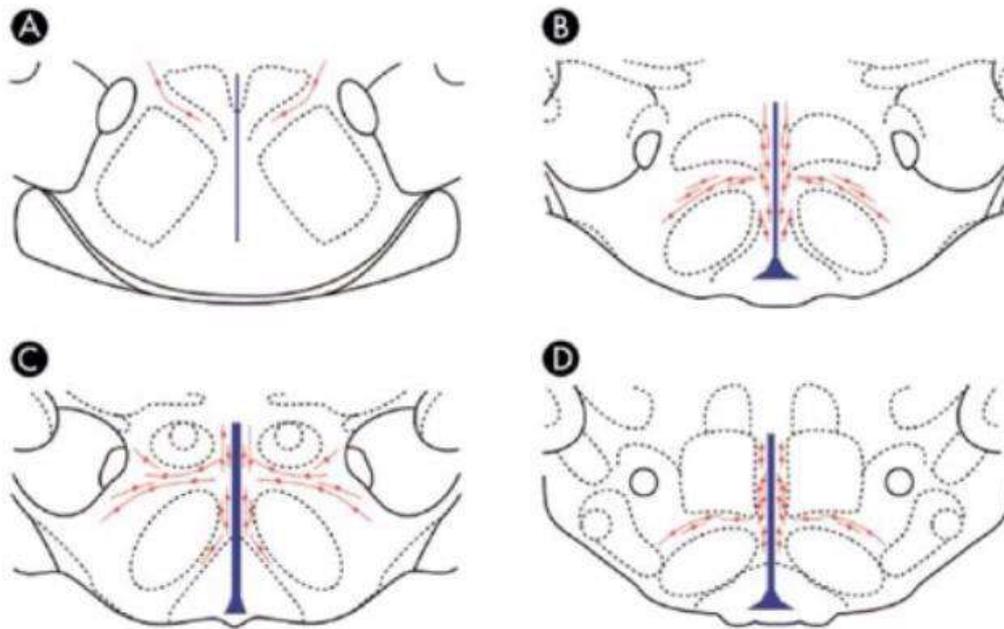
4.7.- Contribución del circuito de recompensa en el control de la alimentación

La palatabilidad de los alimentos es considerada un potente y fundamental desencadenante de la conducta de la ingesta, que depende de la experiencia previa que se tiene de la comida. Esto a pesar de ser un mecanismo adaptativo muy útil, en las sociedades desarrolladas puede suponer un problema pues predispone a la aparición de la obesidad.

El hecho de que la comida sea un reforzador natural ha guiado las investigaciones a comprender la influencia que ese sistema de recompensa ejerce sobre el inicio y mantenimiento de la ingesta.

psicología fisiológica. Collado Guirao, Guillelmo; Ortiz-Caro Hoyos, Clara Izaguirre, Rosangela Carrero, Pinos Sanchez y Carrillo Urbano. Editorial UNED





Son diferentes regiones las que están implicadas en el procesamiento sensorial de la comida:

- Areas sensoriales primarias de la corteza, que reciben información de los receptores sensoriales, a través del NTS y PB, constituyendo así la primera estación de análisis de la información sensorial (vista, olfato y gusto).
- Núcleo accumbens (Acc) y amígdala, áreas cerebrales implicadas en la recompensa y el refuerzo.

El accumbens, la amígdala y la corteza orbitofrontal se activan tanto al procesar sabores aversivos como placenteros. La combinación de estímulos (gusto-olfato) produce también activación de la región orbitofrontal y del accumbens, correlacionando esa activación con la percepción del valor hedónico. Esa activación depende de la familiaridad del estímulo y de la forma de presentación del estímulo olfativo (retronasalmente solo). Los autores concluyeron con estos resultados que en esas regiones se encuentran las zonas de procesamiento sensorial independiente, así como áreas específicas para la combinación de la estimulación procedente de 2 sistemas sensoriales diferentes.

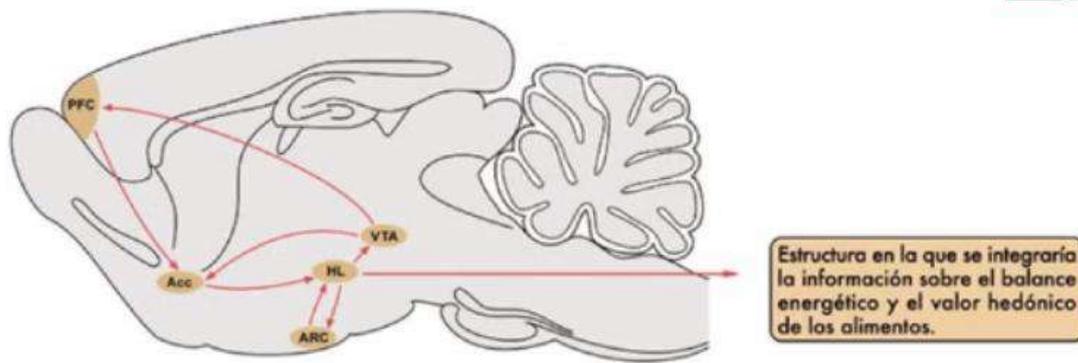
El sistema de recompensa del cerebro cuenta con varias vías:

- Vía mesolímbica: parece ser la más importante, comienza con las neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo (ATV) donde se produce la dopamina que actúa sobre el Acc y otras regiones del estriado (sistema mesolímbico).
- Vía mesocortical: que también se origina en el ATV y cuyas proyecciones alcanzan la corteza prefrontal.

Actualmente muchos estudios establecen una relación determinante entre los circuitos hipotalámicos que controlan la ingesta y estas vías de refuerzo. Al final de la década de los 90 se estudió la liberación de dopamina en función de la ingesta y su relación con el fenómeno de saciedad sensorial específica. Comprobaron que las comidas nuevas con altos valores hedónicos generaban un aumento de la liberación de dopamina y conforme el animal comía disminuía la liberación de ese neurotransmisor. Sí tras esto se volvía a presentar una comida, solo se producía un nuevo aumento de dopamina si esta segunda comida era nueva. Sí contenía los mismos alimentos que el anterior, no se producía el incremento del neurotransmisor.

Algunos estudios han propuesto una relación directa entre los péptidos relacionados con el control de la ingesta y los centros de recompensa cerebrales. La grelina (orexígeno) además de actuar sobre los núcleos hipotalámicos, puede influir en la actividad dopaminérgica modificando la organización de las aferencias que llegan al e incrementando ATV e incrementando la respuesta electrofisiológica de las células dopaminérgicas del ATV. Se han demostrado resultados similares con otros péptidos orexígenos, como las neuronas NPY/PRAG cuyas proyecciones llegan hasta el ATV pudiendo estar implicadas en la valoración hedónica del alimento. lo mismo sucede con los péptidos anorexígenos, pues se han descrito la presencia de receptores para las hormonas peptídicas leptina e insulina en el ATV.

Concluyendo, el ATV es sensible a la leptina, insulina y grelina, y la actividad de las neuronas dopaminérgica puede ser modulada por estas señales. Esto permite integrar las señales que indican El estado metabólico y la situación energética del metabolismo con las señales que desencadenan los procesos hedónicos que acompañan a la ingesta.



4.8.- Integración de las señales energéticas y de recompensa

Las investigaciones recientes sugieren un circuito neural que integra la información sobre la situación energética con la información correspondiente al valor placentero de la comida, Dando como resultado la decisión de que, cuándo y cuánto comer.

Las características sensoriales alcanzan el NST del tronco del encéfalo y desde aquí pasa a las cortezas gustativas primaria y secundaria, esta última situada en la corteza orbitofrontal en la zona caudolateral. Esas dos cortezas gustativas envían proyecciones al Acc, núcleo modulado por la información procedente del ATV.

La situación metabólica llega por una parte a los núcleos hipotalámicos (ARC, HL, PVH) y por otra al tronco del encéfalo, en concreto al complejo dorso vagal que incluye el NTS.

La estructura capaz de integrar las dos informaciones parece ser el HL.

- Recibe información directa desde el ARC sobre la situación energética y responde a ella a través de 2 poblaciones neurales y sus neuropéptidos: orexígenos y anorexígenos.
- Recibe información acerca del valor hedónico de los alimentos desde el ATV y Acc.

El procesamiento de toda esta información en el HL resulta en una señal de respuesta que alcanza los núcleos troncoencefálicos implicados en el control motor de la conducta de alimentación.

El circuito de recompensa puede tener una función relevante en el control de la ingesta, pero no hay acuerdo sobre si los mecanismos correspondientes son los mismos que aquellos propios de la administración de drogas.

4.9.- Sistemas de neurotransmisión implicados en la ingesta

Además del sistema dopaminérgico, trabajos realizados en los 70 ponen de manifiesto una relación consistente entre la serotonina y la regulación del hambre y la saciedad. El núcleo encefálico con mayor población de neuronas serotoninérgicas es el núcleo del rafe. Este proyecta a regiones hipotalámicas como el ARC. Las lesiones del núcleo del rafe o la inhibición de sus neuronas provocan hiperfagia y obesidad en animales, mientras que la administración central de serotonina (o precursores) provoca una pérdida de apetito. Por tanto, la serotonina puede tener una función anorexígena sobre la alimentación.

5.- PROGRAMACION DEL CIRCUITO DE LA INGESTA

El correcto funcionamiento de la red cerebral implicada en la regulación de la alimentación requiere que durante su desarrollo las condiciones internas y externas estén dentro de los límites normales. Estas condiciones incluyen la disponibilidad de alimentos o el tipo de dieta.

En 1998 se observó un incremento significativo de los niveles de leptina durante la segunda semana de vida posnatal de ratas que no correlacionaba con una disminución significativa del peso, lo cual sugería que la leptina tuviera alguna función en el desarrollo del cerebro.

En el 2004, **Bourel y Simerly**, mostraron que la leptina funcionaba como factor trófico necesario para la establecimiento de las conexiones hipotalámicas que controlan la ingesta durante un período crítico. la administración fuera de ese periodo crítico no normalizada la densidad de las conexiones.

En el 2005, **Vickers y sus colaboradores**, mostraron que la administración de leptina en ratas con desnutrición durante la etapa fetal evitaba el desarrollo de la obesidad. hiperinsulinemia e hiperleptinemia, reafirmando el papel de esta hormona en la programación del circuito de la ingesta.

6.- TRASTORNOS ALIMENTARIOS

6.1.- Por exceso de ingesta: obesidad

En la actualidad la alimentación supone una preocupación social, pues los trastornos alimentarios acompañan al desarrollo de los países y pueden tener graves consecuencias.

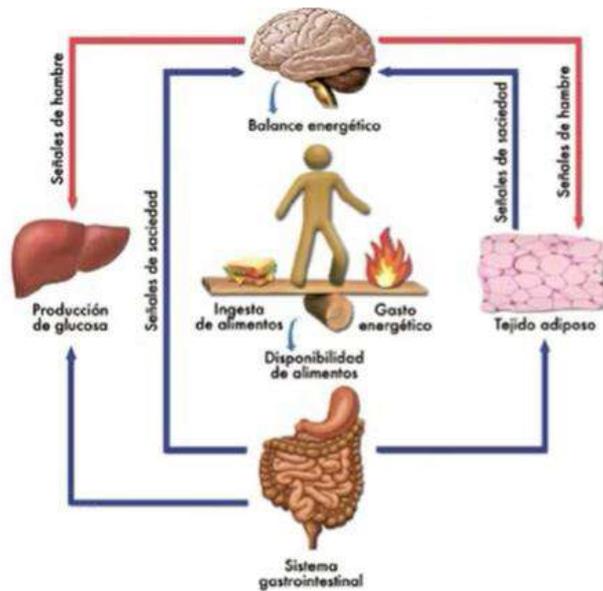
La obesidad ha sido catalogada por la OMS como la epidemia del siglo 21. en 2014 el 13% de la población adulta mundial mayor de 18 años tenía obesidad y el 39% tenía sobrepeso. Se calcula con el IMC (índice de masa corporal).

Las previsiones futuras son todavía más alarmantes pues todo indica un incremento en estos porcentajes. motivo especial de preocupación es el sobrepeso infantil, por lo que se han realizado campañas con el objetivo de inculcar hábitos de alimentación saludable y de tomar medidas en relación con la industria alimentaria.

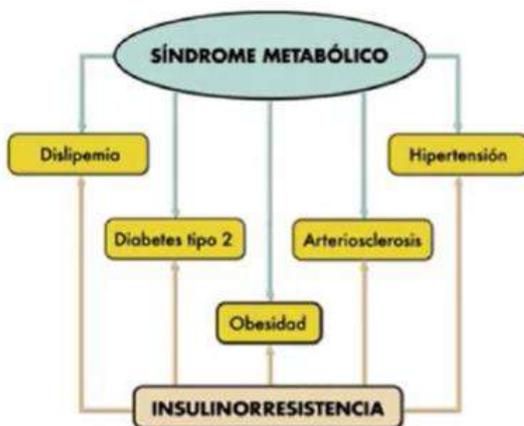
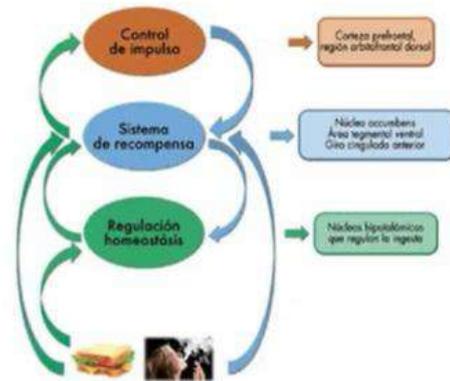
Las consecuencias de la obesidad para la salud están claramente detectadas y catalogadas en lo que se conoce como el **síndrome metabólico (SM)** que incluye trastornos como la diabetes, la obesidad, la hipertensión, la hiperlipemia y la arteriosclerosis.

La obesidad se produce cuando el número de calorías ingestas supera al número de calorías que gasta la persona y se debe a dos principales factores:

- El aumento de alimentos de alto contenido calórico en la dieta sobre todo azúcares y grasas.
- El decremento de la actividad física, propio de los países en los que la tecnología ha promovido una vida más sedentaria.



David Calvo Medel, U
 UNED INTECCA
 Psicología fisiológica, Colgado Guirao,
 Guilmón Fernández, Ortiz-Caro Hoyos,
 Claro Izaguirre, Rodríguez Zafra, Pinos
 Sanchez y Carrillo Urbano, Editorial UNED



6.1.1.- El síndrome metabólico, la insulinorresistencia y el fenotipo ahorrador

Los estudios han llevado a la conclusión de que el sistema de control de la alimentación, resultado de la evolución de millones de años, se ve forzado a responder en una situación diferente a la situación real en la que evolucionó. El cambio de la alimentación en los primates antecesores a una dieta carnívora donde no estaba garantizada la presencia de alimento ha favorecido la evolución de un sistema que permita aprovechar al máximo el alimento ingerido garantizando así la supervivencia. Esto resultó en una adaptación de la anatomía y fisiología de los individuos a estas condiciones. Sin embargo, los recientes cambios de costumbres trajeron consigo cambios en la dieta que varió incrementando la cantidad de carbohidratos y la disminución hasta la desaparición de los periodos de hambruna. Estos cambios se han producido en un periodo de tiempo muy corto en función de la evolución lo cual ha imposibilitado la adaptación de los organismos a esta nueva situación.

Parece que la insulinoresistencia es el mecanismo desencadenante del SM. Es la principal causa de la diabetes tipo 2 y consiste en un impedimento para que la insulina se una a los receptores de las células, impidiendo el paso de la glucosa. Este impedimento puede ser por el receptor o por la propia insulina. Esto conlleva un incremento de los niveles de glucosa en sangre, que a su vez estimula el hígado para seguir secretando insulina. A largo plazo conlleva una alteración del metabolismo del hígado provocando una acumulación de las grasas en las paredes de las arterias y una consecuente arterioesclerosis e hipertensión.

Algunos autores proponen que la insulinoresistencia podría tener una base genética y ser un mecanismo de supervivencia en ambientes hostiles, pues permite una mejor adaptación a condiciones con ausencia de comida y escasa contribución de hidratos de carbono, de manera que este fenómeno se convierte en una ventaja. Esta hipótesis se ve respaldada por la aparición de la diabetes gestacional, que permite al feto disponer de más glucosa durante su desarrollo.

Todas estas características se han venido denominando fenotipo ahorrador.

La hipótesis del gen ahorrador publicada por Neel (1962), propone que esta tendencia a almacenar - aprovechar al máximo la energía de los nutrientes se produzca por una determinación genética cuya expresión fenotípica es la insulina resistencia.

Hales Barker (1992) propone la hipótesis del fenotipo ahorrador que sugiere que el bajo peso de los niños al nacer incrementa el riesgo de padecer diabetes tipo 2. Estudios posteriores han determinado que la desnutrición durante la gestación provoca alteraciones en las células pancreáticas que secretan insulina, provocando la insulinoresistencia.

Otros autores proponen que el bajo peso al nacer depende de una alteración genética que afecte a factores implicados en la regulación de la secreción de insulina en el feto o a la sensibilidad de los tejidos fetales a la acción de la insulina.

Que esto se produzca en un momento crítico del desarrollo y que los efectos sean irreversibles, determina a largo plazo un incremento del riesgo de padecer las enfermedades propias del SM. La evolución no solo ha favorecido genética y ambientalmente una predisposición a fortalecer los procesos por los cuales el organismo acumule toda la energía, sino también mecanismos cerebrales que reconocen las comidas con alto valor calórico como placenteras para dotar al organismo de la suficiente motivación para ingerirlos a pesar de tener los almacenes energéticos llenos.

6.1.2.- Obesidad y circuito de recompensa

Las razones que juegan a favor de considerar la obesidad un trastorno adictivo son las siguientes:

- ❖ Hay una explicación neuroanatómica por la cual la ingesta de alimentos con alto valor hedónico es reforzada, coincidiendo estas estructuras con las responsables del efecto adictivo y recompensa ante de las drogas.
- ❖ Que los alimentos de alta palatabilidad produzcan liberación de dopamina plantea la cuestión si actúa a través de los mismos mecanismos que las drogas en los circuitos cerebrales relacionados con el refuerzo y la recompensa.
- ❖ Los obesos no son capaces de reducir su ingesta, habiendo una pérdida de control sobre los alimentos debido a sus propiedades reforzantes.

Los primeros estudios (en ratas) al respecto mostraron que el consumo de determinadas sustancias palatables generaba conductas similares a las generadas por las drogas (atracones, abstinencia, búsqueda y sensibilidad cruzada) Además de cambios cerebrales como la disminución en la Unión de la dopamina al receptor D2 en el Acc y en el estriado, y un incremento de la liberación de dopamina y acetilcolina en el Acc. Otros estudios han demostrado que las sustancias dulces (sacarina, azúcar) poseen un mayor poder de recompensa que la cocaína, siendo determinante en este efecto el dulzor, y no el contenido calórico.

Otros datos no apoyan la idea de considerar la obesidad un trastorno adictivo. aunque el azúcar se podía comportar como una droga, la ganancia de peso se producía cuando el consumo del azúcar se combinaba con alimentos grasos. Además, para que se produzca la ingesta del alimento no es suficiente con la liberación de dopamina (responsable del efecto reforzante en el consumo de drogas), sino que depende de la actividad de distintos péptidos, y finalmente, los casos de obesidad que siguen un patrón de atracones de sustancias con alto valor hedónico (característica del trastorno adictivo) son solo una porción del total de los casos, pues otros muchos se producen por una ingesta excesiva de alimentos en general.

Wang y sus colaboradores, demostraron en su estudio que la disponibilidad de los receptores D2 era significativamente menor en sujetos obesos y que además correlacionaba negativamente con el IMC. Concluyeron que el incremento de la ingesta y la consecuente obesidad podría ser un mecanismo de compensación a la disminución de dopamina. Sin embargo, en sujetos no obesos también se produce la liberación de dopamina, por lo que es difícil afirmar que esta liberación por sí misma sea la causa de la obesidad.

La investigación reciente ha demostrado, además de la disminución de dopamina, una disminución de la actividad en la corteza prefrontal y en concreto en la región orbitofrontal dorsolateral, y en el giro cingulado anterior. Una disfunción de estas regiones resulta en un comportamiento compulsivo y en concreto en la región orbitofrontal, relacionada con la saciedad sensorial específica, una disfunción podría causar una no aparición del efecto saciante tras consumir un elemento.

En resumen, la obesidad se fundamentaría en una disminución de dopamina provocando una disfunción de la corteza prefrontal en su control sobre los circuitos de recompensa generando conducta compulsiva. Esto también afectaría a regiones implicadas en la motivación, emoción/estrés y o memoria /condicionamiento.

Cabe mencionar que el consumo de drogas como el tabaco puede interferir con la conducta de ingesta. La nicotina incrementa el metabolismo basal y posiblemente el efecto anorexígeno de la leptina mediante la activación de los receptores de acetilcolina en las neuronas POMC /CART del ARC. Esto se traduce en activación de los receptores MCR4 responsables del efecto anorexígeno, es por eso cuando dejamos de fumar engordamos.

La dificultad de comparar los mecanismos de adicción a las drogas y los del control de la alimentación reside en que:

- ❖ La investigación respecto a los mecanismos neuro hormonales que regulan la ingesta se ha realizado de forma integrada considerando también los procesos fisiológicos del metabolismo energético, mientras que la adicción a las drogas se ha estudiado solo mediante los mecanismos cerebrales.

- ❖ Comer es necesario para sobrevivir y la comida se puede conseguir de forma habitual, criterios que no cumplen las drogas.
- ❖ La palatabilidad no es el único factor determinante de la ingesta: las circunstancias sociales, el estrés o la disponibilidad de alimentos también determinan la cantidad de comida a ingerir.

Lo que sí se puede afirmar es que:

- ❖ Los circuitos que regulan la adicción a las drogas están también implicados en la regulación de la alimentación.
- ❖ El comportamiento que provoca la adicción a drogas es similar al de algunas personas con obesidad.
- ❖ La investigación en este área puede procurar soluciones terapéuticas.

Otros factores a tener en cuenta son los factores genéticos, de desarrollo y alteraciones fisiológicas.

6.1.3.- Factores Genéticos que pueden contribuir al desarrollo de la obesidad

Gen Ob → El descubrimiento de la mutación del **gen ob** que codifica la leptina y que impedía la síntesis de esta hormona dio esperanzas para encontrar un posible tratamiento eficaz. las familias portadoras de esta mutación presentaban obesidad de aparición temprana por hiperfagia además de otros trastornos endocrinos relacionados con el retraso de la pubertad y una menor secreción de la hormona de crecimiento y de tirotrópina. Sin embargo, esta mutación tiene una incidencia muy baja, por lo que se ha considerado el estudio de otros genes como las mutaciones del gen del receptor 4 de la melanocortina (MCR4) y las del gen asociado a la obesidad y masa grasa (FTO).

Gen MCR4 → A diferencia de la mutación del gen de la leptina, los ratones MCR4 no presentan otro tipo de trastornos endocrinos. En humanos, esta mutación es más frecuente que la del gen de la leptina: entre el 2% y el 6% de la población, dependiendo del país, podrían ser portadores. de este gen se han detectado numerosas mutaciones, y aunque no todas tienen repercusión en el peso corporal, las que la tienen no provocan un incremento excesivo. La hiperfagia provocada es especialmente significativa cuando la ingesta es de grasas, por lo que en estos sujetos no hay que valorar bien la interacción con el entorno alimentario.

Gen FTO → La investigación sobre el FTO es muy reciente. se ha visto que se expresa ampliamente en varios tejidos, principalmente en el cerebro y en concreto el hipotálamo es la región con mayor expresión de este gen. existe una relación directa entre la regulación de este gen y la ingesta. en combinación con una afectación del **IRX3** parece ser determinante para un incremento en el IMC.

Debido a que los estudios sobre una determinación monogenética no han sido muy concluyentes se sugiere que también puede darse en un número determinado de casos a una **etiología poligénica**, actuando sobre procesos fisiológicos relacionados con el metabolismo y la ingesta, de manera que el conjunto provoque la obesidad en distintos grados.

6.1.4.- Factores De desarrollo que podrían determinar la aparición de la obesidad

La influencia del peso al nacer se estudió en casos de bajo peso (Dutch Hunger Winter, 1944-1945), como en casos de un peso por encima de la media. se encontró que el efecto del peso al nacer influía en el IMC en un modelo en forma de U: Las mujeres con menores o mayores pesos al nacer eran las que presentaban un mayor IMC en la etapa adulta (Curham et al. 1990). Estos datos resultan congruentes con la hipótesis del fenotipo ahorrador. Algunos autores sugieren que la malnutrición durante el desarrollo, ya sea en cantidad o calidad, provoca una alteración en la programación del funcionamiento de los circuitos hipotalámicos en su respuesta a la señalización de los diferentes péptidos.

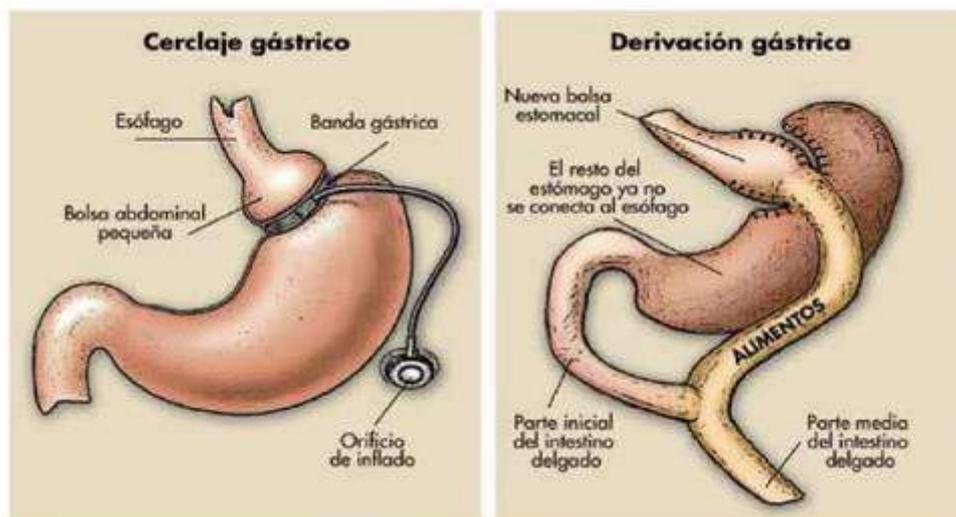
En definitiva, la obesidad se produce por superar en la ingesta de las calorías que el cuerpo gasta. sin embargo, en la mayoría de los casos se debe a una etiología multifactorial, con necesidad de tratamiento complejo.

6.1.5.- Tratamiento de la obesidad

El descubrimiento de la leptina puso esperanzas en un tratamiento, sin embargo, solo sería aplicable a las personas que presenten la mutación correspondiente y no es válido para personas cuya obesidad se debe a otras causas. De hecho, se ha encontrado niveles elevados de leptina en estas personas, lo que sugiere que la leptina no esté ejerciendo el efecto saciante característico. Esto ha permitido que los investigadores sugieran una posible leptinorresistencia, una incapacidad en las estructuras hipotalámicas de responder a esta hormona, bien por un fallo en los sistemas transportadores o por la inhibición de las señales intracelulares que regulan la acción de la leptina.

Todos los tratamientos se basan en dieta y ejercicio. Otros métodos también muestran mejoría, como el caso de la cirugía (obesidad mórbida) con cierta eficacia a largo plazo. Se recomienda sobre todo cuando la gravedad de los trastornos asociados pone en riesgo la vida. Las más utilizadas son:

- **Cerclaje:** situar un anillo que reduce el estómago.
- **Derivación gástrica:** Unión de una pequeña porción del comienzo del estómago con el intestino delgado aislando así el resto.



Ambos métodos resultan en una menor capacidad del estómago y una consecuente disminución de la ingesta. Tienen una eficacia de un 30% en la disminución de la obesidad y en el 50% disminuye significativamente el riesgo de padecer diabetes tipo 2. Los medicamentos

no suelen ser la primera opción recomendada, administrándose solo cuando la dieta y el ejercicio no funcionan o cuando la obesidad pone en riesgo a los pacientes en aquellas personas con un IMC superior a 27-30.

Para que un fármaco anorexígeno sea válido debe reducir el peso, tener una buena relación coste beneficio y estar disponible. Son muchos los medicamentos que han sido retirados a posteriori por el riesgo que suponían los efectos secundarios. Estos medicamentos funcionan actuando sobre 3 mecanismos diferentes:

- ✓ Producir saciedad Y/O disminución del apetito
- ✓ Disminución de la absorción de nutrientes
- ✓ Aumento del gasto energético

Hoy en día el medicamento autorizado es el Xenical (orlistat). Reduce aproximadamente un 30% de la absorción de grasas y sus efectos secundarios están relacionados con alteraciones gastrointestinales. En la actualidad los nuevos descubrimientos y la combinación de fármacos que actúen sobre distintas dimensiones de la obesidad parece ser una posible vía de tratamiento.

6.2.- Por restricción de la ingesta: anorexia y bulimia

Los trastornos por restricción de ingesta persiguen disminuir el peso por debajo de los parámetros determinados como adecuados para la edad, estatura y sexo de una persona.

La anorexia y la bulimia, aunque comparten la finalidad de adecuar la imagen corporal a determinados patrones considerados socialmente idóneos, se manifiestan de forma diferente y no reparan en el deterioro que supone para la salud. Aunque la sintomatología es específica en cada 1 de estos trastornos el origen suele ser el mismo: una dieta que se convierte en muy estricta. En el caso de la anorexia llegando a la desnutrición y en la bulimia a una ingesta desequilibrada.

6.2.1.- Anorexia nerviosa

Suele aparecer en mujeres adolescentes (95% mujeres) con una prevalencia en torno a un 1%. Es 1 de los trastornos mentales con mayor índice de mortalidad, siendo la principal causa de mortalidad el suicidio (4% mayor que en la población en general). su principal síntoma es la restricción excesiva de la alimentación, pero otros datos son, según el DSM: un miedo intenso a engordar, distorsión sobre el reconocimiento de las dimensiones, forma, aspecto y peso del propio cuerpo y en muchos casos una actividad física excesiva.

La restricción excesiva de la ingesta pone en riesgo el necesario equilibrio energético y provoca alteraciones en distintos sistemas y procesos del organismo: alteraciones en los niveles de electrolitos, pérdida de tejido muscular, problemas gastrointestinales, óseos, cardiovasculares etc. Que pueden llegar a ser incompatibles con la vida.

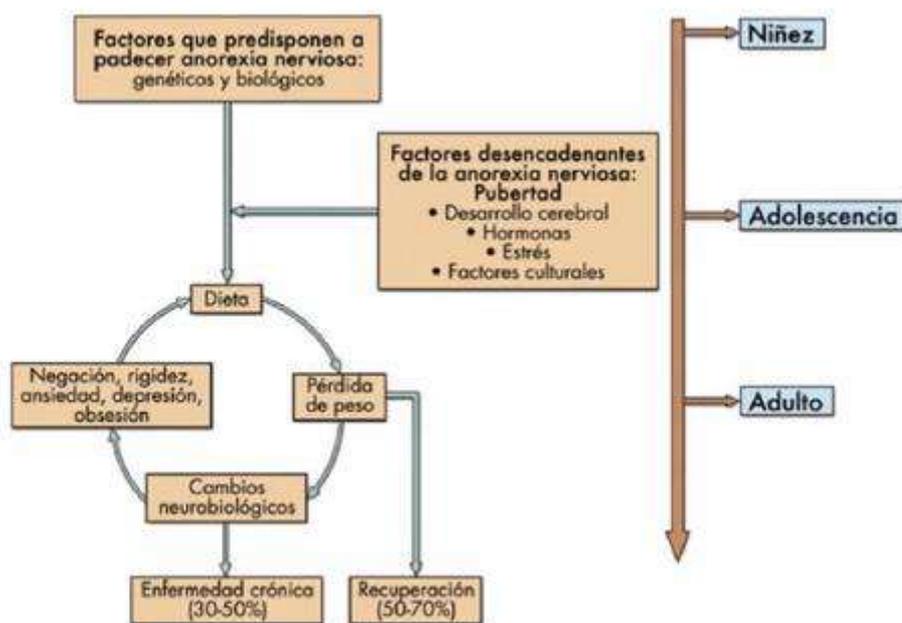
El origen de la anorexia se ha intentado explicar desde diferentes campos como la genética, la psicología, la sociología o la neurociencia. Sin embargo, no hay una explicación científica contundente de por qué la dieta se mantiene y se hace más estricta. algunos autores agrupan los factores neurobiológicos que pueden provocar una anorexia nerviosa en dos categorías:

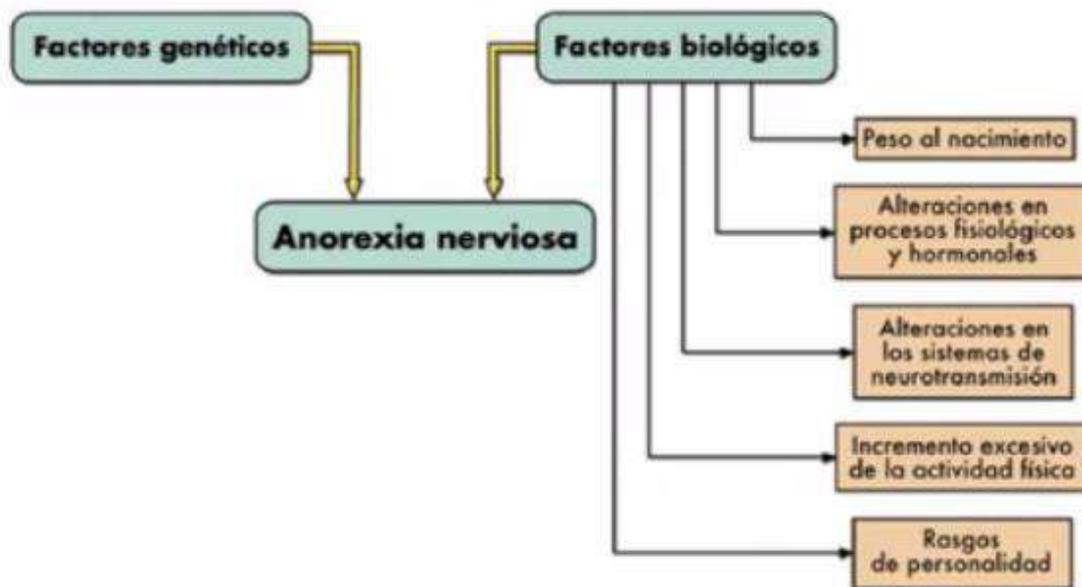
- Factores que predisponen e incrementan la vulnerabilidad de una persona a padecer este trastorno:
 - Factores genéticos

- Biológicos
- Psicológicos socioculturales
- **Factores que desencadenan:** Situaciones de estrés que llevan a seguir una dieta que termina abusando malnutrición y otras alteraciones neurobiológicas que favorecen el agravamiento del trastorno.

Factores condicionantes o de predisposición de la anorexia nerviosa

En diversos estudios se ha comprobado que los factores genéticos pueden contribuir en un más de 50% de la varianza de la AN, siendo más frecuente la aparición de esta enfermedad entre familiares. Por ejemplo, la probabilidad de padecer AN cuando una hermana gemela padece este trastorno es significativamente mayor en gemelas monocigóticas que en gemelas de dicigóticas. Los estudios más concluyentes que han querido comprobar que cromosomas y genes contribuyen a este trastorno han relacionado alteraciones en los cromosomas 1 y 10 con la AN. En el cromosoma 1 se han descrito alteraciones en los genes que codifican los receptores de serotonina 5-HT2a, 5-HT2c y 5-HT2d Que podrían provocar un incremento en la probabilidad de padecer AN. Los estudios que han querido relacionar la genética de los sistemas de la leptina o la melanocortina no se han replicado por lo que requieren de más investigación.





A pesar de la demostrada influencia genética hay un acuerdo general en que se debe considerar la etiología poli genética y otros factores además de la herencia. Los factores biológicos estudiados han sido el peso corporal al nacimiento, alteraciones en distintos sistemas fisiológicos, hormonales y de neurotransmisión, el incremento de la actividad física y los riesgos de personalidad. Parece que un mayor peso al nacer, así como tendencias de tasas de peso y crecimiento mayores podrían ser consideradas como posibles factores de riesgo. Sin embargo, otros estudios han mostrado que el bajo peso de madres anoréxicas también predispone a sufrir AN a las hijas, por lo que es posible que se unan la predisposición genética con desencadenantes potenciales provocados por el bajo peso al nacer. Por tanto, el alejamiento de los parámetros considerados normales en el peso de los niños al nacer tanto por exceso como por defecto podría suponer una mayor susceptibilidad a padecer trastornos alimentarios en la etapa adulta. Que sea 1 u otro dependería de otros factores genéticos, neuropsicológicos o ambientales.

Es difícil establecer otro parámetro biológico pues cuando la enfermedad se diagnostica y hay restricción de ingesta y no se puede saber si es causa o consecuencia de la enfermedad.

En cuanto a las posibles alteraciones de procesos fisiológicos y sistemas hormonales se ha comprobado un volumen cerebral reducido y alteraciones en el metabolismo en las regiones corticales frontal, cingulada, temporal y parietal. Sin embargo, estos parámetros vuelven a valores normales en caso de recuperación del trastorno por lo que se considera más consecuencia que causa de la AN.

En cuanto al sistema cardiovascular se aprecian alteraciones en el ECG como la bradicardia sinusal (35 -95%) que parece ser debida a un incremento en el tono vagal y una disminución del IM. a nivel hormonal se observan menores niveles de tiroxina (T4), triiodotironina (T3) y de hormonas sexuales, incremento en los niveles de cortisol y alteraciones de la hormona de crecimiento, provocando retrasos en el crecimiento en casos de aparición temprana de la AN. Finalmente, la **osteopenia** provocada por falta de minerales puede incrementar el riesgo de sufrir fracturas en la etapa adulta.

De los sistemas de neurotransmisión, el más relacionado con la AN, ha sido **el sistema serotoninérgico**. la serotonina modula la ingesta, la actividad motora, el estado de ánimo, el

control del impulso y la recompensa, las conductas obsesivas, y estos aspectos parecen estar afectados en personas anoréxicas. También en las que han padecido este trastorno, pero se han recuperado.

Otro sistema de neurotransmisión estudiado es **el sistema dopaminérgico**, relacionado con el valor hedónico del alimento, pues se observa cierta incapacidad para experimentar placer o satisfacción con la comida que permanece, aunque menos intenso tras la recuperación. Además, el exceso de ejercicio y su consecuente liberación de dopamina desde el núcleo estriado ventral hacia regiones mesolímbicas podrían actuar como reforzadores y mantener la AN. Se ha encontrado disminución de los niveles de dopamina en el LCR y otras alteraciones que afectan al receptor de dopamina D2 que podrían explicar el déficit del sentimiento de placer con la comida.

“Triada de las mujeres atletas” o “anorexia atlética”:

En las mujeres que realizan deportes de competición el riesgo de padecer AN aumenta. Es la combinación de un aporte energético inadecuado, disfunción menstrual y debilitamiento óseo. En estos casos la AN no suele ser un recurso para conseguir un aspecto físico determinado sino para aumentar el rendimiento deportivo, aunque también cursa como miedo a engordar. ocurre de forma más cíclica, en el evento deportivo se manifiesta de forma más consistente la AN, pero pasada la competición el control de la alimentación se vuelve más laxo.

Anorexia basada en actividad (ABA)

Que el exceso de ejercicio podría estar relacionado con la aparición y/o mantenimiento de la AN se ha explicado desarrollando un modelo en animales conocido como Anorexia basada en actividad (ABA), que permite a roedores acceder a comida una hora al día y las 23:00 h restantes estar alojados a una jaula con una Rueda de actividad. los animales pasan mucho tiempo corriendo en la Rueda lo que provoca una pérdida de peso significativa. La restricción de la dieta en sí misma no pone en riesgo la supervivencia, pero el incremento del ejercicio sí puede llevar a la muerte. Los síntomas que aparecen en estos roedores son paralelos a los de la AN: cese del ciclo menstrual/estral, hipotermia y alteraciones en el ciclo circadiano de sueño vigilia, por lo que se acepta este modelo como un modelo de AN.

Este efecto ha sido explicado de diferentes formas:

- El exceso de actividad supone un impulso de búsqueda de alimentos ante la disminución de energía.
- La actividad tiene efectos reforzantes, implicando por tanto al sistema dopaminérgico.
- Podría ser un mecanismo para regular la temperatura corporal.

Hacen falta más investigaciones para determinar la razón de que este fenómeno se produzca, sin descartar las 3 explicaciones mencionadas.

Rasgos de personalidad

En cuanto a los rasgos de personalidad, el perfeccionismo, la tendencia al aislamiento social, la baja autoestima y una necesidad obsesiva de autocontrol son características comunes a las personas que padecen AN, y suelen persistir aún después de una parcial / total recuperación. por tanto, se podría considerar que estos rasgos sean factores de vulnerabilidad.

Factores desencadenantes de la AN

Estos factores están relacionados generalmente con el estrés por algún tipo de cambio que exige una mayor responsabilidad en la persona. Al ser un trastorno multifactorial donde los aspectos genéticos, neurobiológicos y psicosociales determinan la aparición y desarrollo de este trastorno, no hay una teoría clara sobre los factores desencadenantes de la AN.

Tratamiento y recuperación

Al no saber la causa biológica exacta por la que se desarrolla la AN, el tratamiento se enfoca a la terapia para cambiar las conductas inadecuadas, basándose en la comprensión de la propia actuación del paciente. En cuanto a la evaluación de los parámetros que presentan mejoría cuando la enfermedad se ha superado no hay un consenso.

Algunos autores han demostrado que las alteraciones neurológicas o psicosociales (ansiedad, obsesión, perfeccionismo) parecen recuperadas una vez superada la AN.

Otros autores demuestran que las disfunciones detectadas en el sistema serotoninérgico o los rasgos de personalidad ansiosa, obsesiva, perfeccionista... permanecen, aunque otras alteraciones neurobiológicas recuperan sus valores normales.

6.2.2.- Bulimia nerviosa

Consiste en una alteración de la conducta de ingesta que se manifiesta con un desajuste de la dieta. La persona presenta episodios de una ingesta de poca duración, pero de gran cantidad de alimentos denominados atracones, con una sensación de pérdida de control, seguido de una purga. Su prevalencia es mayor que la de la AN (1-4%) siendo más frecuente en mujeres y con alto porcentaje de mortalidad (3.9%). El objetivo último es la pérdida de peso que no siempre se consigue pues las purgas no son efectivas al 100%. Puede estar acompañado del seguimiento de una dieta menos restrictiva que en el caso de la AN, y su criterio de diagnóstico es que los atracones se produzcan una vez a la semana, de promedio, durante 3 meses (DSM-5).

Varios estudios establecen que factores genéticos específicos pueden determinar la aparición de la BN, pero no muestran resultados tan claros como en el caso de la AN, por lo que se considera una mayor participación del ambiente. Se relacionan las alteraciones del gen del receptor de la serotonina 5-HT_{2g} con la BN por su impulsividad relacionada con una disminución de los niveles de serotonina.

Presenta heterogeneidad en su manifestación. Los rasgos de perfeccionismo, evitación del daño, imposibilidad afectiva e impulsividad, aunque aparecen en la mayoría de los pacientes difieren en el grado de aparición.

En cuanto a las causas se ha sugerido que la impulsividad y pérdida del control, junto a la disminución del valor de recompensa de los alimentos, podría ser un determinante crítico y que podrían explicarse estas alteraciones desde una disfunción del sistema serotoninérgico. La alteración de la actividad cerebral de regiones que procesan la experiencia placentera de la ingesta (corteza prefrontal, área tegmental ventral o Acc) provoca una disminución de esa sensación de recompensa, que se suple con una ingesta de cantidades mayores de comida. Además, los pacientes con BN presentan mayor activación de las redes neuronales de la región lateral de la corteza frontal y otras áreas relacionadas con la inhibición de la impulsividad, en respuesta a estímulos relacionados y no relacionados con la comida.

TEMA 5: PSICOBIOLOGIA DE LAS EMOCIONES

1.- INTRODUCCION

1.1.- Qué son las emociones y los sentimientos

Emoción: impulso para la acción.

Sentir: percibir por los sentidos.

Las emociones y los sentimientos se diferencian en que **las emociones** se corresponden con estados fisiológicos corporales, mientras que **los sentimientos** hacen referencia a las sensaciones subjetivas conscientes debidas a las emociones. Ambas surgen como respuesta a demandas externas o internas y consiguen movilizar al sujeto hacia la acción mediante una serie de cambios psico biológicos.

3 componentes básicos de la emoción, los 3 con alto valor adaptativo:

- **Fisiológico:**
Reacciones fisiológicas involuntarias cuya finalidad es preparar al individuo para la acción e informar de los Estados emocionales propios a otros sujetos.
- **Conductual:**
Acciones cuya finalidad es la satisfacción de la necesidad manifiesta. Pueden ser automático e involuntario (reacción), o resultado de la reflexión y por tanto conducta voluntaria que requiere de la consciencia de las emociones. Para ello es importante la introspección que permite no reaccionar impulsivamente e integrar la acción en un marco referencial de los valores personales y sociales, así como el contexto. Para **Damasio (2000), Denton (2009) y Bach (2015)** las emociones han sido fundamentales en el desarrollo de la conciencia humana.
- **Vivencial:**
Experiencia subjetiva de la emoción. Es involuntario y depende tanto de la historia filogenética como de la ontogenética. Es privado y puede ser consciente o inconsciente. Este componente requiere un tiempo dedicado a pensar y reflexionar sobre los sentido para poder comprobar el significado de ese sentimiento, lo que implica un alto grado de autoconsciencia y procesamiento cognitivo como por lo que probablemente sea específicamente humano. Por ello, este tercer componente no siempre se produce.

Cada componente podría contar con un soporte psicobiológico diferenciado: el **componente fisiológico** requiere el funcionamiento del **sistema subcortical** que inicia las respuestas endocrinas y para los **componentes conductuales y vivenciales** es necesario el funcionamiento coordinado de **estructuras subcorticales y corticales** que permitan la acción, cognición y consciencia, especialmente la corteza prefrontal.

1.2.- La Función adaptativa de las emociones y los sentimientos

Los componentes fisiológicos y conductuales de las emociones dan lugar a una respuesta rápida y automática. Proporcionan la capacidad de responder rápidamente a situaciones potencialmente peligrosas para la supervivencia del propio individuo y de la especie. Para entender la función que tiene la consciencia propia de los sentimientos se ha estudiado el desarrollo ontogenético.

La consciencia de los sentimientos posibilita emprender las acciones necesarias y adecuadas para poder satisfacerlos de forma apropiada sobre todo en situaciones en las que una acción automática no es adaptativo en el contexto social e interpersonal. Las emociones tienen por tanto una función comunicadora, fundamental para la supervivencia de la especie, aunque eso requiera entrenamiento y aprendizaje. A pesar de ser universales y surgir de forma espontánea, el acceso al significado emocional de las sensaciones requiere un aprendizaje específico. Pueden ser desadaptativos e inadecuados pudiendo dar lugar a un desajuste emocional y / o patologías de diferente intensidad y/o gravedad. También puede contribuir a ello la falta de conexión de la persona con sus propias emociones y sentimientos, a la interpretación desajustada que se dé a los mismos, al manejo inadecuado de la capacidad de autorregulación emocional y/o a la intolerancia a la frustración propia que produce la vida diaria.

1.3.- Clasificación de las emociones

Darwin en su libro “*la expresión de las emociones*” (1872) describe detalladamente cada movimiento facial y corporal que acompaña cada emoción y postula que la expresión de las emociones es innata y universal. Ekman, Siguiendo esta línea, planteó las emociones básicas o primarias, que no son la suma o combinación de varias emociones. La expresión y el reconocimiento de estas emociones primarias es innato y universal, no dependiendo de la cultura. Según Ekman existen 6 emociones básicas y universales.

Jack y cols (2014) Observaron que algunas expresiones faciales comparten al inicio de su estructuración ciertos movimientos musculares básicos a los que se denominan **unidades de acción**. Este descubrimiento los llevó a unificar a las emociones que las acompañan, pasando de 6 a 4 emociones básicas. Sin embargo, a día de hoy sigue siendo una polémica activa, pues no se sabe si el dato de Jack y cols es suficiente para igualar estas emociones desde un punto de vista comunicativo o vivencial.

Los datos apuntan a que la activación emocional no es totalmente específica ni totalmente inespecífica, y las técnicas de neuro imagen han permitido establecer correlaciones entre diferentes experiencias emocionales y la activación de áreas cerebrales específicas.

2.- HISTORIA DEL ESTUDIO PSICOBIOLOGICO DE LAS EMOCIONES

El estudio de las emociones ha variado mucho en sus inicios fueron estudios introspectivos que analizaban las reacciones físicas asociadas a cada emoción mediante la introspección de los teorizadores, la observación de casos y la reflexión personal. El rechazo de la introspección como método científico cambió el panorama de la investigación respectiva.

Hasta hace relativamente poco el interés estaba centrado en la conducta observable y los mecanismos neurobiológicos anatómicos, fisiológicos y hormonales correspondientes, sin atender el significado y valor subjetivo de las emociones. La investigación se realizaba en animales de laboratorios centrándose en emociones observables y fácilmente elicitable (estrés, ansiedad y miedo). A pesar de ser enriquecedora esta aproximación resulta parcial por no tener en cuenta la función psicológica de las emociones. En la actualidad como las técnicas de neuro imagen no invasivas permiten estudiar el cerebro en vivo y así determinadas emociones: alegría, amor, compasión, tristeza, enfado ...etcétera.

2.1.- Primeros estudios sobre la psicobiología de la emoción

Finger (1994) realizó una revisión amplia sobre los primeros estudios de los procesos emocionales:

- ❖ **Aristóteles** pensaba que las emociones son influenciadas por el intelecto, mientras que las pasiones son instintivas y se asocian a procesos corporales inferiores.
- ❖ **Willis (1664)** siguiendo las hipótesis localizacionistas, busca la localización cerebral de las emociones e intentó situarlas en el control central de las vísceras.
- ❖ **Jackson (siglo 19)** teorizó que la disfuncionalidad emocional se debe a pérdida del control superior sobre centros inferiores. El control superior diferencia a los humanos de los animales. Esta idea influyó mucho a Freud.
- ❖ **Freud** distinguía el ello (instintos animales, pasiones e instintos), el yo (control y ajuste a la realidad de estos instintos y pasiones) y el superyó (ajuste a los principios éticos y Morales).
- ❖ **Duchenne (1862)** fue 1 de los primeros en estudiar la musculatura implicada en la expresión facial y corporal de las emociones, y diferenció la sonrisa falsa de la genuina. Denominó el músculo cigomático mayor “el músculo de la alegría”, de contracción voluntaria, mientras que el músculo orbicular solo se contrae con el placer verdadero.
- ❖ **Darwin** fue el primer autor con relevancia actual en el estudio psico biológico de las emociones, seguido por Ekman más recientemente que ha trabajado demostrando la universalidad de las expresiones faciales y su origen biológico tal y como planteaba Darwin.

2.2.- Teoría de Darwin sobre la evolución de la emoción

La teoría de Darwin fue una de las primeras aproximaciones sistemáticas en el ámbito de la psicobiología. Concluyó en la existencia de expresiones faciales universales, Lo cual implica 3 cuestiones fundamentales:

- ✓ parece haber un origen común
- ✓ las principales acciones expresivas son innatas y heredadas
- ✓ la expresión o el lenguaje de las emociones sirven al bienestar y supervivencia

El origen de la expresión emocional fue explicado mediante 3 principios:

1.- El principio de los hábitos útiles asociados: los Estados de ánimo llevan acciones complejas cuya finalidad es aliviar los satisfacerlos. Un estado de ánimo o sensación tiende a provocar siempre los mismos movimientos o expresiones, aunque ya no tengan la utilidad originaria o si el estado anímico o sensación es débil. El intento de controlar el primero de estas expresiones no es efectivo en la musculatura menos voluntaria dando lugar a microexpresiones faciales.

2.- El principio de la antítesis: Si ante un estado de ánimo se produce otro opuesto, se manifiesta una tendencia involuntaria e imperiosa a realizar movimientos contrapuestos a los primeros.

3.- El principio de las acciones directas debidas a la Constitución del sistema nervioso, de manera totalmente independiente de la voluntad y también hasta cierto punto del hábito.

Darwin defendía que determinadas respuestas emocionales acompañan a los mismos Estados emocionales en todos los miembros de una especie, constituyendo un modo de comunicación denominado protolenguaje. Los investigadores que estudian la inteligencia emocional parecen apoyarse en estas tesis de Darwin.

La inteligencia emocional nos permite:

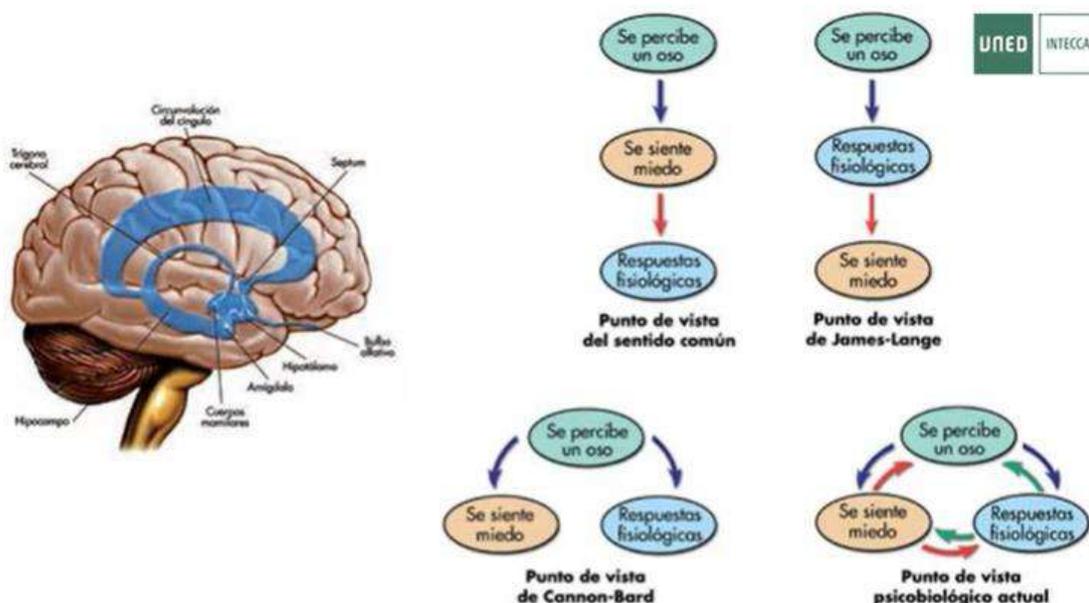
- ❖ Conocer las propias emociones
- ❖ Manejar las emociones
- ❖ Motivarse a sí mismo
- ❖ Reconocer las emociones de los demás
- ❖ Establecer relaciones

A partir de la comparación de la expresión emocional entre diferentes especies Darwin elaboró una teoría de la evolución sobre la evolución y el desarrollo de la expresión emocional cuyos 3 principios son:

1. Todos los movimientos expresivos comenzaron a realizarse de forma voluntaria y por la fuerza de la imitación se extendieron a todos los individuos. La expresión de las emociones evolucionado a partir de conductas que indicaban que haría el animal.
2. Revelar el estado de la mente no fue la intención pretendida, pero funcionó a modo de señales comunicativas que en caso de ser beneficiosas evolucionarían.
3. Algunos movimientos expresivos derivan del intento de impedir o controlar otros movimientos expresivos (llanto y cara de tristeza). Esto explica que la conciencia y la voluntad hayan participado en el desarrollo filogenético de la expresión emocional.

Darwin explica la función comunicativa con el ejemplo de *las manifestaciones de amenaza*. La amenaza habría evolucionado de la conducta de agresión y de las primeras conductas de lucha, y el amenazado puede interpretar las señales como una agresión inminente. Aquellos animales que manifestarán su agresividad de forma más efectiva y consiguieran intimidar al contrincante contarían con una ventaja en la supervivencia, de manera que acaba convirtiéndose en un modo de comunicación de las Intenciones.

2.3.- Teorías fisiológicas: Jame-Lange y Cannon-Bard



2.3.1.- Teorías fisiológicas: James-Lange

No lloramos porque estemos tristes, sino que estamos tristes porque lloramos (James, 1989). La primera Teoría fisiológica de forma simultánea por James y Lange (1884). Propusieron que

las emociones son respuestas cognitivas a la información que la corteza cerebral percibe de los cambios fisiológicos que tienen lugar en el cuerpo. La experiencia cognitiva de la emoción (los sentimientos) son secundarios a la expresión fisiológica de la emoción. El objeto de emoción puede ser interno (recuerdos) o externo (percepciones de diferentes estímulos), y producen emociones diferentes en cada persona ya que depende del valor subjetivo que tiene cada estímulo para cada persona. Lo que James denominó sensación emocional es equivalente a la definición de sentimiento.

Esta idea no es incompatible con la teoría del origen fisiológico de las emociones. La experiencia de la emoción tiene una causa general eminentemente fisiológica y se produce después de que la corteza reciba las señales sobre las alteraciones del Estado fisiológico. Que el mero recuerdo puede volver a evocar la misma emoción explicaría lo que ocurre con el recuerdo de los acontecimientos traumáticos y el trastorno de estrés postraumático.

En resumen, las manifestaciones corporales se producen en primer lugar si los Estados corporales no fueran inmediatos a la percepción esta sería meramente cognoscitiva e intelectual, las percepciones se podrían evaluar y juzgar, pero no sentir.

2.3.2.- Teorías fisiológicas: Cannon-Bard

La controversia generada con la teoría fisiológica de James-Lange hizo que Cannon propusiera una teoría alternativa, Posteriormente ampliada por Bard, que a día de hoy se conoce como **teoría de Cannon-Bard**. La experiencia emocional puede tener lugar de forma independiente a la expresión emocional y las emociones se pueden experimentar, aunque no se perciba los cambios fisiológicos asociados a ellas. Señalan que no hay una correlación fiable entre la experiencia de una emoción y el estado fisiológico del cuerpo.

Los estímulos tienen dos efectos diferentes e independientes: por un lado, el estímulo percibido por la corteza cerebral provoca el sentimiento, y por otro, activa cambios corporales estimulando el sistema neurovegetativo y somático. Por tanto, la experiencia emocional y su expresión son procesos paralelos sin relación causal directa. Estos autores propusieron el hipotálamo, informado desde el tálamo, como estructura coordinadora de las respuestas emocionales. Pueden ser activados de forma directa (sentidos) e indirecta (proyecciones corticales), y aportan las órdenes motoras y la información necesaria para la valoración cognitiva de esas órdenes.

Según esta teoría mediante una decisión cognitiva se puede iniciar o modificar una respuesta emocional, influyendo sobre la percepción cognitiva del acontecimiento. **Hans Seyle (1974)** Que se ha dedicado a estudiar la respuesta de estrés, propone que podemos adaptarnos sin sufrimiento al estrés de la vida diaria, buscando estar en consonancia con los propios valores, meditando y conectando con nuestras emociones.

El hecho de que la percepción del propio estado corporal influye en la interpretación del estado psicológico apoya un cierto grado **la teoría de James-Lange**, pero también le cuestiona pues el estado mental también influye sobre el estado corporal. Así pues, estas dos teorías pueden considerarse compatibles y complementarias.

A raíz de estos datos han sido realizados estudios para contrastar la hipótesis de la retroalimentación facial de las emociones (poner cara de felicidad o bienestar puede ayudarnos a sentirnos mejor):

- **Rutledge y Hupka (1985)**: Confirmaron en su estudio esta hipótesis de la retroalimentación facial de las emociones y con ello la influencia de la percepción Del Estado corporal sobre la sensación emocional.
- **Kleinke y cols (1998)**: También confirmaron la hipótesis y además comprobaron que estos efectos eran mayores en los participantes que tenían un alto grado de autoconciencia.
- **Capella (1993)**: Aplicó la teoría al contexto interpersonal con su hipótesis de la retroalimentación facial interpersonal, según la cual el tono hedónico facial que un sujeto muestra imitando a otro puede influir en el afecto que el primero pueda sentir hacia aquel que imita.

Estos trabajos exponen que la decisión consciente de tener una determinada actitud hacia lo que acontece, puede modificar el modo en que reacciona todo el organismo y al mismo tiempo influir en cómo nos sentimos con nosotros y nuestro entorno material e interpersonal.

A favor de **la teoría de James Lange** está el argumento de los fármacos betabloqueantes que disminuyen los síntomas de la ansiedad afectando al sistema nervioso periférico y consiguen así disminuir la percepción de la ansiedad.

James limitaba su teoría a las cuatro emociones implicadas en la supervivencia de la especie: miedo, alegría, rabia y tristeza. Estas emociones necesitan un mecanismo más rápido para poner en marcha los comportamientos asociados y probablemente la percepción posterior Del Estado emocional o sentimiento es menos importante para salvar la vida, pero sí para el aprendizaje de la experiencia. El error en esta teoría está en considerar los cambios físicos anteriores y siempre causantes de los Estados mentales y que la experiencia emocional ocurre igual en todas las emociones y circunstancias.

2.4.- Primeras aportaciones neuroanatómicas

2.4.1.- Aportaciones de Cannon-Bard

Cannon (1927) y Bard (1928) realizaron los primeros trabajos encaminados a estudiar las estructuras neurales de las emociones. En la década de 1920 Cannon señalaba que una emoción intensa desencadena una reacción de emergencia que puede tomar dos caminos lucha o huida. **Estas respuestas están mediadas por el sistema nervioso simpático y son inespecíficas.** No informan a la corteza de la naturaleza del suceso emocional (experiencia y expresión emocional son procesos paralelos). Las estructuras mediadoras que regulan los signos periféricos de la emoción serían el hipotálamo y el tálamo, según encontraron en experimentos en gatos. La información sensorial tras alcanzar el tálamo se bifurca en dos posibles vías:

- ✓ **Cortical** para el sentimiento
- ✓ **Hipotálamo** para reacción fisiológica.

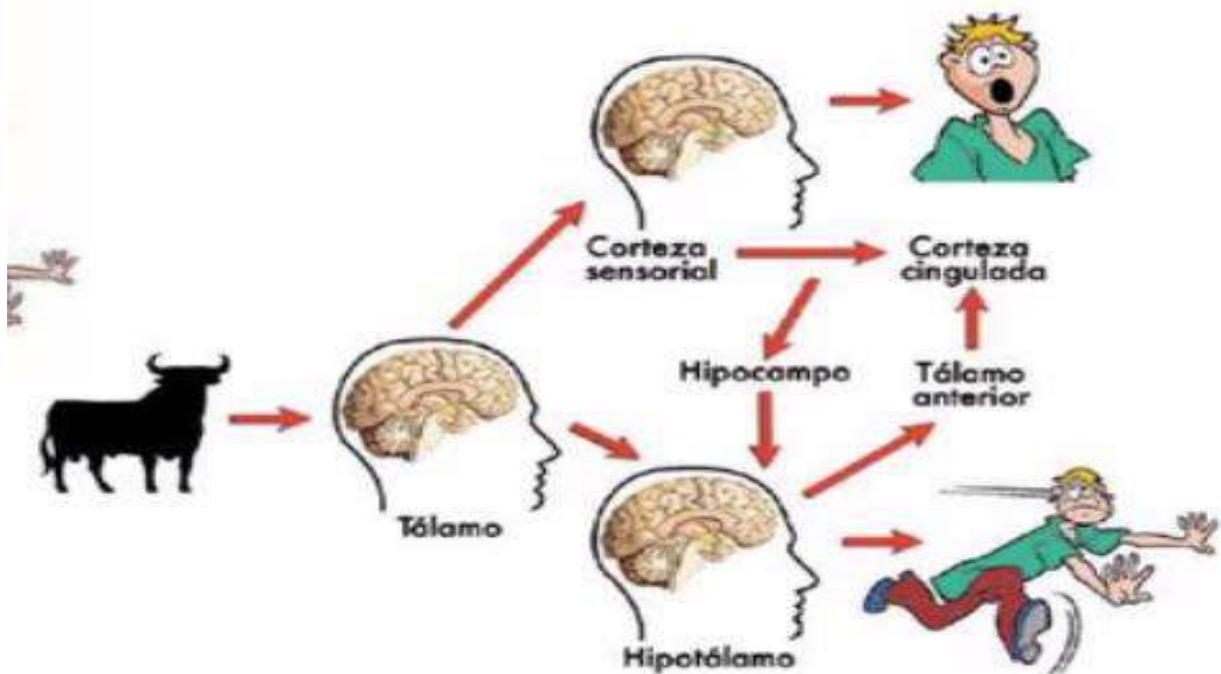
En un intento de unificar estos dos aspectos sugirió que las estructuras subcorticales son responsables de las inspecciones emocionales más primitivas y de la activación de los cambios autonómicos, mientras que el diencéfalo era esencial para las sensaciones simples y para activar la corteza para la apreciación consciente de las emociones. Esta primera teoría sirve de base para varios planteamientos actuales y los trabajos de Cannon y Bard fueron complementados por **Walter Hess (1932)** que ganó el premio Nobel en fisiología y medicina en

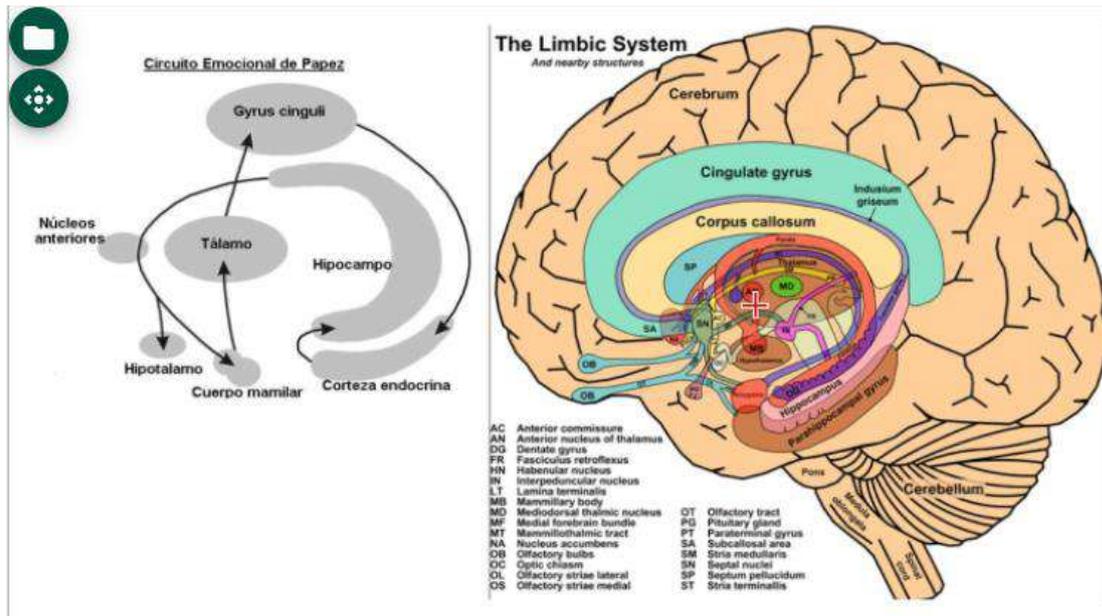
1949 gracias a su estudio en gatos: según qué región hipotalámica se estimulaba los gatos mostraban furia, ataque o defensa (miedo).

2.4.2.- El descubrimiento del sistema límbico

Aunque fueron claves los estudios de Cannon Bard y Hess para entender la importancia del hipotálamo en la expresión de la emoción, el antecedente de estos hallazgos es Christfried Jakob (1907, 1911, 1913) quien realizó una descripción anatómica de las estructuras implicadas en el control de las emociones. Es el antecedente más directo y desconocido del Circuito de Papez (James Papez 1937). Papez hipotético hizo que el hipocampo, el giro cingulado, el hipotálamo, el núcleo tal amigo anterior y las interconexiones entre estas estructuras constituyen el mecanismo central de la emoción. También diferenciaba las estructuras de la expresión emocional más primitiva de la experiencia emocional subjetiva (estructuras corticales).

La estimulación sensorial provoca de forma directa una respuesta fisiológica que se dirige a la corteza singular a través de la parte anterior del tálamo, donde se realiza la integración de la información proveniente de ambas vías dando lugar al sentimiento, Para finalmente alcanzar el hipotálamo mediante el hipocampo para producir las reacciones corporales. La acción ejercida por las estructuras subcorticales da lugar al la expresión de los Estados emocionales y la acción de dichas estructuras sobre la corteza cingulada permite la experiencia emocional o sentimiento.





2.4.3.- La descripción del Síndrome de Kluver Bucy

En el mismo periodo de tiempo que se desarrolló la teoría de Papez, [Kluver y Bucy \(1939\)](#) encontraron una alteración en el comportamiento de monos tras extirpar los lóbulos temporales anteriores. Se puso el nombre de [Síndrome de Kluver Bucy](#) a este patrón de comportamiento consistente en una ingestión indiscriminada, un aumento de la actividad sexual, una tendencia a explorar objetos conocidos repetitivamente con la boca y una ausencia total de miedo. Esto muestra que la información periférica no es suficiente para generar una respuesta emocional integrada. Además, la estructura dañada era la amígdala que permitió la conclusión de que el complejo amigdalino podría ser el centro en el que confluyen factores periféricos y centrales para generar la experiencia emocional integrada menos en el caso del miedo.

2.4.4.- La función de la corteza prefrontal

en 1935 Jacobsen encontró en sus experimentos que tras extinguir el lóbulo frontal de chimpancés, estos cambiaban su comportamiento. El interés la lobotomía prefrontal, con fines terapéuticos le otorgó el premio Nobel de fisiología y medicina a Moniz en 1949.

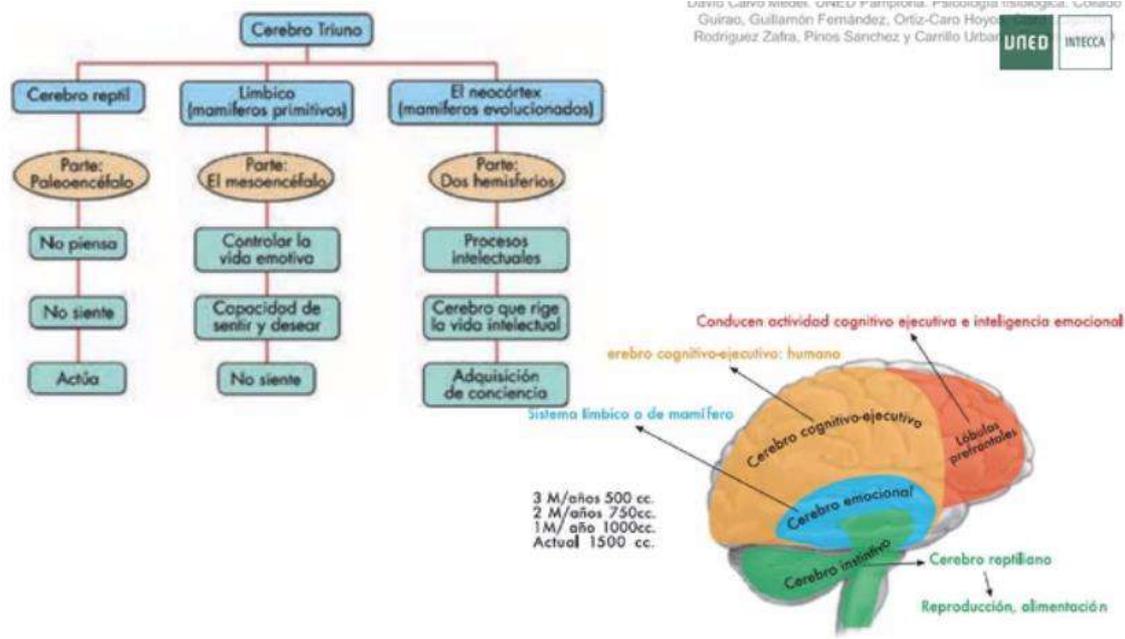
2.4.5.- La hipótesis del cerebro Triuno de Maclean

En 1950 [Maclean](#) propuso la existencia de un conjunto de estructuras neuronales que funcionan como sistema procesando la información emocional, y cuya interacción era mediada por el sistema límbico o cerebro de mamífero. Éste se encuentra en la frontera entre el cerebro más primitivo y el cerebro más evolucionado permitiéndole cumplir con su función integradora.

Esta hipótesis se inscribe dentro de una teoría más amplia: la hipótesis del cerebro triple o triuno. Según esta teoría el cerebro humano es el resultado de 3 grandes etapas de evolución, de manera que en los mamíferos superiores existe una jerarquía de 3 cerebros en 1:

- ✓ El cerebro filogenéticamente más primitivo es [el cerebro reptiliano paleoencéfalo](#), que comprende el tronco del encéfalo y regula la supervivencia del organismo.

- ✓ [El cerebro mamífero](#) comprende el sistema límbico y es el siguiente de la escala filogenética. Regula los Estados emocionales del organismo.
- ✓ [El cerebro neo mamífero](#) formado por la neo corteza incluye los sistemas cognitivos superiores.



2.4.6.- Primeras propuestas integradoras: aportaciones de Schachter y Singer y de Arnold.

Los últimos datos y conclusiones han centrado el estudio Anatómico de las emociones sobre la función del complejo amigdalino, el tálamo, el hipotálamo y la corteza prefrontal. Estas estructuras corticales y subcorticales probablemente sustenten los diferentes aspectos dimensiones y momentos de la conducta emocional actuando de forma paralela apuntó según la teoría de activación cognitiva propuesta por **Schachter y Singer (1962)** la emoción se produce por una activación fisiológica inespecífica y por la valoración cognitiva de la situación. La corteza cerebral traduce activamente a las señales periféricas inespecíficas en sentimientos específicos, de manera que crea una respuesta cognitiva a esa información periférica de manera consecuente con las expectativas del individuo y el contexto social. Estos autores realizaron un experimento en el cual inyectaron adrenalina a grupos de humanos. Algunos se les informaba de los efectos secundarios y a otros no y a todos se les expuso posteriormente a situaciones molestas o divertidas. Los individuos que no fueron informados de los efectos secundarios percibieron su excitación como una respuesta emocional. Los autores dedujeron que la interpretación del Estado emocional se realiza en función de la información disponible acerca de la situación, resaltando así la importancia de la interpretación cognitiva en la experiencia emocional.

En los **años 60, Magda Arnold**, propuso que la evaluación del significado del estímulo es esencial para generar una respuesta emocional o un sentimiento emocional. Posteriormente estas evaluaciones determinan la acción del sujeto. La emoción es consecuencia de la evaluación inconsciente del potencial dañino o beneficioso de una situación, mientras que el sentimiento es consecuencia de la reflexión consciente de esa valoración. El sentimiento es por tanto una tendencia a responder de una determinada manera que se conforma con la experiencia pudiendo ser modificada y remodelada. Según esta teoría de la valoración se

puede tener respuestas emocionales a estímulos subliminales y las emociones pueden tener su propia lógica.

3.- APORTACIONES ACTUALES AL ESTUDIO PSICOLOGICO DE LAS EMOCIONES

Las técnicas de neuro imagen funcional (resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones) han permitido el estudio del cerebro humano in vivo aplicándolas a distintos contextos experimentales.

3.1.- Neuroanatomía de las emociones

3.1.1.- Función de la corteza prefrontal

los primeros en adjudicarle a los lóbulos frontales un papel en la emoción humana y en proponer que las funciones intelectuales residían en esa zona fueron Gall, Spurzheim y Broca. las principales estructuras prefrontales implicadas en el procesamiento emocional son la corteza prefrontal ventral medial (CPFvm) la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl) y la corteza cingulado anterior (CCA).

La corteza prefrontal ventromedial y orbitofrontal

La CPFvm envía conexiones a áreas:

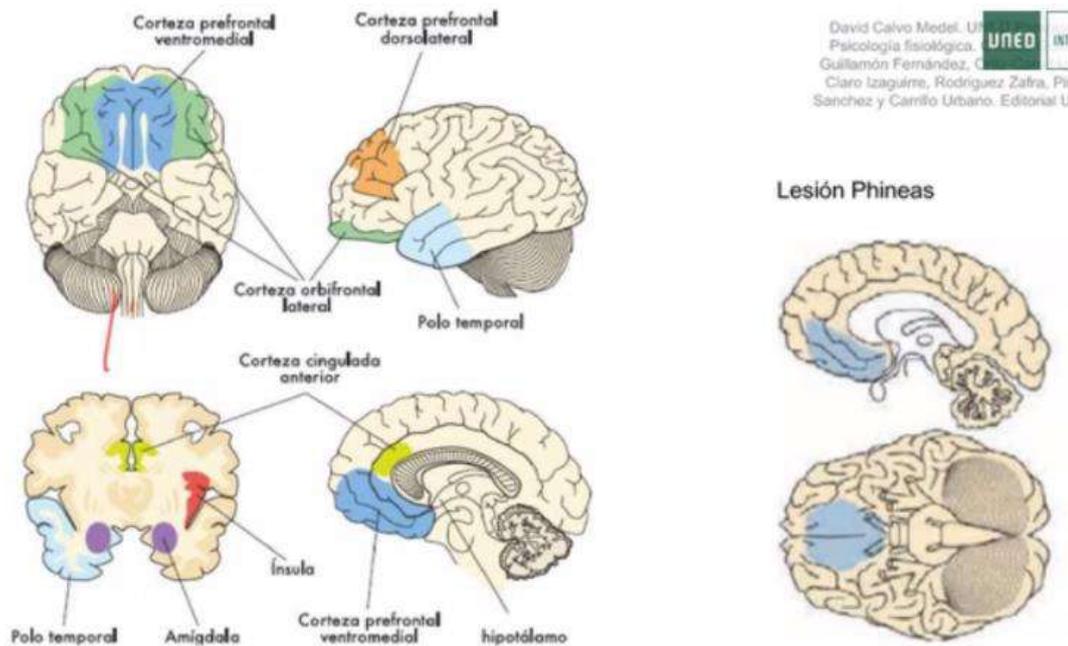
- Subcorticales: Hipotálamo lateral, formación del hipocampo y amígdala.
- Corticales: corteza temporal, corteza cingulada da y corteza prefrontal dorsolateral.

Y recibe Información de área tegmental ventral, amígdala, sistema olfatorio, tálamo dorso medial, corteza temporal y diversas regiones de la corteza prefrontal.

Este flujo de conexiones proporciona información sobre el medio estimular y sobre la propia planificación y organización de una acción concreta, situando la CPFvm en la confluencia neuroanatómica más adecuada para influir sobre diversos mecanismos fisiológicos, conductuales y cognitivos relacionados con la emoción y las acciones asociadas.

La historia de su estudio se remonta a 1848 con la lesión de Phineas Gage Que tuvieron como consecuencia cambios drásticos en su personalidad. El primer autor en publicar y sacar conclusiones de este caso fue Harlow (1848 y 1868) que consideró que los lóbulos frontales se encargaban de los procesos relacionados con las emociones, la personalidad y las funciones ejecutivas en general. Los trabajos de Harlow confirmaban la idea de que las lesiones de la corteza prefrontal afectaban a las facultades emocionales en humanos.

Posteriormente el grupo de Antonio Damásio volvió a estudiar en 1994 este caso sugiriendo que la lesión no solo afectó al lóbulo frontal izquierdo sino también a la conexión de este lóbulo con el hemisferio derecho del cerebro. Situaron las lesiones en una parte concreta del lóbulo frontal la CPFvm, explicándole así la pérdida de la capacidad cognitiva y del manejo de las emociones.



David Calvo Medel, U...
 Psicología fisiológica, UNED INTE
 Guillemón Fernández, C...
 Claro Izaguirre, Rodríguez Zafra, Pin
 Sánchez y Carrillo Urbano. Editorial UJ

Recientemente [Ratiu y cols en 2004](#), realizaron otra reconstrucción del accidente y de circunscribieron los daños cerebrales de Gage al lóbulo frontal izquierdo. Damásio y su equipo continuaron estudiando la función de la CPFvm llegando a la conclusión de que una elección en esta zona resultaba en dificultades para la toma de decisiones por la no conciencia de las consecuencias emocionales de las acciones y la ausencia de preferencia emocionales, pudiendo dar lugar a decisiones perjudiciales independientemente de que la inteligencia esté intacta. A raíz de estos estudios supusieron que los procesos emocionales no solo interfirieran con los racionales, sino que son fundamentales para la toma de decisiones en todos los ámbitos de la vida. Esta conclusión es compartida por otros autores, ya que la CPFvm parece tener una función importante en la integración de la información con un alto valor de adaptación al contexto en el proceso de toma de decisiones.

Estas consecuencias también se encuentran en otras estructuras lesionadas como la CPFdl, la CC y la amígdala, que cursan con imposibilidad de experimentar las emociones y de generar las respuestas acordes a las mismas. [Redolar](#) consideró en 2015 la división de este área en dos partes bien diferenciadas:

- ✓ [zona lateral](#): corteza orbitofrontal lateral
- ✓ [zona medial](#): CPFvm

Las hipótesis sobre la función de la CPFvm se confirmaron en 2007 con el trabajo publicado por [Koenigs y cols](#): presentaron 3 escenarios hipotéticos a 3 grupos de sujetos humanos experimentales:

- **Escenarios:** normal carente de cualquier implicación moral, con contenido moral impersonal, moral personal
- **Participantes:** sin lesión cerebral, con lesión en CPFvm, con lesión en otras regiones cerebrales que no intervienen en el procesamiento emocional

Encontraron que los participantes con lesiones en la CPFvm mostraron una tendencia más acusada a tomar una decisión racional, sin importarles la carga emocional del conflicto moral,

dejándose guiar exclusivamente por un criterio de utilidad. Hay que tener en cuenta que las consecuencias de los daños en la corteza prefrontal difieren según la edad.

- Si se produce en edades tempranas conlleva una falta de sensibilidad a las consecuencias probables de la conducta y un deterioro significativo en la capacidad de razonamiento social y moral.
- Si se produce en etapas más tardías los individuos son capaces de llevar a cabo juicios sociales y morales, aunque no pueden llevarlas a cabo en sus propias vidas.

Esto sugiere que una buena estructuración temprana de esta corteza actúa positivamente a pesar de posibles lesiones posteriores.

La corteza prefrontal dorsolateral

La CPFdl localizada en las áreas 9 y 46 de Brodmann, conecta de forma recíproca con corteza para evitar el posterior, surco temporal superior, ganglios basales y corteza circunscrita.

Permite mantener y manipular activamente de forma temporal una pequeña cantidad de información (memoria de trabajo) aportando un sentido de continuidad a lo largo del tiempo e integrando la experiencia inmediata consciente con el presente psicológico. Así, **limita el procesamiento a la información necesaria para las funciones ejecutivas dirigidas conscientemente**. Además, tiene una función muy relevante en la toma de decisiones:

- Inicia el discernimiento entre factores racionales y emocionales
- Integra la información emocional y la contextual.

Los resultados obtenidos en el contexto del juego del ultimátum muestran que la CPFdl derecha se encuentra implicado en aportar carga emocional que conlleva la situación, de manera que los individuos cuya **CPFdl derecha haya sido más inactivada presentan menor probabilidad de rechazar las ofertas injustas**, a pesar de ser conscientes de que lo son.

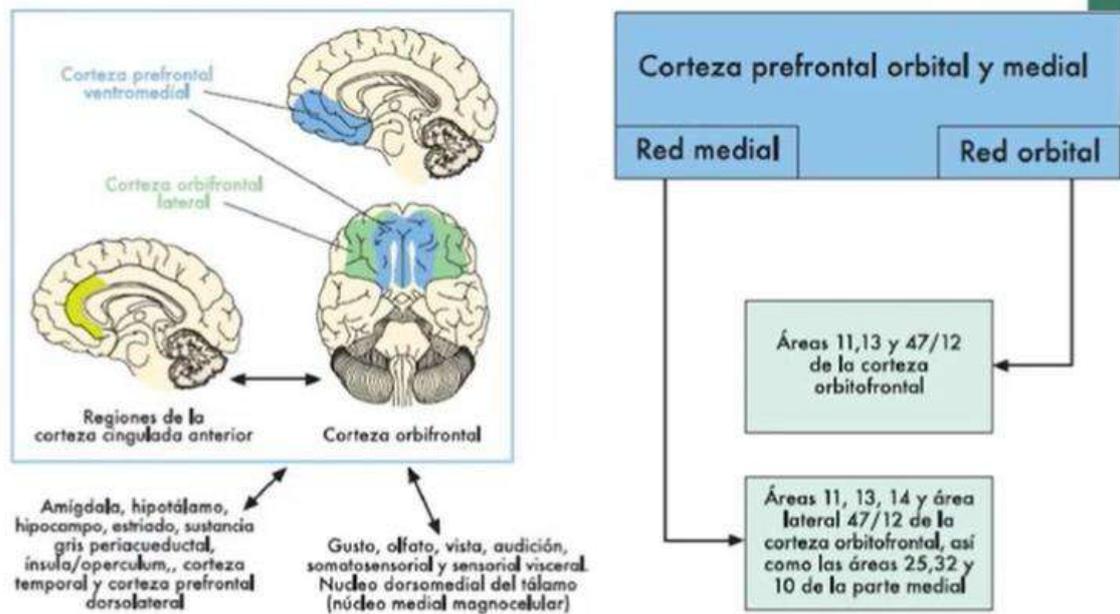
El juicio de moralidad de una acción implica aspectos muy complejos e individuales relacionados con las creencias, intenciones y razonamientos vinculados al estado mental de cada persona. Al respecto **Young y cols (2010)** mostraron que la activación de la Unión temporoparietal del hemisferio derecho reduce el papel de las creencias individuales al evaluar una situación con contenido moral.

La corteza cingulada anterior

La CCA parte frontal de la circunvolución del cíngulo es un área cortical perteneciente al sistema límbico, del cual recibe y envía proyecciones además de conectar recíprocamente con la corteza frontal. En esta zona confluyen los procesos atencionales y mnésicos, además de la información emocional. Tiene una función relevante en diversas funciones cognitivas, como **la evaluación y la implementación de estrategias, la memoria de trabajo y la elección de respuestas adecuadas tras verificar información**.

Las conexiones bidireccionales con los lóbulos frontales vinculan la CCA con **la toma de decisiones** considerándola un área de nexo Anatómico entre los procesos funcionales de la toma de decisiones las emociones y la memoria.

En **2004 Green y cols**, mostraron que cuando en una toma de decisiones la utilidad de una decisión entra en conflicto con el componente emocional, se activa la CCA.



3.1.2.- Función de la corteza de la ínsula

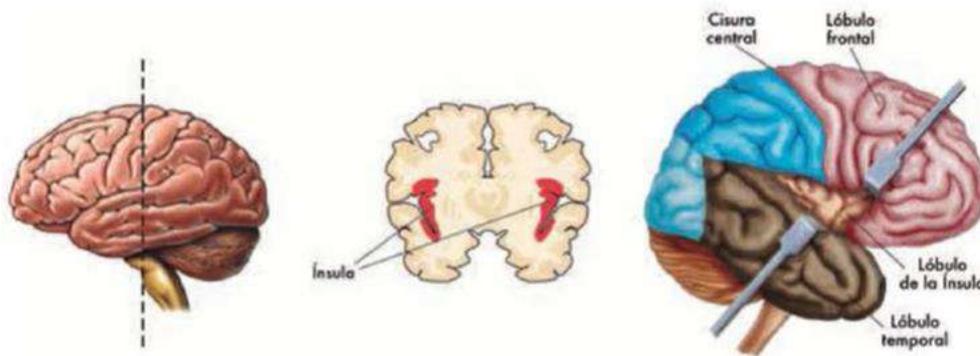
Situada en la parte interna de la corteza, entre ambos hemisferios en la fisura lateral. Recibió información talámica sobre sensibilidad y dolor visceral, además de otras sensaciones viscerales presentes en Estados emocionales, e integra información cognitiva, afectiva sensorial y autonómica. Posibilita la conciencia de los procesos emocionales y la **producción de sentimientos**.

Belfi Y cols (2015) revisaron las funciones de la ínsula en los procesos emocionales y señalan su implicación en Estados emocionales de tristeza, angustia y asco, además de relacionarla con otras emociones tanto de Valencia positiva como negativa y procesos emocionales e interpersonales como la empatía, el rechazo social y la valoración social.

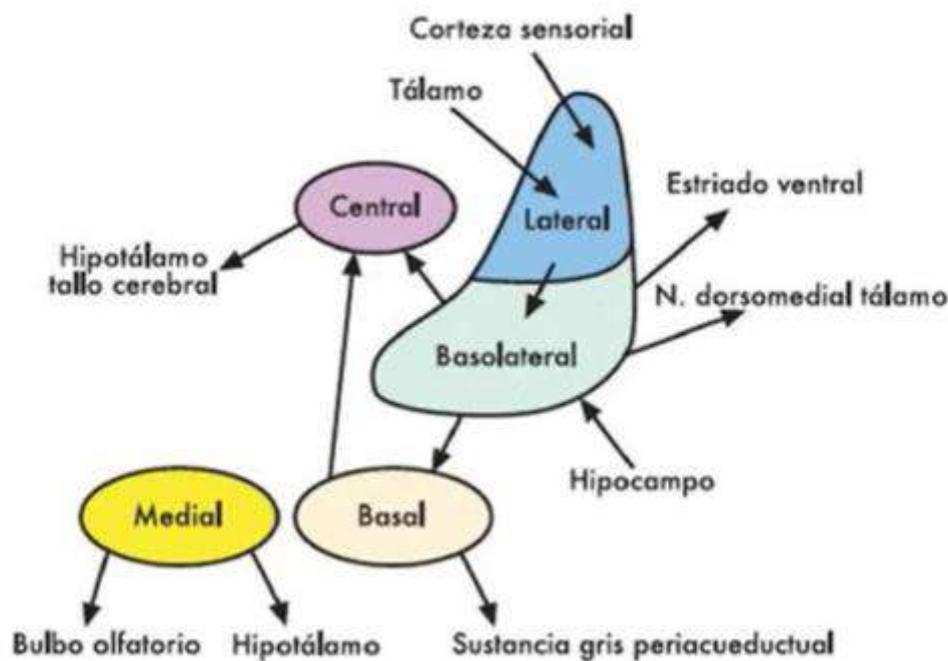
Participa en los **procesos emocionales mediante la interocepción** (percepción de los propios estados emocionales) y la percepción de los estados emocionales, influyendo así a su vez en la toma de decisiones. Lesiones en la ínsula y otras áreas que participan en la toma de decisiones provocan que esas decisiones sean inadecuadas y arriesgadas en tareas que implican incertidumbre y riesgo.

Hogeveen Y cols (2016) muestran que el grado del daño en la región anterior de la ínsula predice el grado de **Alexitimía** (incapacidad para identificar y expresar las emociones propias), poniendo de manifiesto la implicación en la activación emocional.

En 2013 Damásio comprobó mediante PET que, ante un sentimiento de tristeza, la ínsula era el área que mostraba tener más actividad. Aunque en un momento consideraron la corteza insular necesaria y suficiente como sustrato de los sentimientos humanos, posteriormente reconocieron su equivocación al comprobar un caso de lesión bilateral en la corteza insular por una encefalitis herpética donde los sentimientos se encontraban intactos. Ampliaron su hipótesis a que otras estructuras y órganos corporales transmiten por diferentes rutas la información hacia la corteza insular y hacia otras regiones implicadas en este proceso.



Divisiones y conexiones de la amígdala



3.1.3.- Función de la amígdala

Estructura subcortical situada en el interior del lóbulo temporal medial que:

- Envía información al hipotálamo y al tronco del encéfalo desencadenando los componentes conductuales, neurovegetativos y endocrinos de las emociones.
- Proyecta a la corteza sensorial, corteza frontal y a la formación hipocampal.
- Recibe información sensorial del tálamo, corteza sensorial corteza de asociación de la formación hipocampal.

La amígdala madura en etapas muy tempranas del desarrollo ontogenético y filogenético mientras que la corteza prefrontal lo hace más tarde, lo que explica que el aprendizaje emocional inconsciente (amígdala) tenga lugar en épocas tempranas de la vida, y la autorregulación y consciencia tengan un desarrollo más tardío, implicando un proceso de maduración y aprendizaje. Cuando este aprendizaje no se produce aparecen diferentes patologías.

Además de la importancia de esta estructura en el procesamiento y expresión del miedo, [Bonnet y cols \(2015\)](#) señalan que también intervienen otros procesos emocionales mostrando con técnicas de neuro imagen que se activa con la presentación de estímulos de Valencia positiva y que emocionalmente intensos. Estos resultados refuerzan la hipótesis de la función de esta estructura en la percepción de la intensidad estimular.

La amígdala está formada por diferentes núcleos, que en base a sus conexiones con distintas regiones encefálicas y su funcionalidad se pueden dividir de la siguiente manera:

- Núcleos mediales: reciben aferencias del bulbo olfatorio principal y accesorio (conducta reproductora) y envían Eferencias a la corteza olfativa y al hipotálamo.
- Núcleos basolaterales: profusamente conectados con el tálamo y áreas corticales: CPFvm y corteza de asociación del lóbulo temporal anterior.
- Núcleos centrales: conectados con el hipotálamo y estructuras del tronco encefálico (NTS y núcleo parabraquial) que participan en el procesamiento de información sensorial visceral.

[Fossati \(2012\)](#) señala que las consecuencias funcionales de estas conexiones recíprocas no están totalmente aclaradas, pero hay datos que aportan significado funcional a ellas. 1 de esos datos es el estudio de la función de la amígdala en el condicionamiento del miedo y en la detención de estímulos amenazantes. [Feinstein Y cols \(2011\)](#) demostraron que personas con daños en la amígdala presentaban una menor respuesta y experiencia de miedo.

La capacidad de detectar estímulos aversivos es de gran importancia adaptativa, y el núcleo de la amígdala se ha conservado a lo largo de las especies. [Le Doux \(1994\)](#) Comenzó a investigar el procesamiento del significado emocional de los estímulos y centraba sus trabajos en el miedo condicionado, Que considero un buen modelo para el estudio del miedo ya que las vías son semejantes en mamíferos y animales invertebrados, pudiendo así extrapolar los hallazgos a los humanos. Este autor encontró que el aprendizaje condicional del miedo depende de la amígdala, y cuando éstas se lesiona, no se produce, mientras que si se produce tras lesiones de estructuras corticales e incluso talámicas. Este hallazgo le llevó a proponer un sistema de memoria independiente de los sistemas cognitivos y del hipocampo que recoge la historia filogenética y ontogenética, y a considerar la amígdala como estructura central para el desarrollo del miedo.

Más recientemente, en [el 2015, Le Doux](#), Se corrigió a sí mismo al comprobar que las respuestas corporales tenían lugar incluso si la persona no era consciente del estímulo amenazante y por tanto no experimentaba el sentimiento inconsciente de miedo. La amígdala es por tanto necesaria para detectar y responder a los estímulos amenazantes, pero no para sentir miedo. El miedo consciente es el resultado de sistemas cognitivos neo corticales que operan en paralelo con la amígdala.

Otros estudios han mostrado que la amígdala también se activa con otras respuestas emocionales con valencia negativa (enfado y tristeza, pero sobre todo que también se activa con estímulos con valencia positiva siendo esa activación además mayor. [Sander y cols \(2003\)](#) propusieron que la amígdala pone en marcha procesos evaluativos sobre la relevancia de un estímulo concreto, en función de los objetivos, necesidades, motivaciones etcétera de una persona, variando en función del estado de esa persona.

Según Miller y Cohen (2001) esta hipótesis se ve avalada por las conexiones recíprocas de la amígdala y la corteza prefrontal orbital lateral y media y, Fossati (2012) señala que la acción es modulada por el estado de ánimo, las características de personalidad, la herencia y el sexo.

Algunos datos que se pueden integrar de forma coherente con los expuestos sobre la amígdala son:

- Ochsner Y Gross (2005): La corteza lateral prefrontal está relacionada con el control cognitivo de la emoción. La CPFdl y la CPFvl definen prioridades en función de los objetivos controlando las respuestas de las regiones prefrontales mediales y de la amígdala. Disfunciones en estos procesos de autorregulación pueden provocar problemas de autocontrol de los impulsos, rumiación y dificultades en las elecciones relevantes.
- Roy y cols (2012): la CPFm participa en la función de la memoria autobiográfica, en la extinción del miedo y en la valoración de diferentes situaciones. Estas funciones demuestran y explica la complejidad de la respuesta emocional ya que en ella confluyen factores: filogenéticos, ontogenéticos, situacionales, cognitivos, de valores y de objetivos. Esto requiere una interconexión muy elaborada de las diferentes zonas de la corteza prefrontal y de esta con la amígdala.

3.2.- Vías de procesamiento de las emociones

Le Doux describe dos vías a través de las cuales llega información sensorial que advierte de un peligro a la amígdala:

- ✓ vía lenta: cortical, ruta alta del miedo
- ✓ vía rápida: talámica, ruta baja del miedo

La idea de las dos vías fue avanzada por otros autores, pero fue Le Doux quien aportó los datos experimentales y especificó las rutas y estructuras relacionándolas con el valor adaptativo.

La información visual sobre el estímulo entra por los nervios ópticos (tractos ópticos a partir del quiasma) y llega a los núcleos geniculados laterales en la región del tálamo, donde se procesa la información visual y desde ahí se manda a dos estructuras al mismo tiempo:

- A la amígdala que, basándose en el aprendizaje de experiencias anteriores, envía información al hipotálamo donde se desencadena la respuesta de defensa / huida para preparar al organismo para una acción rápida pero poco precisa.
- A la corteza visual que, basándose en el procesamiento del estímulo lo compara con experiencias y aprendizajes pasados, la valoración del contexto etcétera .. y desencadena una respuesta adaptada a la situación más lenta pero más precisa.

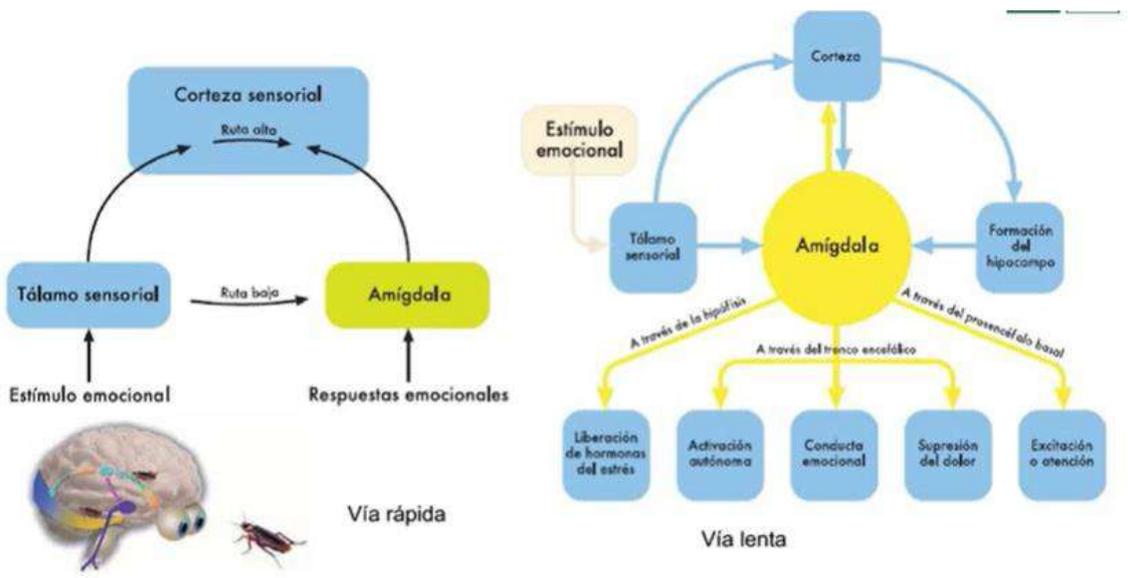
El hecho de tener un circuito en neuroanatómicos y fisiológicos de respuesta rápido constituye una clara ventaja adaptativa, aumentando la posibilidad de supervivencia. La vía lenta sirve para evaluar el estímulo mediante una valoración contextualizada y así valorar la respuesta emocional. Se trata pues de **2 sistemas independientes pero interrelacionados**, que lejos de ser antagónicos son **complementarios**.

A nivel psicológico permite comprender por qué las personas se accionan de forma diferente a los estímulos potencialmente peligrosos, según tengan más entrenada la vía rápida o lenta. **El procesamiento rápido es básicamente inconsciente, mientras que el lento permite integración**

entre la reacción emocional, el aprendizaje, las experiencias previas y la adecuación de las reacciones a las circunstancias.

Los trabajos de Le Doux aportan mayor comprensión del funcionamiento del cerebro y avalan la existencia del procesamiento inconsciente de informaciones ontogenética y filogenéticamente relevantes.

Este autor considera que la amígdala está involucrada en la respuesta defensiva, y que el sentimiento de miedo solo se experimenta cuando esa respuesta es percibida y observada e interpretada por la consciencia. Por tanto, la experiencia de la emoción tiene que ver con los mecanismos de la consciencia, incluyendo la introspección, el desarrollo del lenguaje y la influencia de la cultura.



3.3.- La hipótesis del marcador somático

Otro punto de vista lo aporta a Damasio con su hipótesis del marcador somático, según la cual los sentimientos son experiencias mentales de los Estados corporales, es decir un fenómeno corporal. El cuerpo reacciona según el entorno y las circunstancias, el cerebro asimila esa reacción y realiza mapas topográficos cerebrales asociados a esos cambios corporales. Estas grabaciones de los cambios corporales Tienen la función de desencadenar respuestas fisiológicas para recuperarla medios taxis fisiológica y regular la respuesta corporal una vez que los recursos del organismo se han puesto en marcha. Cuando llegan a la consciencia se producen los sentimientos. Por lo tanto, las emociones son programas de acción y los sentimientos son las percepciones del Estado del cuerpo durante la emoción (similar a la teoría de James.)

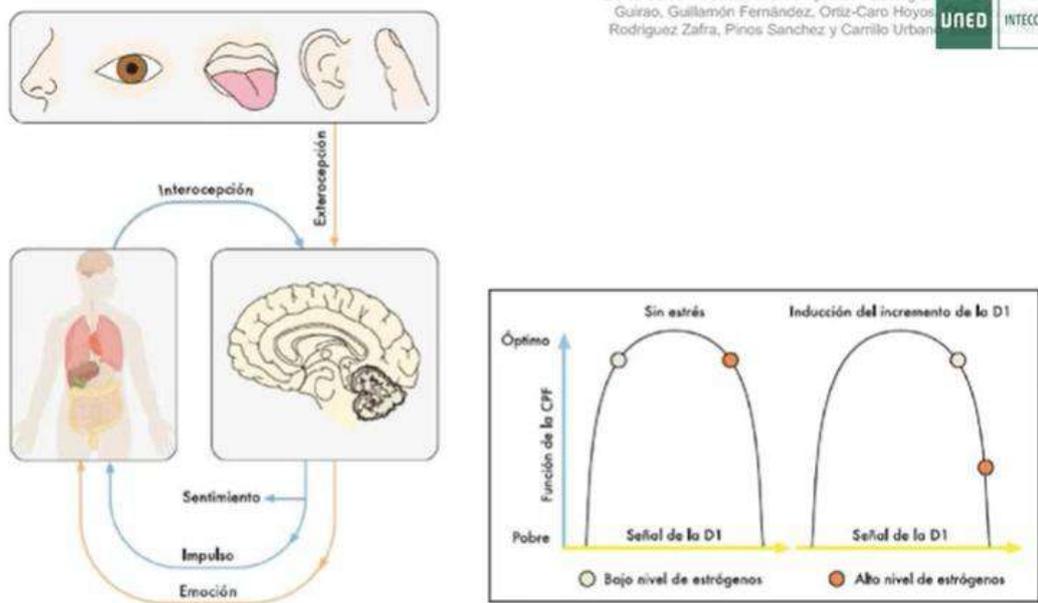
Las experiencias previas quedan grabadas en la memoria en forma de sensaciones agradables o desagradables relacionadas con ciertos estímulos, de manera que el recuerdo de un determinado marcador somático influye en la toma de decisiones.

Desde un punto de vista evolutivo, los sentimientos parecen prevenir el organismo de las consecuencias de determinados Estados corporales mediante la experiencia sentida que facilita el aprendizaje de las consecuencias positivas o negativas. Los sentimientos implican la consciencia de 1 mismo y podrían ser los precursores más primitivos de la consciencia.

Los marcadores somáticos tienen un componente heredado y otro aprendido, que proporcionan información muy valiosa para responder rápidamente a una situación de demanda externa al permitir anticipar las consecuencias. Están por tanto al servicio de la toma de decisiones y constituyen un mecanismo rápido de valoración emocional. Damasio plantea además que estas señales (cambios vegetativos, musculares, neuroendocrinos, etcétera) pueden ser percibidos de forma inconsciente e influir en la toma de decisiones en momentos cruciales.

3.4.- Procesos psicológicos que intervienen en la toma de decisiones

determinados cambios neuroendocrinos y vegetativos propios de procesos y Estados psicológicos como el estrés o la tensión también pueden influir en la toma de decisiones. Shansky y Lipps (2013) defienden el hecho de que los cambios neuroendocrinos y vegetativos pueden alterar la toma de decisiones el estrés interfiere en los procesos cognitivos a través de la perturbación en la actividad normal de la CPF actuando sobre la memoria de trabajo: ante situaciones estresantes el eje hipotalámico hipofisario adrenal (HHA) Provoca un exceso de liberación de catecolaminas (dopamina y noradrenalina) por parte del área tegmental ventral y el locus coeruleus interfiriendo en la funcionalidad de la CPF. Además, un exceso de liberación de glucocorticoides también afecta a la actividad normal de la corteza CPF.



El nivel de estrógenos es clave para que los estímulos estresantes interfieran más o menos en la actividad de la CPF. Ante situaciones estresantes las hembras con mayor nivel de estrógenos empeoran en la ejecución de la CPF. El estrógeno puede amplificar la respuesta de estrés de las hembras incrementando los niveles basales de señalización del receptor D1 de dopamina, que parece ser clave para la memoria de trabajo. Por tanto, el funcionamiento de la CPF requiere de niveles adecuados de catecolaminas y estrógenos.

En cuanto a la interacción entre los procesos emocionales y atencionales se ha estudiado el modo en el cual influye en las motivaciones endógenas cognitivas y emocionales, como la amígdala o la sustancia negra, pueden facilitar procesos atencionales endógenos que dependen de la activación de regiones frontoparietales para dirigir esta atención hacia los estímulos relevantes en un momento motivacional concreto. La influencia de la emoción en los procesos cognitivos queda patente en la rapidez con la que influyen en la memoria de

trabajo, interrumpen o favorecen el control cognitivo y promueven pensamientos. Esa influencia es bidireccional, una forma muy eficaz de reducir un determinado estado emocional es centrar la atención en otros estímulos distractores.

La capacidad autorreguladora de los estados emocionales posibilita que las personas no se encuentren a merced de los estímulos externos y/o internos de un modo mecánico punto con todos estos datos se puede deducir que el factor emocional, consciente o inconsciente, constituye un elemento esencial e imprescindible en el proceso de decisiones, siendo importante la CPF en este proceso.

4.- PSICOBIOLOGIA DE LA EXPRESION EMOCIONAL

4.1.- ¿Se puede controlar la expresión emocional?

A pesar de la automaticidad e involuntariedad de las expresiones, estas pueden ser modificadas con la educación, la voluntad, las normas sociales y el contexto. Los trastornos neurológicos con síntomas complementarios demuestran que la expresión voluntaria o involuntaria de las emociones implica estructuras diferentes:

- **Parálisis facial intencional:** lesión en la corteza motora primaria correspondiente a la cara o en las conexiones de esta zona con el núcleo motor del nervio facial. Da lugar a dificultad para mover voluntariamente los músculos faciales impidiendo simular 1 expresión facial. No afecta la expresión de emociones genuinas.
- **Parálisis facial emocional:** se puede producir por lesiones en diferentes estructuras: corteza de la ínsula, sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal o regiones del tálamo que conectan con los sistemas responsables de los movimientos voluntarios de los músculos faciales (Bulbo raquídeo o región caudal de la protuberancia). Implica ausencia de expresión facial de las emociones genuinas, sin afectar la movilidad voluntaria de la cara.

4.2.- Lateralización de la expresión emocional

parece que como en muchas funciones cerebrales, también el procesamiento de las emociones presenta una asimetría lateral. Sackheim y Gur (1978) dedujeron que el hemisferio derecho es más expresivo que el izquierdo. Actualmente hay dos teorías sobre la dominancia cerebral en la expresión emocional:

- **Hipótesis del hemisferio derecho:** el hemisferio derecho es superior a la izquierda en el análisis de todas las emociones.
- **Hipótesis de la valencia:** en función de la valencia de la emoción parece dominar un hemisferio diferente:
 - **Hemisferio derecho:** procesamiento de las emociones negativas
 - **Hemisferio izquierdo:** procesamiento de las emociones positivas

Ambas hipótesis fueron complementadas con la **Hipótesis de la valencia modificada**, según la cual la corteza prefrontal está especializada en función de la valencia. La CPF izquierda está especializada en procesar las emociones con valencia positiva, y la derecha en las emociones de valencia negativa. Pero las estructuras posteriores de la CPF presentan superioridad del hemisferio derecho para el procesamiento. Thomas y cols (2014) y Prete y cols (2015) apoyan la validez a esa coexistencia de las dos alternativas y Natj y cols (2013) propusieron que la superioridad del hemisferio derecho para las emociones negativas solo se produce en algunas de ellas (miedo, ansiedad y tristeza sí, desagrado o repugnancia no).

4.3.- ¿la expresión emocional está culturalmente determinada?

Antes de los trabajos de Ekman y con gran influencia de Margaret Mead, se pensaba que las expresiones faciales y las emociones estaban culturalmente determinadas. Ekman quiso comprobar esta hipótesis de Mead y pudo concluir que existían al menos ciertas expresiones faciales universales cuya expresión y reconocimientos no dependían de la cultura. En 1972 publicó su trabajo proponiendo 6 expresiones faciales universales básicas: felicidad, ira, miedo, tristeza, repugnancia y sorpresa. En la década de los 90 amplió su lista incluyendo emociones resultantes de la combinación de varias.

Este autor se especializó en el análisis de la expresión emocional estudiando las microexpresiones faciales. Estos son movimientos involuntarios de la musculatura facial de cortísima duración. Se producen en momentos especialmente significativos para la persona, relacionados con situaciones de ansiedad y no pueden ser falsificadas. Son movimientos automáticos, involuntarios y con una duración de entre 1,25 y 1,15 milésimas de segundo.

En los últimos años se está trabajando sobre la posibilidad de poder aprender a comprender las emociones de los demás entrenando esta capacidad para desarrollar las capacidades de comprensión y de empatía de los seres humanos, pudiendo así mejorar las relaciones humanas a través del tercer componente de la emoción: el comunicativo. Según postula Ekman, puede existir un mundo mejor si todo el mundo desarrolla en sí mismo la compasión global hacia todos los seres humanos. Una de las propuestas fundamentales suyas es que las emociones que deben y pueden ser comprendidas psicológica y evolutivamente y explica desde la teoría evolucionista, no son inmutables.

5.- PSICOBIOLOGIA DE LAS EMOCIONES MAS DIRECTAMENTE IMPLICADAS EN LA SUPERVIVENCIA DEL INDIVIDUO Y DE LA ESPECIE

Las emociones más relacionadas con la supervivencia de la especie del individuo son: el miedo, el enfado, el asco, el amor, la empatía y la alegría. James y Lange (1884) defendían la especificidad del patrón de activación autonómica de cada emoción y Cannon y Bard (1915) la existencia de una activación general inespecífica para todas las emociones. Los avances en técnicas de neuro imagen permiten avanzar en la investigación respecto a la activación fisiológica y anatómica de cada emoción.

Aunque algunos autores dividen las emociones en positivas y negativas, realmente todas se pueden considerar positivas pues son informativas y por tanto necesarias y adaptativas. Lo importante es poder acceder conscientemente a la emoción, comprender su significado psicológico en el contexto social e interpersonal y actuar de forma consciente, integrada y adaptada a la situación y al código de valores de la persona.

El estudio neurobiológico de las emociones de Valencia positiva es reciente. Se considera que están relacionadas con señales corporales que indican la recuperación de homeostasis y con la aparición de sensaciones agradables.

5.1.- Miedo

Para Levy (2001) el miedo es una señal que indica la desproporción entre la amenaza y los recursos para resolverlas. Greenberg y Paivio (2000) destaca su función de supervivencia pues permite escapar del peligro o afrontarlo. Como toda emoción, lleva asociada una tendencia a la acción que controla el entorno para elaborar planes de afrontamiento, evitación o huida, activando para ello el sistema nervioso periférico (aumento de niveles de adrenalina,

focalización de la atención y aumento de la capacidad visual, aumento del latido cardiaco, incremento de la respiración, evacuación de la vejiga y el intestino para asegurar los recursos del organismo, y la elevación del umbral del dolor para evitar que éste paralice la acción, además de liberación de hormonas del estrés. Todo esto posibilita un estado de alerta generalizado.

El aprendizaje de las situaciones peligrosas es tan importante para la supervivencia, que incluso con una sola exposición al sujeto es capaz de aprender a reaccionar ante la situación. Esta rapidez de aprendizaje fue demostrada por [Le Doux \(1999\)](#). El estudio neurobiológico del miedo se ha centrado en la amígdala, pues la lesión en esta estructura o la **enfermedad de Urbach-Wiethe** (calcificación de la amígdala) da lugar a ausencia de miedo en el individuo que padece la lesión enfermedad. Otras estructuras también contribuyen de forma muy relevante a esta emoción, y en el aprendizaje intervienen la ínsula bilateral, la CCAd y la CPFdl.

- **La ínsula** integra la información cognitiva, las sensaciones fisiológicas y las predicciones, así como la información de los órganos de los sentidos y las emociones que provienen de la amígdala.
- **La CCAd** es fundamental para el aprendizaje y las conductas de evitación, así como para la experiencia subjetiva de ansiedad.
- **La CPFdl** participa en integración y autorregulación de las informaciones emocionales, racionales y los recuerdos, siendo importante para determinar la gravedad de los estímulos y dirigir las respuestas.

5.2.- Enfado

[Levy \(2001\)](#) define el enfado como reacción emocional ante una frustración, procedente de la **tendencia biológica de la defensa ante el ataque o intrusiones de extraños**. En ambos casos hay un factor común: la frustración, cuya intensidad varía en función de los motivos que desencadenan el enfado.

Cuando la persecución de un objetivo se interpone un obstáculo, el esfuerzo puesto en la consecución del objetivo da lugar a una sobrecarga energética psicológica y física llamado enfado cuya finalidad es poder resolver la situación. El problema está en el descontrol de esa sobre activación pudiendo impedir la autorregulación de la respuesta adecuada y los subsiguientes comportamientos.

Los cambios fisiológicos son: alteraciones de la respiración, cambios vasculares, alteraciones en el tono de voz y cambios musculares y faciales, pero no producen en sí mismos de forma irrevocable la acción.

Las estructuras implicadas en las conductas agresivas e impulsivas están reguladas por regiones frontales y límbicas, en concreto la corteza orbitofrontal, CPFvm, amígdala y hipocampo.

[Coccaro Y cols \(2016\)](#) analizaron el cerebro de personas con un desorden psiquiátrico consistente en la aparición de episodios explosivos intermitentes, personas sanas y personas con trastornos siquiátricos diferentes. Las personas con el desorden de episodios explosivos intermitentes mostraban una disminución en la cantidad de sustancia gris de estructuras fronto-límbicas asociadas al control de los impulsos y de la agresividad: corteza prefrontal, CCA, amígdala, ínsula y uncus. esa disminución de sustancia gris es una señal de menor número de neuronas y por tanto falta de capacidad inhibitoria de esos comportamientos.

Esto puede deberse tanto a factores constitucionales como ambientales. Un entorno social y educativo donde no se enseña la autorregulación puede fomentar una disminución de sinapsis inhibitorias de los sistemas frontales: hábitos educativos inadecuados, traumas estrés crónico.

5.3.- Asco

El asco “se siente en relación con cualquier cosa que se percibe como ofensiva o sucia, incluyendo pensamientos, valores y personas” Y sirve a la misma función adaptativa y de supervivencia que el enfado: **eliminar del entorno inmediato aquello que daña, tanto física como psicológicamente**. Los estímulos que provocan asco se acompañan normalmente de náuseas, alteraciones de la frecuencia cardíaca y un incremento en la conductancia de la piel, indicadores de que también se activa la respuesta de estrés frente a estos estímulos.

En cuanto a las estructuras implicadas, se ha demostrado que lesiones en la corteza de la ínsula y en los núcleos basales interfieren con la Capacidad para reconocer las expresiones faciales de asco. También la percepción de un olor desagradable activa la corteza de la ínsula, la corteza prefrontal y la amígdala, así como aumento de activación de la corteza frontal y temporal anterior derecha.

5.4.- Amor

El amor y el afecto son fundamentales para la supervivencia física y psicológica humana pues promueven la cohesión grupal y el cuidado de los congéneres. Sin embargo, es difícil la investigación al respecto por la complejidad de la definición del amor: atracción sexual, amor romántico, apego / cuidado a la progenie, cuidado de los demás miembros del clan familiar, sentimientos hacia los miembros de la especie, sentimiento de cohesión universal o amor místico. Pero por lo general esta emoción activa una respuesta de relajación, incrementa el apoyo social, la sensación de bienestar protegiendo y llevando a proteger a los demás miembros de la especie. Informa de la interdependencia de las necesidades y es 1 de los principales cimientos de la construcción social.

Según **Fisher en 2007** el amor romántico y el amor hacia el cuidado de las crías están implicadas en la supervivencia de la especie y presentan un alto grado de satisfacción o recompensa. Mediante la RMF ha estudiado las estructuras implicadas, viendo que se trata de regiones específicas, tanto corticales como subcorticales, algunas integradas en los síntomas de refuerzo del cerebro y áreas que expresan altos niveles de receptores de oxitocina y vasopresina. Además, ambas emociones desactivan regiones asociadas con emociones con Valencia negativa y de juicio social (**Fisher, 2004**)

- ✓ **Amor romántico:** Activación del núcleo caudado y área tegmental ventral, ínsula media, núcleo cingulado anterior e hipocampo. Además, incremento en los niveles de dopamina y noradrenalina.
- ✓ **Apego:** activación de la corteza insular medial, cíngulo anterior, hipocampo, núcleo estriado el núcleo accumbens. Además, incrementos en los niveles de oxitocina y vasopresina.

Ambos tipos de amor comparten dos propósitos: mantenimiento de la especie y un propósito funcional que requiere crear lazos de unión duraderos.

- ✓ **El impulso sexual:** se asocia a una activación del hipotálamo y del CCA y otras regiones subcorticales además de desactivar la corteza frontal.

5.5.- Empatía

Decaty (2011) Define la empatía como la capacidad natural de compartir, comprender y responder con cuidado a los Estados afectivos de otros. Su función es importante en las interacciones y contribuye al mantenimiento de la salud física y psicológica permitiendo la capacidad de establecer y mantener el contacto. La tendencia de acción asociada a esta emoción es el movimiento hacia el contacto humano. Esa necesidad de contacto fomenta la Unión y la cohesión social.

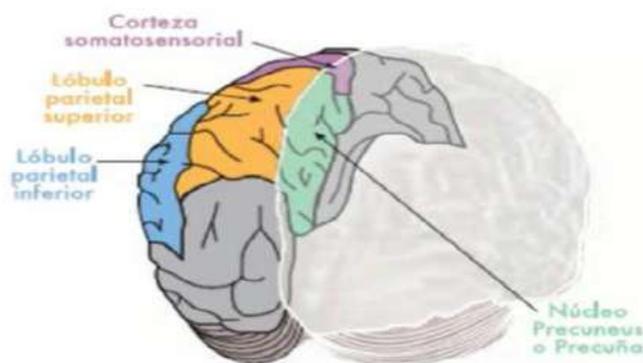
Rizzolati y Sinigaglia (2006) Descubrieron la posible base cerebral de la empatía descubriendo las neuronas especulares o neuronas espejo que se activan al sentir nosotros una determinada emoción como el percibir que le siente otra persona. Estas neuronas hacen que tanto el actor como observador se hallan en Estados neuronales muy semejantes. Estos autores proponen la ínsula como centro del mecanismo espejo, pues en la región cortical donde se representan los Estados internos del cuerpo y es el centro de integración visceromotora. Sin la participación de esta estructura podríamos comprender racionalmente la emoción, pero no sentirla.

Este mecanismo nos permite reconocer inmediatamente lo que vemos, sentimos o imaginamos que hacen los demás. **Heins y cols (2016)** mostraron que la empatía aumenta el comportamiento altruista en personas egoístas. En su experimento vieron que las personas calificadas como más egoístas mostraban una conexión baja o nula entre la corteza del cíngulo anterior y la ínsula anterior, mientras que aquellos sujetos calificados como otros sociales mostraban mayor activación en esa conexión.

5.6.- Alegría

La felicidad y alegría se asocian a reír y sonreír y sus conductas asociadas con la disponibilidad para el contacto interpersonal, el aumento de vinculación afectiva y el entusiasmo. Constituye una de las motivaciones más poderosas para el mantenimiento de las relaciones y la supervivencia. Participa además en la necesidad humana de expansión, de relación y de explorar nuevas experiencias.

Se acompaña de un aumento de niveles de dopamina y activación de circuitos de recompensa, dando lugar a una sensación de ser capaz, necesidad de expandirse, desconocer y vincularse a otras personas. Actúa como fuente de motivación y recompensa. **Sato y cols (2015)** demostraron mediante resonancia magnética en voluntarios que la felicidad iba vinculada a una mayor cantidad de materia gris en el precuneo o precuña (parte del lóbulo parietal superior que está oculto en la fisura longitudinal medial entre los dos hemisferios cerebrales) por lo que también recibe el nombre de zona media de la corteza parietal superior.



6.- PROPUESTAS TEORICAS INTEGRADORAS ACTUALES

No hay nada más práctico que una buena teoría (Kurt Lewin. 1951)

6.1.- Una teoría neurofuncional e integradora de las emociones humanas

La teoría del cuarteto de las emociones humanas, propuesto por Koelsch y cols (2015) integra la psicología, neurobiología, sociología, antropología y psicolingüística con la finalidad de avanzar en el conocimiento de las emociones y sus bases neurales. A pesar de no estar comprobada experimentalmente tienen un alto valor heurístico e intelectual. Según esta teoría hay cuatro tipos de emociones:

- ✓ Activación ascendente
- ✓ Miedo /placer
- ✓ Apego
- ✓ Aspectos morales

Originadas en cuatro regiones neuroanatómicas diferentes:

- **Corteza orbitofrontal:** procesamiento rápido automático de las subvenciones y en la generación de afectos morales. Transforma la información que llega en una primera valoración cognitiva generando automática e inconscientemente los marcadores somáticos.
- **Hipocampo:** emociones implicadas en el apego.
- **Diencéfalo, tálamo e hipotálamo:** Control y regulación de las funciones endocrinas y componentes vegetativos de las reacciones emocionales y de la motivación para la satisfacción de las necesidades (miedo /placer).
- **Tronco del encéfalo:** mediante proyecciones colinérgica y monoaminérgicas modula la atención, alerta y los ciclos de vigilia y sueño, proporcionando además las sensaciones de fuerza y coraje. Función relevante en la activación del ascendente.

Estos cuatro sistemas afectivos surgieron de momentos evolutivos diferentes y generan una clase específica o una cualidad de los afectos. Interactúan entre ellos y la actividad resultante interactúa con los sistemas emocionales efectores. Estos incluyen los sistemas motores, activación fisiológica periférica y sistemas de memoria y atención.

La actividad de ambos sistemas se integra en un sentimiento subjetivo preverbal que puede ser transformado en un código simbólico (lenguaje). La evaluación cognitiva consciente (pensamiento racional, lógico y lenguaje) modula e inicia en parte la actividad de los dos sistemas.

6.2.- Modelo Integrador multi jerárquico de los procesos corporales de la emoción

dentro de un marco neurocognitivo Smith y Lane (2015) proponer un modelo que integra los modelos basados en la valoración cognitiva, en la experiencia emocional y en la regulación emocional, basado en la idea de que las emociones se producen a través de una serie de mecanismos de valoración.

La percepción de las emociones implica un proceso Interoceptivo / somatosensorial que detecta los Estados corporales y los asigna a un significado conceptual emocional, regulado por un sistema de control jerárquico.

Este modelo, perteneciente a las teorías corporales de la emoción tiene sus antecedentes en las ideas de [James-Lange](#) y [Damasio](#), y está relacionado más con las percepciones que con los pensamientos, pero sin descartar la importancia e influencia de estos últimos puntos.

Se basa en las siguientes premisas:

1. La experiencia emocional incluye sistemas perceptuales y reguladores.
2. Cada 1 de estos sistemas está organizado jerárquicamente.
3. Los sistemas de valoración emocional requieren mecanismos iterativos (repetitivos) de ajuste de los Estados cognitivos y somáticos.
4. Los Estados emocionales corporales se detectan mediante una vía jerárquica interoceptiva.
5. La regulación emocional se da mediante un control jerárquico de los Estados somáticos y de mecanismos de valoración.

Cuando los mecanismos de valoración detectan un contenido emocionalmente relevante pueden disparar un mecanismo de feedback para reajustar el estado corporal y el procesamiento cognitivo de la emoción interactuando con diferentes niveles de regulación de la jerarquía.

Los niveles más bajos disparan rápidamente tanto una reacción corporal como cambios atencionales a través de la amígdala y su influencia en otras estructuras; mientras que los mecanismos de valoración mediados por procesos frontales son más lentos y tienen en cuenta la congruencia con los objetivos y valores de la persona. Este segundo proceso puede redefinir y modular la primera valoración y modificar las respuestas corporales, además de activar de forma predictiva mediante el aprendizaje, representaciones de percepciones o conceptos emocionales para guiar la toma de decisiones.

La jerarquía de percepción de las emociones cuenta con 3 niveles de regiones cerebrales:

- [Núcleos del bulbo raquídeo e ínsula posterior](#): representaciones de la actividad de diferentes partes del cuerpo.
- [Ínsula medial y anterior](#): representación de patrones de actividad de toda la actividad corporal, correspondiente a sentimientos fenomenológicamente diferentes cuando estas sensaciones son conscientes.
- [CCA rostral, CPF medial y corteza temporal lateral anterior](#): integración de las múltiples procesos del segundo nivel y selección de las representaciones. Esa selección puede estar modulada por las expectativas.

Así pues:

- [La CPFvm](#) está involucrada en la valoración a un nivel más alto de pensamiento del estímulo en su contexto y sus influencias asociadas sobre la actividad autonómica, selección de acción, etcétera.
- [La CCA rostral y la CPF medial](#) están involucradas en un nivel más alto de evaluación sobre el significado emocional del estado corporal sentido.

Según [Smith y Lane \(2015\)](#) en todos los niveles de la jerarquía existen mecanismos autorreguladores, hasta llegar al último nivel asociado al control voluntario de la regulación emocional y a la consciencia. Este sistema utiliza toda la información una condición secuencial y controlada de forma adaptativa.

TEMA 6: COMUNICACIÓN HUMANA

6.1.- INTRODUCCION

Comunicación → es el proceso mediante el cual se transfiere información desde un emisor hasta un receptor y es un hecho común en todos los seres vivos pudiendo emplear para ellos distintos códigos. El lenguaje humano es una singularidad de nuestra especie que ha permitido la **transmisión de la cultura**. Permite expresar un número infinito de ideas a partir de unos elementos finitos (fonemas o grafemas) que combinándose entre sí transmiten información, emociones o sentimientos. La conducta verbal es 1 de los tipos de conducta social más importantes y en nuestra especie tiene ciertas características que lo hacen único y diferente:

- ✓ El gran número de palabras del vocabulario (**lexicón**) además de palabras de función.
- ✓ Permite hacer referencia al pasado futuro o una realidad hipotética.
- ✓ El lenguaje figurado: metáfora y analogía.
- ✓ La sintaxis flexible y recursiva.

Siendo algo tan singular de la especie humana debe requerir una organización cerebral única que permita procesar los 3 tipos de información fundamentales para el lenguaje: sonido, sintaxis y significado. La investigación se lleva a cabo desde diferentes disciplinas de la psicología:

- **Psicolingüística**: conocer los mecanismos para la comprensión y producción del lenguaje.
- **Neuropsicología**: efectos de las lesiones en el lenguaje (afasiología).
- **Psicobiología**: bases neuronales del lenguaje.

6.2.- LENGUAJE HUMANO Y HOMONIZACION

Existen diferentes definiciones del lenguaje, según **Kolb y Wishaw (2006)** hay que diferenciar entre:

- **Lenguaje** como sistema que se utiliza para expresar ideas y que puede tener diversas modalidades.
- **Lengua** como sistema de signos y reglas empleado por un grupo de personas.
- **Habla** como forma audible del lenguaje comunicativo, pudiendo referirse también al uso particular que se hace del lenguaje.

El lenguaje es un sistema jerárquico cuyos componentes más pequeños son los **fonemas** (sonidos que, agrupándose en un orden concreto, dan lugar a una palabra) Y **grafemas** (en el caso del lenguaje escrito, letras). Los fonemas se agrupan en **morfemas y lexemas** que son unidades con sentido más pequeñas que las palabras.

Lexema → Es la parte que se mantiene invariable en todas las palabras de una misma familia que expresa el significado común a toda la familia y puede coincidir o no con una palabra entera.

Morfema → es la unidad más pequeña de la lengua que tiene significado léxico o gramatical y no puede dividirse en unidades significativamente menores.

Fonema → unidad individual de sonido que se agrupa en un orden concreto para producir palabras.

Grafema → unidad mínima e indivisible de la escritura. En el español se corresponde con las letras.

Endocasto → molde del interior de la cavidad craneal que se usa en paleontología para determinar el volumen craneal y sus características.

Dislexia → es una dificultad para leer que no es consecuencia de un déficit visual motora o intelectual.

Dispraxia verbal → consiste en las dificultades de la articulación que tienen como consecuencia una incapacidad para realizar los movimientos musculares coordinados que se necesitan para el habla.

El lenguaje presenta 5 dimensiones:

- **Fonológica**: comprensión y producción de los sonidos del habla. Incluye la **prosodia** (entonación vocal característica de un idioma.)
- **Semántica**: comprensión del significado de las palabras y de las combinaciones entre ellas.
- **Gramatical**: la **sintaxis** (reglas del lenguaje) y **morfología** (uso de marcas gramaticales para indicar tiempo, género etc .)
- **Pragmática**: principios que rigen el uso del lenguaje en un contexto comunicativo apropiado.
- **Lexicón**: componente de la memoria que almacena el significado de las palabras.

El lenguaje puede ser oral o escrito y existen diferencias en el procesamiento de la información y en la organización cerebral según la modalidad. El lenguaje oral, el principal medio de comunicación, ha sido el más investigado.

6.2.2. Como y cuando aparece el lenguaje

El lenguaje puede haber evolucionado como una característica más que supone una adaptación beneficiosa o como efecto colateral de la evolución de algún otro rasgo (tamaño del cerebro o inteligencia general.)

La investigación que busca respuesta a esta duda se basa en datos de la paleontología que mediante el estudio de endocastos ha hallado en el primer representante del género Homo, el **Homo habilis (2 m a)** un centro de broca que permitiría interpretar gestos. El siguiente el **Homo erectus (1.5 m a)** presenta un mayor volumen craneal por lo que algunos investigadores la adjudican la aparición del protolenguaje.

Dos condiciones son imprescindibles para el desarrollo del lenguaje:

- La aparición del pensamiento simbólico.
- El desarrollo de un aparato fonador sofisticado que permite producir los sonidos del lenguaje

Estas dos características aparecen en el **Homo heidelbergensis (600.000 a)** que ya contaba con un volumen craneal grande (posibilidad de un lenguaje simbólico, comprobado por las enterramientos funerarios y las herramientas) Y un cambio en el aparato fonador (modificación del hueso hioides y descenso de la laringe.)

El **hioides** posibilita la articulación comprensible está presente también en otros animales como los grandes simios. El descenso y cambio de posición de la laringe hace posible la

aparición de los sonidos propios del habla, aunque también aumenta el riesgo de asfixia en la alimentación por lo que se considera que la aparición del lenguaje tuvo que tener una gran ventaja evolutiva. Junto a estos cambios anatómicos y la aparición de un cerebro más grande y complejo posibilitó la aparición y desarrollo del lenguaje en los Homo sapiens hace 200.000 años, dando lugar a grandes avances tecnológicos.

Esto sin embargo no explica cómo surge el lenguaje. Una de las teorías postula que surgió **a partir de los gestos**, de manera que la evolución del lenguaje gestual permitiría la incorporación de vocalizaciones hasta llegar al lenguaje definitivo. Otra teoría es que el lenguaje se desarrolló **paso a paso a partir de formas primitivas de comunicación**, de un proto lenguaje consistente en los movimientos de la mandíbula y los chasquidos de los labios que darían lugar a las primeras sílabas.

El lenguaje humano primitivo servía para intercambiar información y para fomentar la cooperación entre individuos en espectros importantes de la supervivencia, sobre todo en grupos grandes donde la comunicación más rica las confería una ventaja evolutiva.

Para **Pinker (2010)** el producto final del aprendizaje de las habilidades que posibilitan sobrevivir se almacenan en el cerebro y pueden ser transmitidas a otros a través del lenguaje.

6.2.3.- ¿Existe un gen del lenguaje?

El lenguaje aparece en los 3 primeros años de vida y a los dos años y medio aproximadamente un niño puede hacer frases completas y utilizar 500 palabras. Entre los 6 y los 12 meses correspondiendo al período crítico de desarrollo del lenguaje se produce un aumento en la discriminación de los sonidos del habla materna y un deterioro en la percepción de los sonidos de las lenguas extranjeras, siendo esto un patrón universal.

La facilidad en el desarrollo del lenguaje hace sospechar de que se trata de un rasgo innato codificado por los genes. Por ello el estudio sobre las bases genéticas se ha centrado en los pacientes con TEL (trastorno específico del lenguaje.) El TEL agrupa un rango heterogéneo de desórdenes que implican retraso o imposibilidad del desarrollo de las habilidades tanto del lenguaje hablado como del escrito, Asociado con frecuencia a otros trastornos (dislexia, autismo, TDAH.) Pueden presentarse diferentes grados de deterioro en las funciones gramaticales morfológicas e incluso fonológicas.

El estudio de personas con un TEL ha permitido identificar cuatro genes, dos en el cromosoma 7 y dos en el cromosoma 16.

FOXP2: Una mutación de este gen fue identificada en 2001 por Lai y cols, en la familia KE. Está presente en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica un factor de transcripción que regula la traducción de otros segmentos del ADN en sus productos génicos. También está implicado en la coordinación de la información sensorial y motora y en la realización de movimientos complejos. La mutación de la familia KE dio lugar a anomalías estructurales cerebrales: menor densidad de materia gris en el núcleo caudado, cerebelo, giro frontal inferior y área de broca. Así como anomalías funcionales en la lateralización del lenguaje: no activación de áreas que participan en el lenguaje hablado, y sobre activación en otras áreas no implicadas.

Está presente también en otros animales y altamente conservado. Su estructura actual en humanos surgió hace 100000 años. **Corballis (2009)** establece un vínculo entre la mutación del gen y el desarrollo de la cultura humana. Propone que la expansión del Homo sapiens se debió a una mutación de este gen que dio autonomía al lenguaje de los gestos, desarrollado del área

de Broca y mayor capacidad para coordinar movimientos complejos. Regula también otros genes implicados en el lenguaje.

CNTNAP2: Localizado en el cromosoma 7 en el brazo corto. Se expresa en la corteza frontal y se hace a las formas complejas de TEL. Está directamente regulado por el gen FOXP2, Y es responsable de la localización de los canales de potasio en neuronas en desarrollo y tiene un papel relevante en la facilitación de las interacciones entre las neuronas y la glía durante este período. La mutación da lugar a la imposibilidad de realizar la tarea de pseudo palabras (Secuencias de palabras que parecen palabras, pero carecen de sentido) Que requiere la utilización de memoria a corto plazo fonológica. Se asocia este gen a distintos trastornos del neuro desarrollo, síndrome de Tourette, esquizofrenia y autismo, por lo que parece tener una función principal en el desarrollo del sistema nervioso.

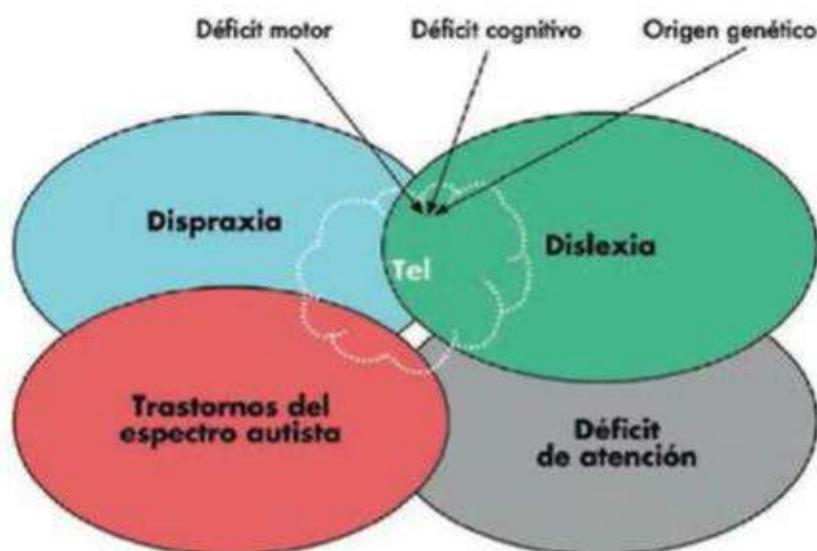
CMIP: Localizado en el brazo largo del cromosoma 16 participa en la remodelación del citoesqueleto de las células, imprescindible para la migración neuronal y la formación de sinapsis.

ATP2C2: Localizado en el brazo largo del cromosoma 16. Implicado en la regulación del León de calcio. Su mutación da lugar a dificultades en la tarea de repetición de pseudo palabras por lo que parece estar implicado en tareas de memoria.

En el estudio genético del lenguaje es complicado pues mayoritariamente los genes implicados en el lenguaje también participan en otros procesos. Pero los genes relacionados con el TEL tienen algunas características comunes:

- Son genes de expresión temprana.
- Se expresan en las mismas zonas del cerebro
- Están involucrados en tareas cruciales para el correcto desarrollo del sistema nervioso.

Aunque no se les puede nombrar como genes responsables del lenguaje oral si tienen una información importante en el mismo punto



6.3.- LATERALIZACION CEREBRAL DEL LENGUAJE

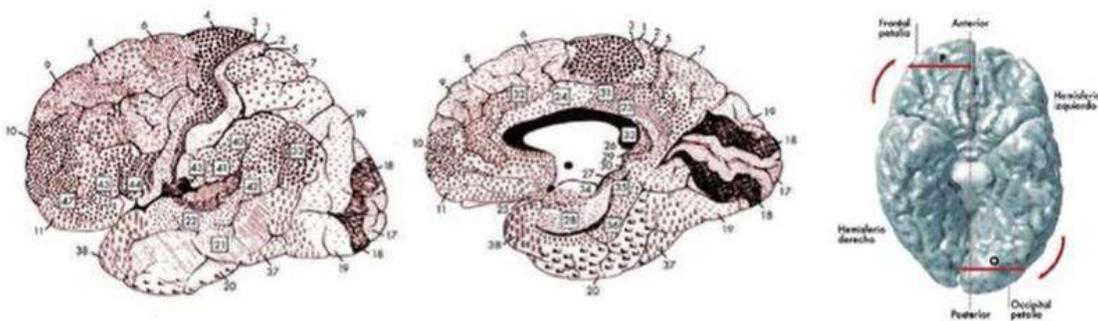
El cerebro humano se divide en dos hemisferios cerebrales con diferencias anatómicas y funcionales. Cada 1 recibe la información y controla los movimientos del hemisferio contralateral. Los hemisferios se conectan entre ellos mediante las comisuras, siendo los 3 principales: en la comisura anterior, la comisura posterior y el cuerpo caloso. Este último cuenta con más de 200 millones de fibras y es la mayor vía de comunicación entre hemisferios, donde además de traspasarse la información también se integra.

Korbinian Brodmann (1909) realiza un mapa citó arquitectónico definiendo 43 diferentes áreas basándose en la tipología de las células. Este mapa ha sido posteriormente revisado y ampliado, pero si sigue utilizando. Mediante las técnicas de neuro imagen se ha podido estudiar las asimetrías morfológicas y funcionales entre las áreas homólogas de los dos hemisferios.

Para la asimetría cerebral a un nivel **macroscópico** se han empleado la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, mientras que para la asimetría a nivel **molecular** se ha hecho uso de técnicas neurohistológicas como la autoradiografía y la inmunohistoquímica, Que permiten analizar la expresión de genes o proteínas.

Se encuentran dos tipos de asimetrías:

- **Asimetrías estructurales o morfológicas:** diferencias en la estructura del cerebro (diferencias de tamaño y densidad de la materia gris, grosor cerebral ...)
- **Asimetrías funcionales:** lateralización cerebral de las funciones cognitivas.



3.1.- Asimetrías Morfológicas relacionadas con el lenguaje

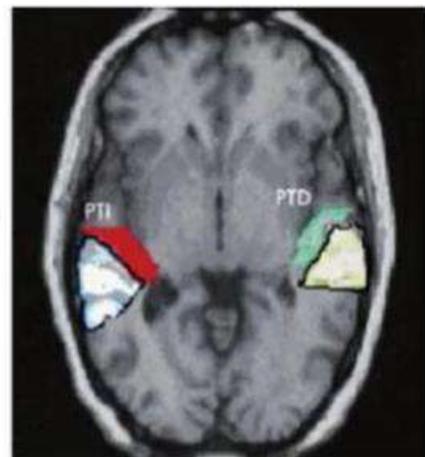
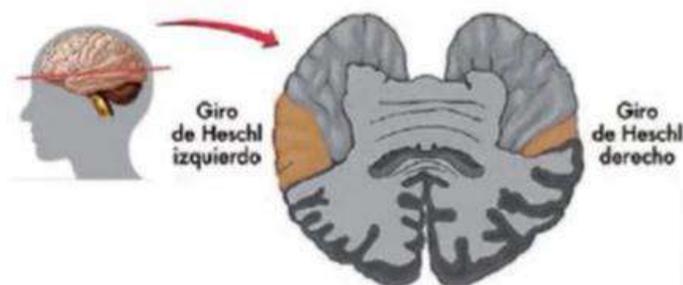
una de las principales asimetrías es la simetría frontooccipital, producida por diferencias de volumen en las regiones frontal de occipital entre los hemisferios y que da lugar a una configuración cerebral característica denominada **petalia**. De esta manera el lóbulo frontal derecho sobresale y es más ancho que el izquierdo, mientras que en el lóbulo occipital el patrón es el contrario. Esta deformación se conoce como **Torsión de Yakowiew**.

Esta asimetría frontooccipital no se encuentra al nacimiento ni antes del primer año de vida. En los recién nacidos el hemisferio izquierdo es más grande durante las primeras semanas de vida. Además, la sustancia gris crece más deprisa en las regiones occipitales y parietales. A los 3 años de vida se han establecido las asimetrías estructurales y funcionales. Esta asimetría se ha relacionado con el grado de dominancia de la mano derecha y está solo presente en humanos modernos y en los grandes simios.

En cuanto a las asimetrías morfológicas relacionadas con el lenguaje se han identificado varias:

- **Cisura lateral o cisura de Silvio:** alrededor de estas fisuras se agrupan las áreas clásicas del lenguaje. Es más larga y más horizontal en el hemisferio izquierdo.
- **Planum temporale:** es la asimetría más prominente, localizada en el giro temporal superior. Fue descrita por Geschwind y Levitsky (1968) y desempeña una función importante en el procesamiento fonológico del lenguaje. El Planum temporale es mayor en el hemisferio izquierdo, siendo evidente en el gesto humano a las 31 semanas de gestación.
- **Giro de Heschl:** Relacionado con la asimetría del Planum temporale, El giro de Heschl del hemisferio izquierdo es más grande en personas diestras.
- **Área de Broca:** corresponde a las áreas de Brodmann 44/45 localizada en el giro inferior frontal, y es estructuralmente más larga en el hemisferio izquierdo con una distribución de neurotransmisores también asimétrica
- **Fascículo arqueado:** vía de conexión entre el lóbulo temporal posterior y la corteza inferior frontal. Sus asimetrías son más frecuentes en los hombres que en las mujeres. El grado de además influye en la capacidad de recuperación del lenguaje de los pacientes tras una isquemia cerebral. Tiene 3 segmentos:
 - **Primer segmento:** conexión directa temporal frontal, correspondiente a la descripción clásica del fascículo arqueado. Lateralizado en el hemisferio izquierdo en el 60% de la población y en un 17,5% de la población general muestra una simetría bilateral.
 - **Segmento anterior:** vía indirecta que conecta el área de Broca con la corteza parietal inferior (área de Geschwind)
 - **Segmento posterior:** vía indirecta que conecta el área de Wernicke con la corteza parietal inferior (área de Geschwind).

Las asimetrías en las zonas del lenguaje parecen estar altamente conservadas. Prueba de ello es el **síndrome "situs inversus totalis"** Donde los órganos y también la asimetría de las petalia se encuentran en disposición contraria, pero se mantiene la dominancia de izquierda para el lenguaje. Esto sugiere que esa lateralización podría tener alguna ventaja evolutiva que aumenta la velocidad y capacidad de procesamiento de la información. La especialización hemisférica permite un incremento en la eficacia y también la realización de procesos simultáneos que no interfieren entre sí.



3.2.- Asimetrías funcionales

La lateralización hace referencia a que una función está especialmente representada en un hemisferio, ese hemisferio es dominante para esa función. Entre las lateralizaciones más evidentes se encuentra la preferencia manual y en el caso de funciones cognitivas superiores, el lenguaje, que ya presenta lateralizaciones en niños de un año. Tanto en 1 u otro caso se ha demostrado que el hemisferio izquierdo es dominante.

La preferencia manual de la mano Derecha está ampliamente representada con un 90% de la población diestra y el 10% zurda. se ha relacionado a la **torsión de Yakovlev** con el grado de dominancia de la mano derecha, se ha comprobado que las personas con una alta dominancia de dicha mano muestran estas torsión con más claridad que las personas zurdas, las cuales pueden llegar incluso a carecer de la pantalla frontal derecha.

Esta preferencia puede haber surgido del uso de la parte derecha del cuerpo para alimentarse, demostrado para los 5 grupos de vertebrados (peces, reptiles, pájaros, anfibios y mamíferos.) La preferencia manual está determinada en parte genéticamente y es dependiente de los genes que están involucrados en la diferenciación y organización de la simetría bilateral. Al ir aumentando la complejidad de las tareas para conseguir alimento se hacía más necesario que el cerebro transmitiera la información lo más directamente posible. Se propone que el control del lenguaje por el hemisferio izquierdo se produce por su especialización en la comunicación rutinaria vocal y no vocal. Los simios y nosotros mismos tendemos a gesticular con la mano derecha en las comunicaciones (**Corballis 2009**).

Marc Dax 1836, Presentó 40 pacientes con problemas de lenguaje y todos presentaba una lesión en el hemisferio izquierdo.

Paul Broca en 1864 presentó informes sobre pacientes con una lesión hemisférica en la corteza frontal, concretamente en la corteza inferior prefrontal, y que tenían trastornos graves en el lenguaje, recibió el nombre de **área de Broca**

En 1868 John Hughlings Jackson, Introduce el término de dominancia cerebral, Proponiendo que existe un hemisferio dominante o mayor que sería el izquierdo mientras que el derecho sería el hemisferio mudo o menor.

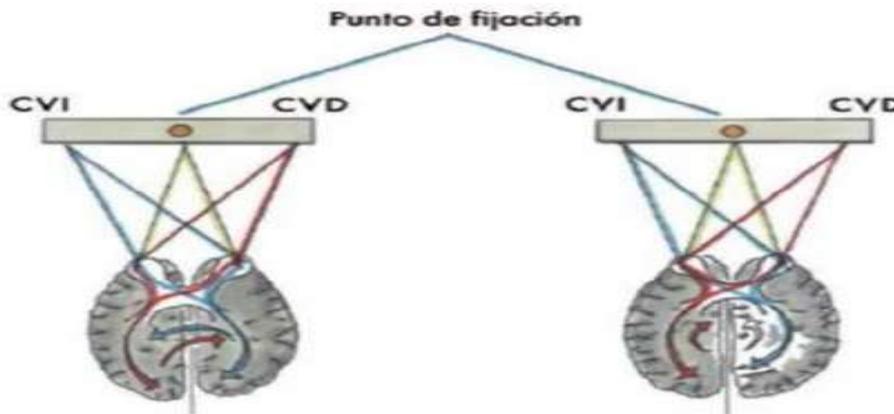
Hugo Karl en 1990 describió que la apraxia (dificultad para realizar movimientos intencionados cuando se pide que se hagan fuera del contexto) está asociado a lesiones en el hemisferio izquierdo.

La confirmación de esta lateralización en el lenguaje viene de los estudios realizados a los pacientes comisurotomizados, a los que se les había seccionado el cuerpo caloso (comisurotomía) provocando la desconexión hemisférica.

Esta operación se había realizado desde los años 40 a personas con crisis graves epilépticas y que no respondían al tratamiento farmacológico, en estos pacientes no se observó ninguna diferencia que alterará significativamente la vida diaria por lo que no se sabía qué función tenía el cuerpo caloso. Posteriormente se amplió la sección del cuerpo caloso a la comisura anterior produciéndose los primeros pasos de cerebro dividido.

Roger Sperry, Premio Nobel en medicina 1981 por sus trabajos en especialización hemisférica. **Michel Gazzaniga** estudio a pacientes con desconexión hemisférica utilizando un paradigma de presentación de estímulo a un solo hemisferio cerebral. En sus experimentos se proyectaba un

estímulo en el campo visual derecho por lo que la información llegaba del misterio izquierdo y la persona podía nombrar el objeto que estaba viendo ya que el hemisferio izquierdo puede hablar. Si la proyección del estímulo sea realizada sobre el campo visual izquierdo entonces la información llegaba al hemisferio derecho y la persona no podía nombrar lo que estaba viendo ya que el hemisferio derecho es mudo. Si se pedía a los sujetos que nombraron objetos que estaban explorando pero que no veían solo pueden hacerlo si estaba en la mano derecha mientras que si lo exploraban con la izquierda no lo podía nombrar, pero emparejaban correctamente.



A partir de esto se concluyó la dominancia izquierda para el lenguaje, mientras que el hemisferio derecho se encarga de otras funciones.

La lateralización del lenguaje es producto de los procesos madurativo es que son diferentes para la capacidad de comprensión y producción del lenguaje:

- Al nacimiento predomina la conectividad interhemisférica, mientras que con la edad se desarrolla la conectividad intra hemisférica.
- A los 6 años el patrón predominante es bilateral, pero la conectividad entre los giros superior frontal e inferior frontal en tareas de escucha se incrementa entre los 5 y los 18 años.
- Entre los 6 y los 24 años la asimetría frontal está presente en la articulación de palabras pero no durante la escucha.

HEMISFERIO IZQUIERDO	HEMISFERIO DERECHO
Lenguaje, comprensión y producción del discurso	Habilidades espaciales, perceptivas y visuales
Escritura	Reconocimiento de patrones o caras
Cálculo	Emoción
Ritmo	Elementos no verbales del lenguaje: prosodia
Sentido del tiempo	Pragmática del lenguaje
Secuencia de movimientos complejos	

3.3.- ¿Qué hace el hemisferio derecho con respecto al lenguaje?

En caso de lesión en un cerebro en desarrollo es posible la reorganización cerebral, de manera que el hemisferio derecho puede asumir las funciones típicas del lenguaje. Además, se ha encontrado mayor activación en el hemisferio derecho en niños que empiezan a leer con respecto a los que ya son lectores competentes.

Entre las funciones **del hemisferio derecho** están el reconocimiento facial / reconocimiento de otros y la detección de estímulos novedosos. Este hemisferio es capaz de comprender imágenes complejas, aunque no pueda describirlas.

En la comunicación está implicado en varios procesos cruciales para la comprensión del lenguaje como la prosodia, la pragmática y los aspectos paralingüísticos del lenguaje hablado.

La mayor parte del lenguaje es voluntario o propositivo, pero una parte del lenguaje es automática y no propositiva, y esa parte parece estar controlada por el hemisferio derecho, pues en diferentes formas de afasia por lesión cerebral en hemisferio izquierda se mantienen esos automatismos.

El contenido emocional del lenguaje se transmite a través de la prosodia, por lo que una lesión en el hemisferio derecho puede generar un prosódica, observable también en la falta de habilidad para juzgar el tono emocional del discurso de otras personas.

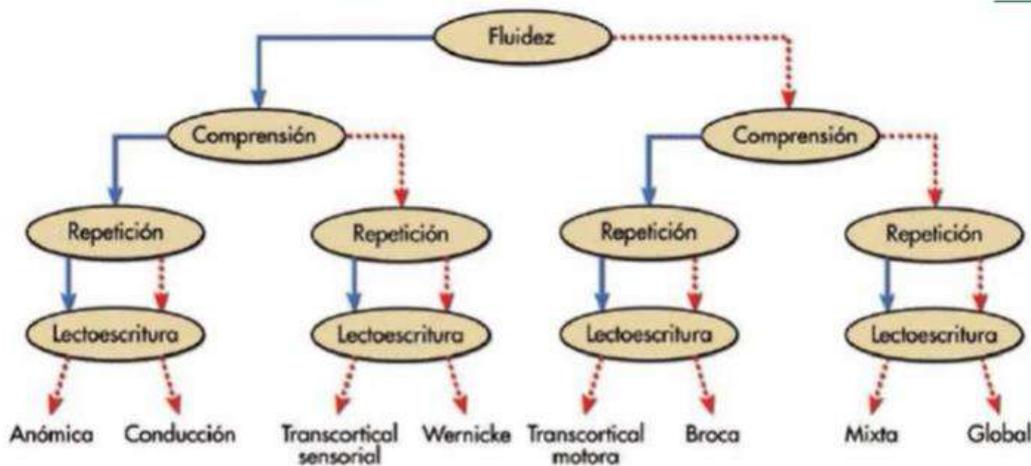
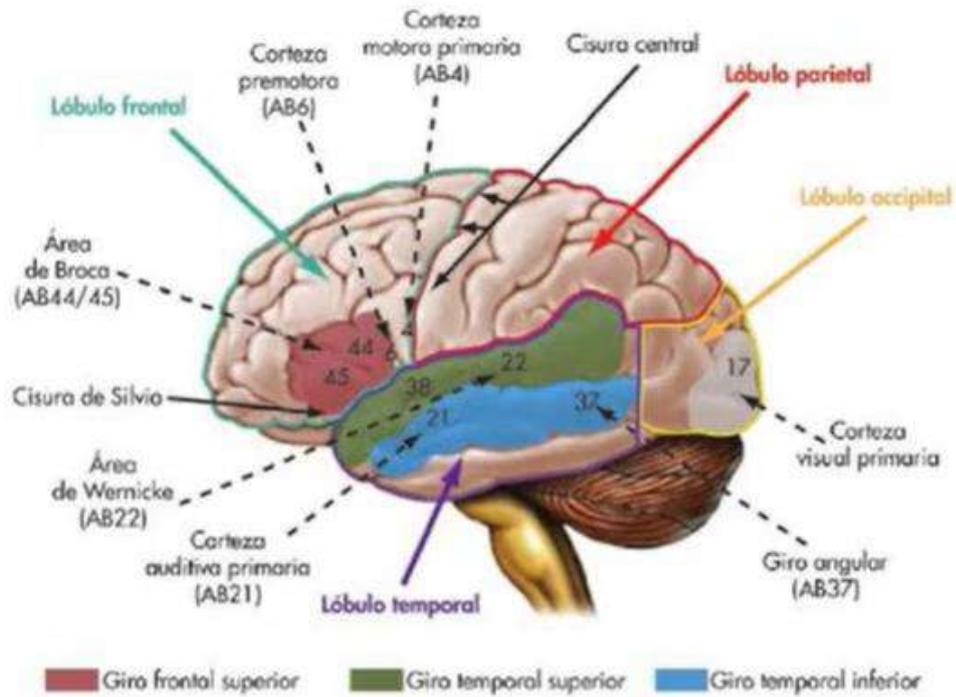
En cuanto a los aspectos pragmáticos, el hemisferio derecho tiene una función importante en la integración de los elementos de una narración y su lesión puede dar lugar a la interpretación literal del lenguaje figurativo y dificultad para entender las metáforas, el sarcasmo y el sentido del humor.

Por tanto aun siendo el hemisferio “mudo” está involucrado en la comunicación exitosa y tiene consecuencias en el desempeño de la vida gracias a su función en la pragmática del lenguaje.

6.4.- PROCESAMIENTO CEREBRAL DEL LENGUAJE ORAL: BASES NEURONALES

El habla es el principal medio de comunicación humana y es la modalidad del lenguaje más estudiado, iniciándose a finales del siglo 19 con los estudios de Broca con pacientes con lesión cerebral. Tradicionalmente se han identificado dos áreas claves para el lenguaje:

- **Area de Broca**: Corteza inferior frontal, concretamente giro inferior frontal (AB44/45)
- **Area de Wernicke**: área temporal posterior (AB22, parte posterior)



6.4.1.- Datos provenientes de pacientes con afasia

Los primeros conocimientos sobre las bases neurales del lenguaje vienen del estudio de pacientes con afasia (alteración básica de la producción o de la comprensión del habla debido a una lesión cerebral.) Los modelos resultantes se basan en el estudio de las consecuencias de esas lesiones en el lenguaje. Los primeros modelos se elaboraron a partir del análisis post mortem del cerebro de los pacientes dando lugar a la identificación de varios tipos de afasia en función de los síntomas y de la lesión, así como una diferenciación entre la producción y la comprensión como procesos independientes. Tras varias respuestas de modelos el modelo Wernicke-Geschwind Integró todo el conocimiento acumulado en un paradigma explicativo del procesamiento cerebral del lenguaje.

La heterogeneidad de los trastornos afásicos hace que haya muchas clasificaciones diferentes en función de sus síntomas: fluidez, repetición, comprensión y denominación. Esas características permiten la identificación y el tratamiento más adecuado según el tipo de afasia.

4.1.1.- Primeros modelos

Afasia de Broca

Entre 1861 y 1864 Paul Broca informó de 2 pacientes con **pérdida de la capacidad de articular el habla**, ambos con lesión en la parte inferior de la circunvolución frontal inferior izquierda, correspondientes a las áreas de Brodmann 44 /45, posteriormente llamada área de Broca. Esto llevó a la idea de que esta zona almacenaba los programas de articulación del lenguaje, cuya activación se propagaría a las áreas adyacentes del giro precentral que controla los músculos de la cara y la cavidad oral. Estos resultados posicionaron el **área de Broca como centro de la producción del lenguaje**. **Afasia expresiva**.

La afasia de Broca, también se denomina afasia motora por su característica principal que es la dificultad articularia. Esto da lugar a **apraxia** del habla (habla lenta y no fluida, con mucho esfuerzo y prosodia alterada, pero con sentido.) Otra característica es la **anomia** (dificultad para encontrar las palabras.) El habla de estos pacientes se caracteriza por **utilizar palabras de contenido (nombres, verbos, adjetivos) pero no palabras de función (adverbios, que dan sentido a las frases)**, y por no conjugar los verbos ni usar verbos auxiliares dando lugar a un habla agramatical. La apraxia y la agramaticalidad son las características definitorias.

También provoca problemas de comprensión de las estructuras sintácticas y de las frases pasivas, además de dificultades en tareas de repetición. Es un trastorno global que afecta también la lectura y escritura.

Afasia de Wernicke

En 1874, Carl Wernicke identificó otro área en la circunvolución temporal superior izquierda, posteriormente llamada área de Wernicke, cuya lesión produce otro tipo de afasia donde **se compromete la comprensión, pero no la producción del lenguaje**. Así clasificaría las afasias expresivas como la afasia de Broca y las afasias receptivas, como la de Wernicke. En el área de Wernicke se encuentran en las secuencias de los sonidos que constituyen las palabras. Los síntomas característicos de esta afasia con habla fluida y gramatical pero carente de sentido. **Utilizan palabras de función y conjugan verbos, pero emplean pocas palabras de contenido**. Se mantiene la entonación y prosodia. La comprensión está muy deteriorada pero no parecen extrañarse de su habla ni del de otras personas. **Afasia receptiva**.

Las afasias de Broca y Wernicke son las más estudiadas. Ardilla (2015) las considera los dos tipos básicos, pero otros autores como Carlison (2014) considera que estos dos grandes tipos de afasia están compuestos por Síntomas provocados por otras alteraciones, siendo por tanto un conjunto de diferentes síntomas relacionados con la lesión de determinadas estructuras cerebrales subyacentes.

Afasia de conducción

Un tercer tipo de afasia descrito por Wernicke en 1874 es la afasia de conducción. Aquí **la fluidez no está afectada, pero se enlentece el habla por la anomia y con la intención de evitar errores**. La **comprensión está conservada** y la característica más definitoria es la **dificultad para repetir palabras** que sean oído. Esta afasia resulta del **daño del fascículo arqueado**, que conecta y transmite la representación de los sonidos entre el área de Wernicke y el área de Broca. Estos pacientes también presentan **defectos en la denominación de objetos, imágenes o nombres, su escritura presenta graves alteraciones**. La lectura en voz alta está alterada, pero conservan la comprensión.

Afasia transcortical sensitiva y afasia transcortical motora

En 1885, **Luzwing Lichtheim** describió un modelo según el cual las áreas de Broca y Wernicke estarían conectadas con un centro conceptual o del pensamiento que **asigna el significado a las imágenes de las palabras del centro auditivo**. El output de este centro proporciona los mensajes que tienen que ser implementados a través del área motora. Destaca la importancia de las vías de sustancia blanca que conectan estas regiones cuya lesión daría lugar a:

- **Afasia transcortical sensitiva:** no se comprenden las palabras escuchadas.
- **Afasia transcortical motora:** no se pueden verbalizar los pensamientos.

6.4.1.2.- Modelo de procesamiento del lenguaje de Wernicke – Geschwind

En 1970 **Norman Geschwind** formuló un modelo para explicar el procesamiento del lenguaje oral y escrito en el cerebro. según su propuesta las estructuras implicadas son:

- ✓ la corteza primaria visual
- ✓ el giro angular
- ✓ la corteza auditiva primaria
- ✓ el área de Wernicke
- ✓ el fascículo arqueado
- ✓ el área de Broca
- ✓ la corteza motora primaria

La activación del lenguaje se produciría de forma secuencial: el área de Wernicke proporciona significado al lenguaje oído, participando en la comprensión; el área de broca tiene como función principal la articulación del lenguaje, el fascículo arqueado conecta las dos áreas anteriores y proporciona el canal de transmisión de información y el giro angular decodifica la información de la imagen (lenguaje escrito) y asocia la forma visual de la palabra con una forma hablada.

¿Cómo se produciría el procesamiento del lenguaje en este modelo?

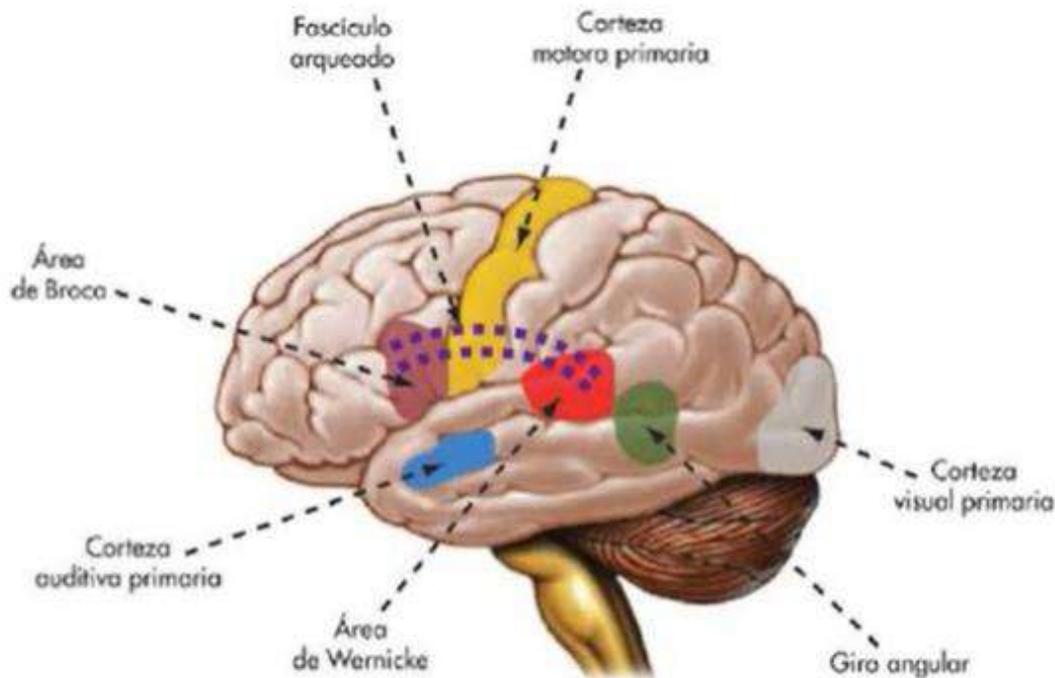
Este modelo separa el lenguaje en dos procesos básicos diferenciados: repetición y lectura en voz alta, que se procesan por estructuras muy especializadas:

- ❖ **Repetir una palabra:** la información sonora alcanza la corteza auditiva y se procesa en el área de Wernicke que dota de significado a las palabras. Esa información pasa al área de broca a través del fascículo arqueado y se convierte en un código de movimientos musculares para la repetición de la palabra.
- ❖ **Lectura en voz alta:** la información visual se recibe en la corteza estriada y las áreas corticales visuales. Pasa al giro angular donde se procesa la forma escrita del lenguaje y alcanza a través del fascículo arqueado, el área de Wernicke y el área de Broca, donde se organiza la secuencia de eventos musculares.

Así el área de Broca estaría implicada en la producción del lenguaje, el área de Wernicke en la comprensión y el fascículo arqueado es la unión entre ellos. Esta especialización explica que la lesión en una de estas áreas provoca un tipo concreto de afasia. Los puntos débiles de este modelos son:

- Punto de vista funcional: no explica la integración del lenguaje en los niveles fonológico léxico y semántico.

- Punto de vista Anatómico: no se ha logrado una asociación clara entre el tipo de afasia y el sitio de la lesión.
- Las afasias son un grupo de trastornos muy heterogéneos que presentan sintomatología a veces compartida.
- No contempla la participación de estructuras subcorticales en el procesamiento del lenguaje tales como el tálamo y ganglios basales.



6.4.2.- Modelos actuales del procesamiento del lenguaje

Las técnicas de neuro imagen ha facilitado el desarrollo de modelos basados en el procesamiento del lenguaje en los que se estudia, en lugar del desempeño en tareas lingüísticas, los niveles de representación del lenguaje (léxico, morfológico, sintáctico y semántico.) Estos nuevos modelos del procesamiento fonológico establecen una nueva red jerarquizada con interacciones dinámicas y dependientes del contexto. De manera general se adjudica al lóbulo temporal izquierdo la percepción del discurso y al lóbulo frontal la producción del mismo, pero además se ha establecido que:

- ✓ la conectividad de la corteza encargada del procesamiento del lenguaje no se limita al fascículo arqueado, sino que está más extendida
- ✓ no hay separación funcional entre áreas de producción y de comprensión del lenguaje, pues hay evidencias de circuitos cerebrales compartidos
- ✓ el lenguaje requiere una red funcional cerebral más extensa que incluiría zonas subcorticales como los ganglios basales y el núcleo caudado

Esto ha permitido la construcción de un nuevo marco teórico basado en 3 ideas:

- Cambio en la forma en la que se estudia el lenguaje. El uso del lenguaje implica la activación de todas las áreas que participan en los procesos cognitivos y constitutivos (semánticos o gramaticales.)
- Las áreas del lenguaje pueden formar parte de otros sistemas funcionales.
- Estas áreas son pequeñas, están ampliamente distribuidas y son muy especializadas.

En la investigación se utiliza la clasificación revisada de Brodmann en áreas funcionales de la corteza.

6.4.2.1.- Modelos de doble ruta / doble vía de Hickok y Poeppel (2007)

De los nuevos modelos basados en el análisis del procesamiento del lenguaje y qué diferencian en los aspectos semánticos de los sintácticos buscando las estructuras cerebrales que sustentan esa división, el que mayor aceptación tiene es el modelo de doble ruta o doble vía de Hickok y Poeppel (2007). Este modelo se basa en que el cerebro tiene dos tipos de tareas con vías neurales diferentes:

- Comprender el lenguaje, asociar los sonidos con sus representaciones, ruta ventral.
- Poder reproducir el lenguaje y producir el discurso, ruta dorsal.

6.4.2.1.1.- La corriente dorsal

Su función es la Unión de sonidos del habla con el sistema motor para reproducir los sonidos con el tracto vocal. En esta corriente interactúan el procesamiento auditivo y motor a través de mapas fonológicos que trasladan los códigos fonológicos a representaciones articulatorias. Es una corriente fuertemente lateralizada en el hemisferio izquierdo, extendiéndose desde el área de Wernicke (AB22, parte posterior del lóbulo temporal) hasta las regiones promotoras y motoras (AB6 y AB4) a través de las áreas parietales inferiores hasta el área de Broca (corteza frontal inferior, AB44/45). Tiene dos funciones principales:

- Permitir la repetición de las palabras y pseudopalabras. Vía que va desde giro temporal posterior / giro temporal superior a la corteza dorsal premotora.
- Facilitar el procesamiento sintáctico complejo. Vía que va desde el giro temporal superior al área de Broca.

De los 3 segmentos del fascículo arqueado, el primero es de conexión directa temporal frontal y está implicado en el aprendizaje de palabras nuevas. Es además muy importante en el desarrollo de las habilidades del lenguaje en los niños, pues no es una vía madura al nacimiento. Dentro de esta corriente se podría hablar de la función de las neuronas espejo en la comprensión de las acciones, pero esto es objeto de controversia actualmente.

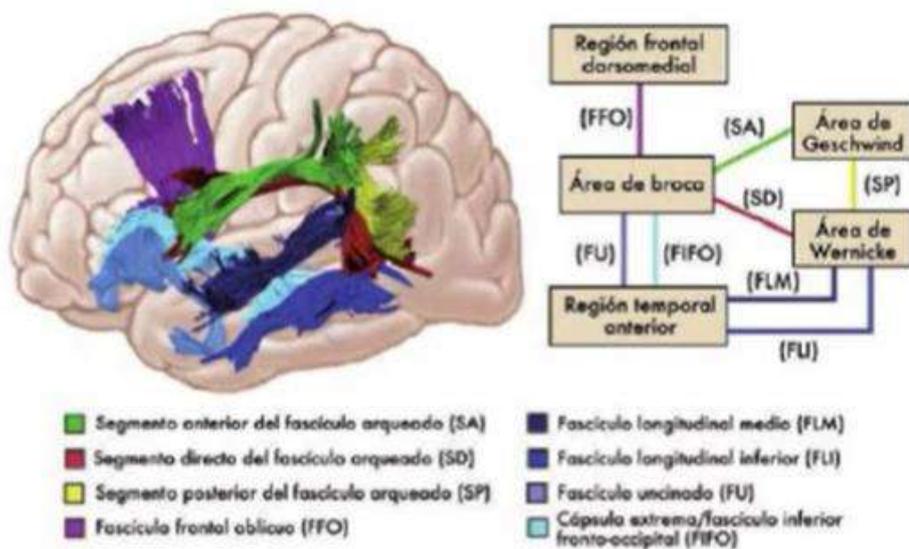
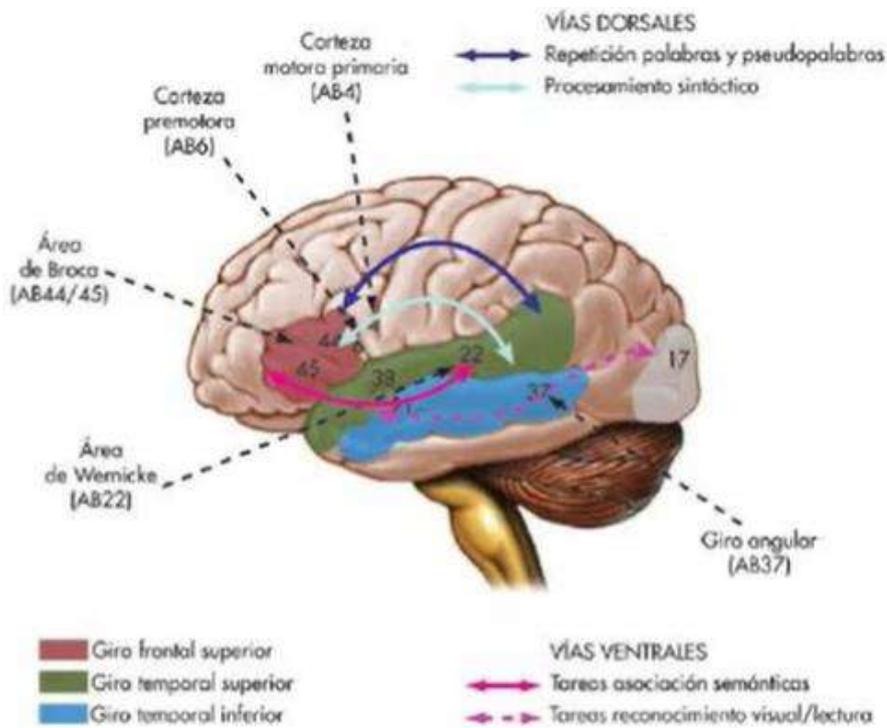
6.4.2.1.2.- La ruta ventral

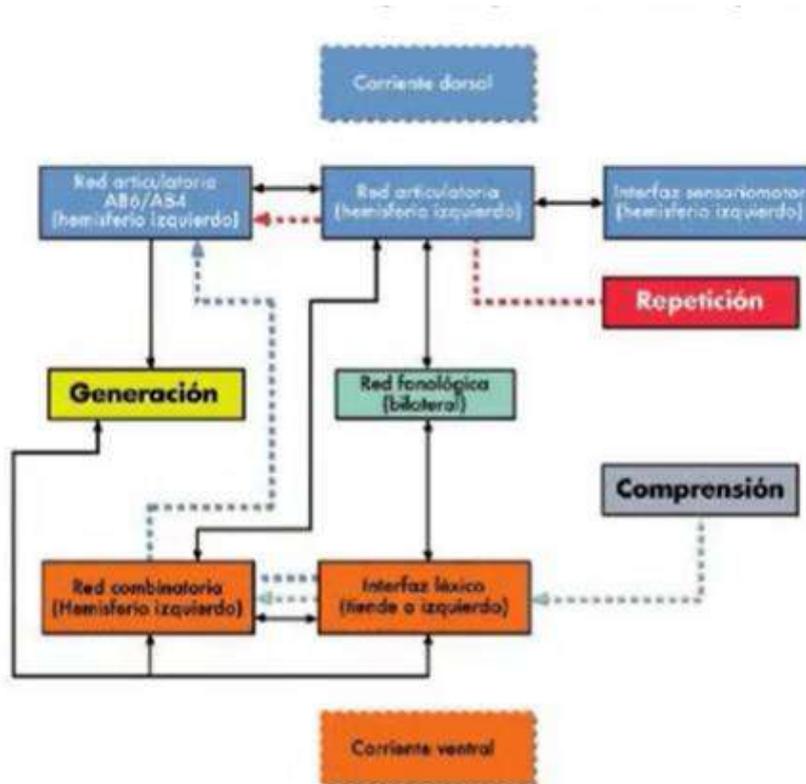
Esta ruta, ya desarrollada en los recién nacidos, se encarga del procesamiento de la comprensión del lenguaje por lo que requiere el reconocimiento auditivo. Soporta el procesamiento léxico, sintáctico y semántico. Está organizada jerárquicamente, comprende 3 vías y **está poco lateralizada**:

- **Fascículo uncinado**: conecta el lóbulo anterior temporal con la región orbitofrontal. Interviene en tareas de asociaciones semánticas, de denominación y de recuperación léxica.
- **Fascículo longitudinal inferior**: lleva la información visual y auditiva desde áreas occipital posterior y temporal al lóbulo temporal anterior. Está implicada en el reconocimiento visual de objetos, lectura e identificación de las representaciones de los objetos con sus etiquetas léxicas.
- **Fascículo frontooccipital inferior**: conecta regiones occipitales y temporales inferiores con la corteza prefrontal, siendo el único que conecta de forma directa la

corteza occipital y la frontal. Se considera parte del sistema de neuronas espejo. Parece estar envuelto en la lectura y escritura. Puede dividirse en dos componentes:

- Uno que conecta el lóbulo frontal con el giro occipital medio.
- Otro que conecta el lóbulo frontal con el giro inferior occipital.





¿Cómo se lleva a cabo el procesamiento del lenguaje según el modelo de Hickok y Poeppel?

- ✓ La información acústica se procesa en las cortezas auditivas primarias de ambos hemisferios.
- ✓ Esta información pasa al giro temporal medial dorsal en los dos hemisferios donde se identifican los códigos fonológicos.
- ✓ Pasa a la doble ruta.
- ✓ **Ruta dorsal:** la información se envía a la región temporo-parietal de la cisura de Silvio del hemisferio izquierdo donde se conectan las representaciones sonoras con las articulatorias, almacenadas en las cortezas prefrontales.
- ✓ Las cortezas del surco frontal inferior, ínsula anterior y áreas promotoras son las responsables de generar los códigos articulatorios que se mandan al aparato fonador o a las manos.
- ✓ **Ruta ventral:** procesa el significado. Es bilateral. La información llega al giro temporal superior medial dorsal y se proyecta al interfaz léxico de las regiones del giro temporal medial anterior y al surco temporal intermedio posterior para asignar a la entrada fonológica la palabra almacenada.
- ✓ Se activa la información semántica sobre el significado, el uso y las propiedades de dichas palabras.
- ✓ La porción medial del giro temporal superior se encarga del procesamiento de sonidos del lenguaje (fonemas y sílabas). la porción anterior del giro temporal superior se activa con las palabras, en las regiones anteriores del surco temporal superior con las frases.

La corriente dorsal está lateralizada en el hemisferio izquierdo y la corriente ventral es bilateral.

6.5.- PROCESAMIENTO DEL LENGUAJE ESCRITO

El lenguaje escrito constituye un hecho muy relevante en la historia, pues marca el paso de la prehistoria a la historia, y es algo relativamente reciente (surgió hace unos 3500 años.)

Requiere de un procedimiento de aprendizaje difícil que dura varios años hasta la automatización de las habilidades de lectura y escritura.

6.5.1.- Definición y componentes del lenguaje escrito

Para **Cuetos y Domínguez (2012)** leer es un proceso que consiste en transformar los signos gráficos en sonidos o en significados. El 90% de los niños aprenden a leer, y los que no lo consiguen han constituido el fundamento de la investigación de las bases neurales de la lectura.

Es importante el tipo de lengua, que puede estar basado en un:

- ✓ **Código fonético:** cada unidad mínima de representación (grafema) habitualmente se corresponde con los fonemas. Pueden ser:
 - **Lenguajes transparentes o regulares:** a cada fonema le corresponde un grafema. (español)
 - **Lenguajes opacos o irregulares:** algunos grafemas les pueden corresponder más de un fonema.
- ✓ **Código ideográfico:** cada signo representa un tipo de referente o un concepto.

El tipo de lengua determina varios aspectos de la lectura. Aunque la lectura parece una actividad instantánea una vez adquirida, requiere múltiples pasos. Existen 3 sistemas de procesamiento del lenguaje escrito que interactúan entre sí.

- **Sistema ortográfico:** permite la identificación de las letras que componen las palabras de cada lengua.
- **Sistema fonológico:** se encarga de los sonidos de esas letras.
- **Sistema semántico:** se encarga de los significados.

6.5.2.- Tipos y modelos de lectura

La lectura se produce de dos modos diferentes:

- **Lectura fonética:** identificando cada grafema con los fonemas correspondientes. Lectura lenta pero permite leer cualquier tipo de palabra y pseudopalabras siempre que el idioma sea un idioma transparente. (la P con la A, pa). Se suele usar en lenguajes transparentes.
- **Lectura global:** identificando la forma completa de la palabra. Es más rápida y se emplea en el aprendizaje de idiomas irregulares, pero requiere un mayor dominio de la lengua. Lenguajes opacos.

Existen varios modelos que explican la lectura, unos centrados en el proceso de lectura cuando esta habilidad ya está adquirida, y otros centrados en el aprendizaje de la misma.

6.5.2.1.- Modelo de doble vía / doble ruta de Coltheart y cols (2001)

Coltheart y cols (2001): Es 1 de los modelos que explican la lectura como habilidad ya consolidada más estudiado. Postula que las diferentes formas de lectura se producen por dos vías diferentes:

- **Vía sublexica:** responsable de la lectura fonética. Activación serial, localización anatómica cerebral correspondiente a la ruta dorsal del lenguaje oral punto no funciona para palabras irregulares.
- **Vía Léxica:** responsable de la lectura global. Requiere el aprendizaje de una representación completa de la forma escrita de la palabra y se corresponde con la ruta ventral del lenguaje oral. Muy utilizada en idiomas opacos. Se activa de manera paralela y en cascada y se divide en dos subsistemas:
 - **Vía léxica no semántica:** activa la representación de todas las letras que componen una palabra en paralelo y después activa la representación en el léxico ortográfico y fonológico para permitir la lectura en voz alta.
 - **Vía léxica semántica:** activa la representación de todas las letras de la palabra en paralelo y activa la representación en el léxico ortográfico y ahí la representación semántica y posteriormente la fonológica, imprescindible para la lectura comprensiva.

¿Cómo se produce la lectura?

Lo primero que se produce es la identificación de las letras y en función del tipo de palabra se activa una vía o la otra:

- **Palabra desconocida en un idioma transparente:** vía sublexica.
- **Palabra conocida:** vía léxica.
- **Palabra irregular:** se podrá leer en voz alta activando la vía léxica.

Electores competentes con lectura rápida y precisa, las dos vías se activan simultáneamente de manera que se empleará la vía léxica para palabras cortas o familiares y la vía sublexica para palabras largas o poco frecuentes. En personas que leen de manera defectuosa o niños que están aprendiendo la principal ruta de lectura es la vía sublexica, lo que explica que su lectura sea más lenta.

Para pasar de la vía suplex YK la léxica hay que incrementar el número de palabras que resulten familiares en el sistema semántico, es decir: leer

6.5.2.2.- Modelo del triangulo

El modelo más estudiado de los que explican el proceso de aprendizaje es el **modelo del triángulo de Seidemberg (2006.)** Según este modelo el aprendizaje de la lectura se basa en la asociación bidireccional entre las representaciones ortográficas (palabra escrita) y las representaciones fonológicas y semánticas correspondientes a esa palabra a través de unidades ocultas. Se trata de una propuesta conexionista que funcionaría como las redes neurales. La fluidez de la lectura depende de lo fuerte que sean las conexiones entre las diferentes representaciones.

El aprendizaje de la lectura da lugar a dos patrones que interactúan:

- **Patrón fonológico:** en pareja la ortografía y la fonología. Permite la lectura en voz alta.
- **Patrón semántico:** en pareja la ortografía y la fonología a través del significado.

Una palabra escrita produce una activación del significado que activa la pronunciación. Especialmente importante en la pronunciación de palabras irregulares.

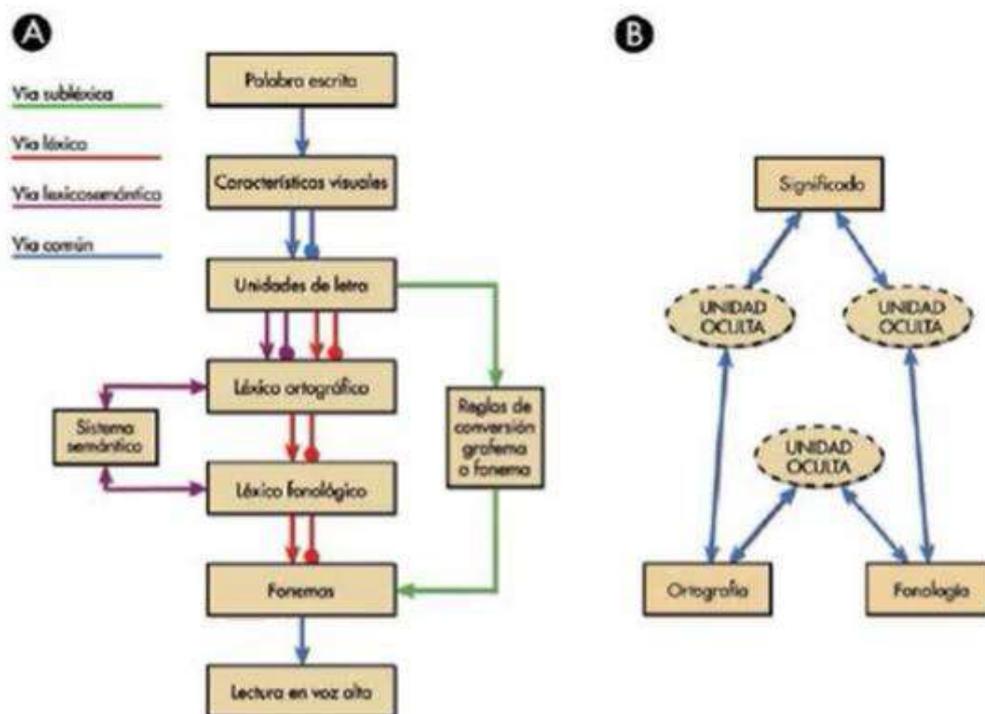
Durante el aprendizaje, los niños emplearían sus recursos cognitivos primero en el patrón fonológico y después en el semántico. Por tanto, este modelo implica también la existencia de 2 formas diferentes de lectura.

La fluidez de la lectura de las palabras frente a las pseudopalabras se explicaría según el modelo:

- **Doble ruta:** en las palabras se activan las vías léxica y subléxica, y en las pseudo palabras solo en la sub léxica.
- **Triángulo:** las palabras tienen mayor fuerza de conexión que las pseudo palabras.

Existen diferencias importantes en la lectura dependiendo del idioma:

- El aprendizaje inicial de la lectura en español se hace mediante el método fonético, pero en inglés se hace mediante el método global.
- El tiempo que se tarda en el aprendizaje de una lengua transparente es menor que en el de una lengua opaca.
- A medida que aumenta la competencia lectora se pasa de la lectura fonética a la lectura global.



6.5.3.- Procesamiento cerebral del lenguaje escrito, bases neurológicas de la lectura

Parece que no hay un circuito cerebral predeterminado para la lectura sino que el cerebro aprovecha circuitos preexistentes no específicos para la lectura y que el sistema neural que controla la lectura se desarrolla durante el aprendizaje de la misma.

Los primeros datos sobre las bases neurales de la lectura y la escritura proceden de pacientes con lesiones cerebrales:

William Oige, 1867: **Agrafia**, defectos en la expresión de ideas en símbolos escritos o escritura.

Wenicke, 1874: **Alexia y agrafia** defectos de la lectura y escritura. La lectura se produce mediante la asociación de una letra con su sonido y se escribe mediante la copia o asociación del sentido visual de una imagen a través de un patrón motor de escritura. La Alexia y la agrafia se producen por lesiones en la región visual.

Sigmund Exner, finales del siglo 19: parte posterior del giro frontal izquierdo, área implicada en el control de la escritura.

Adolf Kussmaul, 1877: Descripción de un tipo especial de afasia: ceguera de las palabras.

Rudolf Berlín (1872: dislexia como alternativa a la “ceguera de las palabras”, dificultades en la lectura por una lesión adquirida.

Actualmente se emplea el término **Alexia** si la incapacidad para leer se produce cuando la lectura está consolidada, mientras que el término **dislexia** se refiere a la dificultad de la adquisición de la lectura.

Las contribuciones más importantes son las de Jules Dejerine (1891): su estudio post-mortem de un paciente con deterioro de lectura y escritura le permitió identificar alteraciones en un área de la corteza temporal y parietal posterior al área de Wernicke del hemisferio izquierdo : giro angular. En 1982 estudió un paciente con Alexia pero no agrafia que presentaba daños en la conexión entre corteza visual y giro angular izquierdo.

Dejerine propuso en su modelo de lectura la existencia de un área que se denominó área de forma visual de las palabras (AFVP) situado en el giro angular del hemisferio izquierdo. Su modelo sirvió de base para posteriores ideas hasta llegar al modelo de doble vía de Coltheart y cols (2001).

6.5.3.1.- Datos obtenidos con los estudios de neuro imagen

mediante técnicas de neuro imagen se ha comprobado que en adultos que saben leer y escribir, en 3 áreas diferentes : analizar objetos o estímulos visuales no ortográficos, leer palabras mediante la ruta léxica y leer pseudo palabras mediante la ruta sub léxica, lo primero que se activa son las áreas visuales De los lóbulos occipitales.

Se ha propuesto la existencia de 2 sistemas de procesamiento de la información:

- ✓ **Sistema dorsal o sistema fonológico** : integra la información visual con la fonológica y la semántica. Se divide en dos sub componentes:
 - **Componente parietotemporal dorsal posterior**, lateralizado en el hemisferio izquierdo. Incluye giro supramarginal, giro angular y corteza temporal. Gran activación en la lectura de pseudo palabras. Región integradora de la ortografía y la fonología.
 - **Componente dorsal anterior izquierdo**, incluye: giro inferior frontal, corteza premotora dorsal y área de Broca. asociado a la producción del discurso y el análisis activo de los elementos fonológicos.
- ✓ **Sistema ventral o ruta ortográfica ventral:** incluye el área occitotemporal del hemisferio izquierdo, la corteza inferior temporal izquierda y el giro medial temporal izquierdo. Contiene el AFVP que permite el reconocimiento de las palabras y la diferenciación de las palabras de otros estímulos visuales, siendo esencial para una rápida percepción de los textos escritos.

Ambos sistemas están conectados por fibras de materia blanca:

- La activación de la ruta subléxica implica la activación del fascículo arqueado.
- La activación de la ruta léxica activa el fascículo inferior occipofrontal y el segundo segmento del fascículo inferior longitudinal.

6.6.- DISLEXIA

La dislexia se define como dificultad para leer que no es consecuencia de un déficit visual, motor o intelectual. Hay dos tipos:

- **Dislexia adquirida:** debido a un daño cerebral en personas que ya sabían leer.
- **Dislexia del desarrollo:** se manifiesta cuando el individuo está aprendiendo a leer

La repercusión y gravedad de la dislexia está en función del idioma.

6.6.1.- Dislexias adquiridas

6.6.1.1.- dislexias periféricas

se producen con el daño de las áreas responsables de los procesos perceptivos encaminados a la identificación de palabras: no se conoce la letra o errores de tipo visual.

El ejemplo más representativo es la dislexia letra a letra o Alexia pura. Se caracteriza por una lectura en voz alta extremadamente lenta, signo que empeora con la longitud de la palabra. No cursa con afasia ni **disgrafía** (dificultad para escribir.) Los estudios con neuro imágenes describen la parte posterior del giro fusiforme del hemisferio izquierdo como estructura dañada, incluyendo el AFVP que se asocia al efecto de longitud de las palabras en la lectura.

6.6.1.2.- Dislexias centrales

Afectan a los procesos de reconocimiento de palabras por problemas en las rutas de acceso al significado de las mismas:

Dislexia fonológica: descrita por Beauvois y Derousné (1979.) Permite pronunciar palabras basándose en la forma de las mismas pero hay incapacidad para aplicar las reglas de pronunciación, por lo que no se pueden leer pseudopalabras, palabras poco familiares o abstractas. Los errores son **paralexias visuales** (tejado – teclado), morfológicas (Consejo - consejero) y de lexicalización de pseudopalabras (MERRO -perro). Resulta de un daño de regiones perisilvianas del hemisferio izquierdo (procesamiento fonológico) y por tanto daño en la vía subléxica.

Dislexia superficial: pérdida de la habilidad de pronunciar las palabras basándose en el recuerdo de su forma, pero conserva el procedimiento fonético. Pueden pronunciar palabras conocidas y pseudopalabras regulares, pero no palabras irregulares. Es poco habitual en español y frecuente en inglés, donde se considera la precisión y la atención en el tiempo de lectura una medida de la integridad de la ruta léxica. Se asocia a lesiones en el lóbulo temporal izquierdo.

Dislexia profunda: es la más grave de todas. Se producen errores semánticos (para Alexia semánticas CUNA-bebe) y errores morfológicos (omisión o sustitución de pre o sufijos.) Incapacidad para leer seudo palabras y palabras desconocidas o abstractas ni verbos. Daño en las dos rutas por lesión extensa en el hemisferio izquierdo, probablemente lesión en la sustancia blanca.

	Dislexia fonológica	Dislexia superficial	Dislexia profunda	Dislexia letra a letra
Ruta dañada	Fonológica	Visual	Fonológica y visual o sistema semántico	Fonológica y visual
Ruta utilizada	Visual	Fonológica	Fonológica y/o visual	-----
Dificultad para leer	Pseudopalabras Palabras desconocidas	Palabras irregulares	Pseudopalabras Palabras abstractas o complejas	Palabras largas
Leen	Palabras familiares	Palabras o pseudopalabras regulares	Palabras familiares Palabras irregulares	Palabras cortas

6.6.2.- Dislexia del desarrollo

se caracteriza por dificultades muy evidentes en la adquisición del código alfabético dando lugar a errores en la precisión y déficit en la velocidad de la lectura. Es evidente en la lectura de pseudopalabras, palabras largas o de baja frecuencia. No se correlaciona con el nivel de inteligencia general del niño y no desaparece con el tiempo (20% de población adulta afectada).

para la correcta lectoescritura los niños deben identificar la estructura fonológica de las palabras y traducir las unidades a sonidos. La conciencia fonológica es la habilidad para comprender y manipular los diferentes elementos que constituyen el lenguaje oral. Su medición sirve de predictor de este trastorno en muchos idiomas. Como predictores de la habilidad lectora también se toman las siguientes tareas: tareas de denominación rápida de imágenes y tareas de memoria a corto plazo verbal.

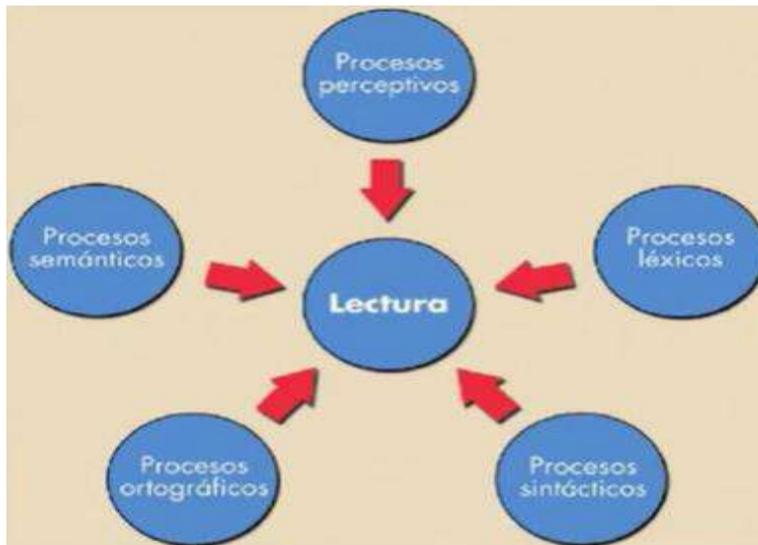
6.6.2.1.- ¿Cuál es el origen de la dislexia del desarrollo?

Parece tener un origen biológico que causa diversas alteraciones morfológicas y funcionales en el cerebro de las personas disléxicas. Los factores genéticos explican entre el 30 -70% de la variabilidad en la capacidad de lectura y se han asociado los siguientes grados de heredabilidad a diferentes aspectos de la lectura:

- procesamiento fonológico: 60-70%
- procesamiento ortográfico: 30 -60%
- capacidad de deletreo: 75%

Se ha podido identificar Loci o posiciones en los cromosomas de diferentes genes:

- ✓ **Locus DYX1:** Se correlaciona con la capacidad de lectura y de deletreo. El gen DYX1C1 está implicado en la migración neuronal radial. Su implicación es controvertida.
- ✓ **Locus DYX2:** relacionado con las habilidades de lectura, especialmente las de naturaleza fonológica y ortográfica. Dos genes:
 - **DCDC2:** Migración neuronal a diferentes capas de la corteza.
 - **KIAA319:** Migración neuronal, interacción y adhesión entre neuronas y fibras de la glía radial.
- ✓ **Locus DYX3:** conciencia fonológica.
- ✓ **Locus DYX4:** capacidad de deletreo y codificación fonológica.
- ✓ **Locus DYX5:** Gen ROBO1 que interviene en la regulación del crecimiento de los axones que cruzan de un hemisferio a otro, relacionado con la memoria fonológica.



6.6.3.- Alteraciones cerebrales relacionadas con la dislexia

6.6.3.1.- Datos anatómicos

Se piensa que la dislexia del desarrollo puede deberse a un defecto que se produce durante el desarrollo del SN, fallando los mecanismos de ajuste de la población neuronal. Esto da lugar a alteraciones morfológicas que generan a su vez alteraciones en el funcionamiento de los sistemas afectados. Estas alteraciones son el volumen y en la forma del cerebro:

- ✓ disminución de volumen de la materia gris
- ✓ descenso de la mielinización de la sustancia blanca
- ✓ incremento del tamaño del cuerpo calloso
- ✓ asimetría del cerebro, etc

En estudios realizados post-mortem se han confirmado esas alteraciones en la morfología del cerebro, siendo las más relevantes:

- Pérdida de la simetría del Planum Temporale: en disléxicos tiende a ser simétrica para aumento del Planum temporale derecho.
- Ectopias: alteraciones en la formación de las capas de la corteza cerebral por fallos en la migración neuronal.

Además, en trabajos con ITD (tipo de resonancia) se ha comprobado:

- Disminución de la materia gris en el giro temporal medial.
- Disminución de la materia blanca en el fascículo arqueado izquierdo.

Estas diferencias se encuentran en distintos lenguajes por lo que se las considera la base de los problemas con la lectura en las personas con dislexia.

6.6.3.2.- Datos funcionales

Hay un acuerdo en que la causa principal de la dislexia es una disfunción de los circuitos neuronales responsables del procesamiento fonológico. Esta disfunción afectaría a la discriminación de los fonemas durante el aprendizaje de la lectura, con la consiguiente dificultad en la decodificación fonológica y a su vez en una mala construcción de léxico

ortográfico. Estudios de neuroanatomía funcional han hallado 3 zonas afectadas en personas con dislexia del desarrollo:

- **Región dorsal posterior izquierda**, responsable del procesamiento fonológico. Se encarga de la transformación de las representaciones ortográficas en fonológicas. Su baja activación es responsable de las dificultades de decodificación fonológica.
- **Región ventral occipitotemporal izquierda**, implicada en el procesamiento visual y en el reconocimiento de las palabras y pseudopalabras. Su baja activación es responsable del déficit en la velocidad del reconocimiento de las palabras.
- **Giro inferior frontal** implicado en el procesamiento fonológico y en la codificación articulatoria. Las personas con dislexia presentan una sobre activación de esta zona que tendría que ver con el esfuerzo articulatorio.

Se ha demostrado que los disléxicos, tanto niños como adultos, presentan anomalías funcionales en las áreas de acceso léxico (AB44) y de selección léxica (AB45). Además, las personas con dislexia desarrollan desde la infancia un patrón compensatorio a través de una activación en el hemisferio derecho durante tareas de lectura.

Se ha podido comprobar que la mejora en el desempeño de las tareas de lectura provoca un cambio en la función y la anatomía cerebral, mostrando patrones normalizados de activación en las personas disléxicas con entrenamiento. Las investigaciones al respecto son muy importantes, pues permiten desarrollar e implementar programas de entrenamiento para niños disléxicos que permiten garantizar la igualdad de oportunidades en la educación.

TEMA 7: NEUROBIOLOGÍA DEL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

7.1.- MECANISMOS CELULARES DE LA PLASTICIDAD NEURAL

La plasticidad neuronal es la capacidad de las neuronas de reorganizar sus conexiones sinápticas y la maquinaria bioquímica implícita. Es muy relevante durante el desarrollo, pero también tiene lugar en el adulto. Nos permite aprender nuevas habilidades, establecer recuerdos, adaptarnos a presiones ambientales e incluso nos ayudan en caso de daño cerebral. Esta actividad está mediada por el sector NMDA que regula la expresión de distintos genes modificando así las conexiones sinápticas. Estos cambios representan la base física de la memoria a largo plazo.

Los experimentos pioneros del biólogo **Roger Sperry (1967)** le llevaron a concluir que las conexiones del sistema nervioso están determinadas en los genes del organismo. Sin embargo, nuestros genes no tienen suficiente capacidad para determinar todas las sinapsis de nuestro SN y el patrón espaciotemporal de la expresión génica no podría explicar la gran diversidad y especificidad de las conexiones sinápticas.

Los trabajos de **David Hubel y Torson Wiesel (1979)** mostraron que las neuronas del sistema visual necesitan una estimulación ambiental adecuada durante un período crítico para poder funcionar correctamente. Su desarrollo depende de la cantidad y el tipo de estimulación sensorial.

Los 3 investigadores **Sperry, Hubel y Wiesel** recibieron el **Nobel por sus trabajos sobre la corteza cerebral** en 1981.

El desarrollo normal del cerebro depende de la interacción entre la herencia genética recibida y el ambiente. El ADN en proporción a la estructura básica mientras que la actividad del sistema nervioso y la estimulación sensorial ambiental dan lugar al desarrollo y funcionamiento correcto.

El inicio de las interacciones del organismo con el entorno conlleva cambios en las conexiones sinápticas: se forman nuevas, se eliminan otras, unas se hacen más fuertes y otras se debilitan.

La transmisión sináptica química consiste en la liberación del neurotransmisor por parte de la neurona presináptica que se une a proteínas específicas o receptores en las membranas de las neuronas postsinápticas. Como consecuencia de esta interacción se modifican la actividad de la neurona postsináptica.

La actividad sináptica puede inducir cambios sinápticos que juegan un papel muy importante en el almacenamiento de información en el cerebro. La plasticidad incluye cambios a largo y corto plazo, según contempla la “**hipótesis de la plasticidad sináptica y la memoria**” de **Martín y cols (2000.)** Esa plasticidad implica dos procesos:

- **PLP**: potenciación a largo plazo. Aumenta la fuerza sináptica.
- **DLP**: depresión a largo plazo. Disminuye la fuerza sináptica.

7.1.1.- Potenciación a largo plazo PLP (Long term potentiation, LTP)

La fuerza sináptica se regula principalmente por 3 factores:

- Número de vesículas sinápticas preparadas para su liberación.

- Probabilidad de que cada vesícula se fusione por efecto del potencial de acción.
- Número de moléculas de neurotransmisor por vesícula (constante) y número de receptores post sinápticos estimulados por estas.

En función de la actividad previa en el axón (no potenciales de acción) se puede observar un aumento o una disminución en la liberación del neurotransmisor.

La PLP es resultado de un incremento en la concentración de Ca^{2+} tanto en la neurona presináptica como en la postsináptica, lo cual conlleva cambios en el sistema de segundos mensajeros intracelulares y en la fosforilación de proteínas (Kinasas). Estos cambios generan un mayor número de receptores en la membrana plasmática y un consecuente cambio al alza en la sensibilidad al neurotransmisor que llega a la hendidura sináptica.

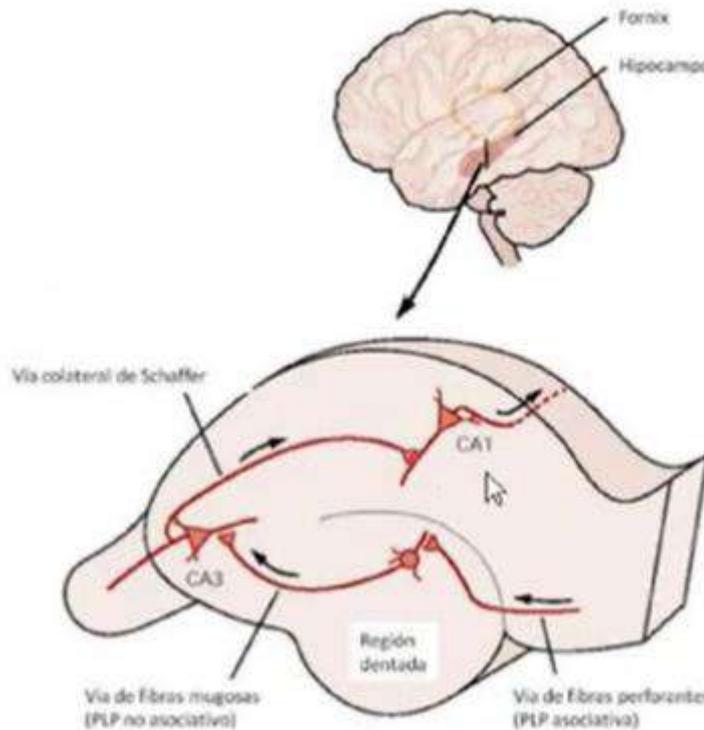
Santiago Ramón y Cajal fue el primero en aventurar que la fuerza en las conexiones sinápticas eran la base del aprendizaje y **Donald Hebb** definió en 1949 la capacidad para modular la fuerza de las conexiones entre las neuronas en respuesta a estímulos externos o a la experiencia. El Principio de Hebb o teoría de la asamblea celular es su hipótesis, según la cual el aprendizaje implica el fortalecimiento de las sinapsis cuando la activación de las neuronas pre y post sinápticas es simultánea. Las modificaciones en la transmisión sináptica que originan la PLP pueden deberse a:

- Una mayor cantidad de neurotransmisor liberado.
- Una mayor sensibilidad del receptor postsináptico a la misma cantidad de neurotransmisor.
- Ambas.

La PLP ha sido estudiado principalmente en el hipocampo por tratarse de una estructura fundamental para la memoria a largo plazo, pero también se han observado este fenómeno en otras áreas: amígdala, tálamo, núcleo accumbens, area tegmental ventral o cerebelo.

Se ha demostrado además una relación entre la PLP y el aprendizaje y la memoria, de manera que la codificación de la memoria per se se puede inducir PL. La PLP se puede dividir en dos fases temporal y fisiológicamente:

- **Fase temprana:** duración aproximada 1 a 3 horas, requiere la modificación de proteínas ya existentes.
- **Fase tardía:** duración de hasta semanas y requiere de la síntesis de ARN.



7.1.1.2.- Desencadenamiento de la PLP

El aprendizaje induce cambios celulares y moleculares que facilitan la comunicación neuronal, hecho esencial para la formación de memorias. Si el aprendizaje hace referencia a cambios en la fuerza sináptica, la perseverancia de estos cambios representa la memoria.

La memoria a corto plazo posiblemente sea consecuencia de la forma temprana de la PLP: cambios funcionales en redes neuronales preexistentes mediados por múltiples sistemas de transducción de señales intracelulares.

Estos cambios pueden derivar en dos procesos:

- Olvido o desvanecimiento con el tiempo.
- Consolidación o refuerzo de las sinapsis y transformación en memoria a largo plazo.

La consolidación requiere de la transcripción de genes específicos y su subsiguiente síntesis de proteínas, dando lugar a cambios fenotípicos permanentes. De todos modos, no se trata de un proceso 100% fidedigno, pues las memorias almacenadas van cambiando gradualmente.

7.1.1.3.- Papel Crítico de los receptores NMDA y del catión Ca^{2+}

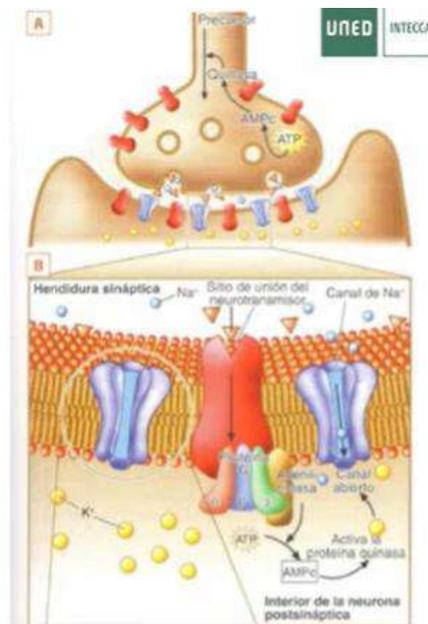
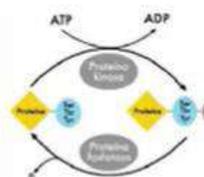
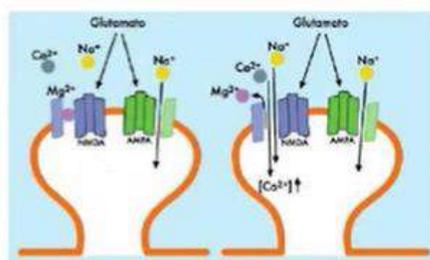
el desencadenamiento de la PLP requiere la activación de receptores post sinápticos de glutamato tipo NMDA (NMDA, AMPA y Kainato). El glutamato liberado durante la transmisión se une a dos de esos receptores: AMPA y NMDA localizados con frecuencia en las espinas dendríticas.

El receptor AMPA está asociado a un canal de cationes monovalentes y su activación proporciona la mayor parte de la corriente de entrada que genera la respuesta sináptica excitadora.

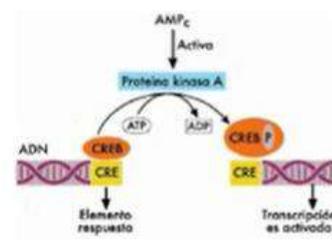
El receptor NMDA presenta una fuerte dependencia del potencial de membrana pues está bloqueado por el Mg^{2+} durante el potencial de membrana negativo. La activación rápida y múltiple de la sinapsis hace que se libere el Mg^{2+} del canal iónico del receptor NMDA permitiendo así que tanto él Ca^{2+} como él Na^{+} entren a la neurona postsináptica.

Los receptores NMDA requieren de la Unión tanto de glutamato como de glicina o serina como co-agonistas, así como la despolarización de la neurona para activarse y permitir el flujo iónico. Su activación repetida y la consecuente mayor entrada de calcio activa los eventos moleculares necesarios para la inducción de la PLP.

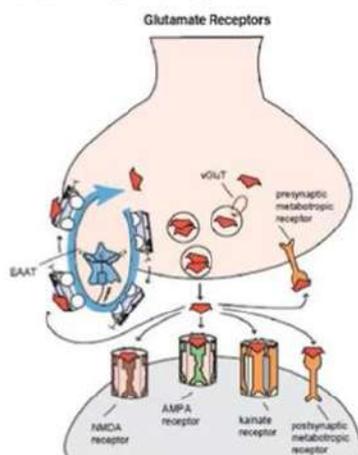
El flujo de Ca^{2+} activa varias vías de señalización celular que implican a distintas proteínas kinasas y fosfatasa. Una de las proteínas kinasas activadas es la Ca^{2+} /calmodulina proteína Kinasa II (CaMKII), Denominada por algunos autores como la molécula de la memoria. Esta molécula se puede unir a distintas subunidades del receptor NMDA siendo crítica la subunidad GluN2B que incrementa la conductancia. También el receptor AMPA es sustrato de la CaMKII: fosforiliza a la subunidad GluA1 provocando también un aumento de la conductancia.



David Calvo Medel. UNED Pamplona. Fundamentos de psicobiología. : Del Abril Alonso, A.; Ambrosio Flores, E.; De Blas Calleja, M.R.; Caminero Gómez, A.; García Lecumberri, C.; Higuera Matos, A.; De Pablo González, J.M. Editorial Sanz y Torres



Receptores de glutamato y glicina



imagenes extraidas de: Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Ed. 2013. Cambridge University Press

- Receptores unidos a proteína G **metabotropos**: Grupo I, Grupo II y Grupo III. Los grupos II y III autoreceptores presinápticos, base de muchos estabilizadores del ánimo y los Grupo I suelen ser post.
- Receptores unidos a canales **ionotropos**: AMPA, Kainato, NMDA. Suelen ser postsinápticos. AMPA y Kainato canal de sodio (neurotransmisión excitatoria rápida)
- El receptor NMDA tiene un canal de calcio que en reposo esta cerrado por magnesio
- Múltiples receptores alrededor de este canal que actúan conjuntamente como moduladores alostéricos. (glicina, poliaminas, zinc, magnesio que bloquea el canal iónico y otro para el inhibidor PCP)
- En la excitotoxicidad y el sistema glutamatérgico en enfermedades neurodegenerativas como la esquizofrenia tomamos como mediador al receptor NMDA que en su proceso normal de neurotransmisión excitadora se deboca y la neurona es literalmente excitada hasta la muerte por la entrada de calcio
- El NMDA requiere cotransmisores, además del glutamato, para funcionar: glicina y d-serina

A raíz de la activación del receptor NMDA y el flujo de calcio nuevos receptores AMPA se insertan en la membrana postsináptica, posiblemente a través de la acción de la CaMKII, haciendo que la transmisión sináptica se haga más fuerte.

Determinadas quinasas como la C, PKC y especialmente la proteína quinasa A, PKA Pueden ser de gran importancia para la exocitosis del receptor AMPA. también la fosforilación de los complejos proteicos TARPs gracias a la activación de la CaMKII es necesaria para la expresión de la PLP (TARPs + AMPA = complejo proteico.) La activación de PKA dependiente de AMPc aumenta la actividad de CaMKII de forma indirecta disminuyendo la actividad de una proteína fosfatasa inéxito ahora (ver más adelante en la DLP) de la CaMKII.

El receptor metabotrópico de glutamato también ha sido involucrado en la inducción de la PLP. los receptores mGluR son activados por el glutamato y desencadenan mediante reacciones moleculares la activación de la PKC.

Todas estas reacciones acaban favoreciendo a la incorporación de receptores AMPA a la densidad sináptica, y este cambio es considerado el más importante, ya que parece estar acompañado de cambios estructurales en las espinas dendríticas. Esto sustentaría los procesos involucrados en el mantenimiento de la PLP.

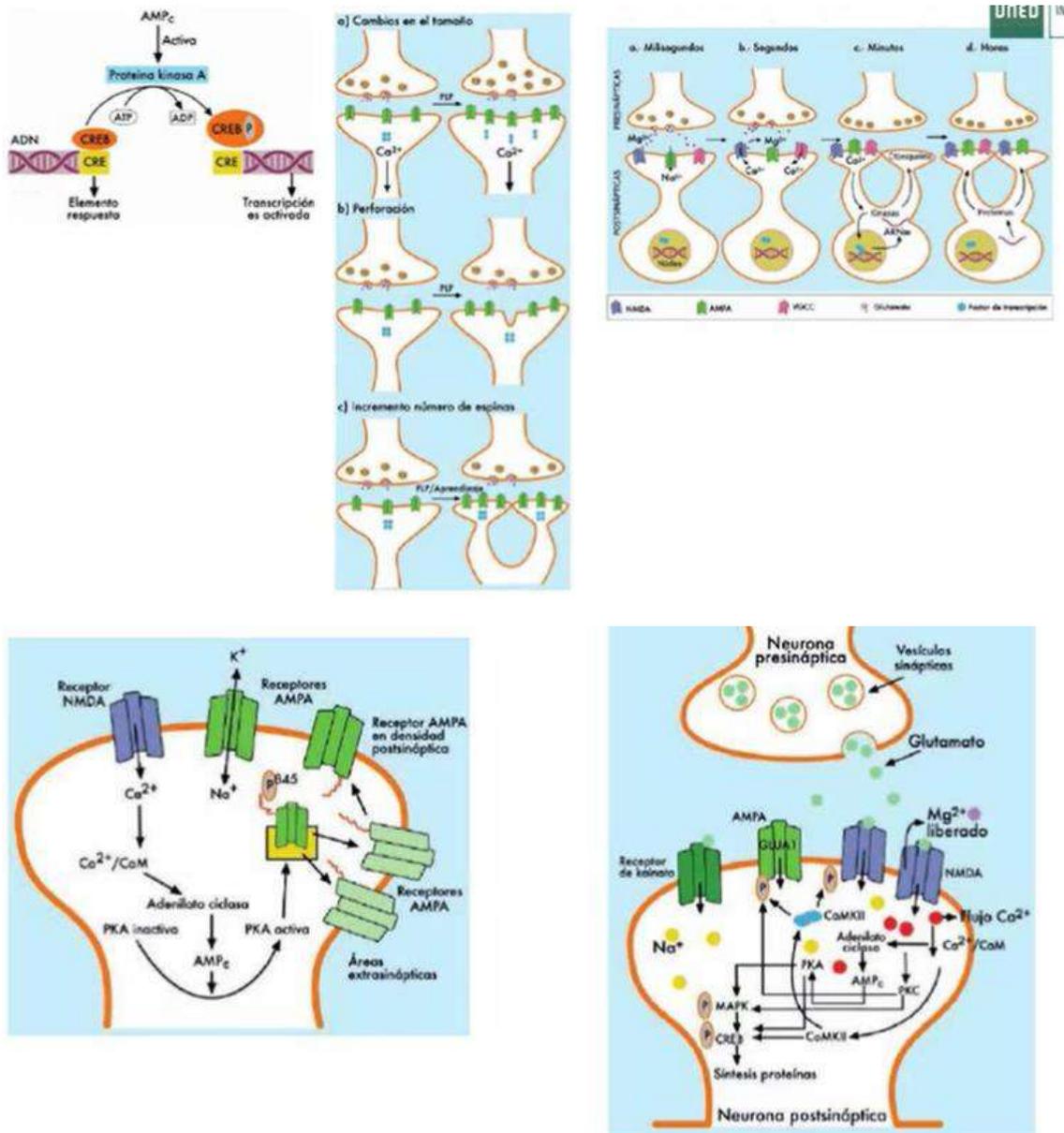
7.1.1.4.- May the Force be with you

el mantenimiento de la PLP es dependiente de la síntesis de nuevas proteínas. Para conseguir esto, la activación sostenida afecta la transcripción de genes específicos. La PKA modifica la transcripción génica fosforilando distintos factores de transcripción como él CREB que a su vez regula el factor neurotrófico derivado del cerebro oh BDNF.

Las quinasas activadas por mitógenos MAPK (especialmente el ERK) también fosforilan una amplia variedad de factores de transcripción afectando la transcripción de distintos ARNm que son conducidos a las espinas dendríticas para formar parte del grupo de proteínas funcionales de la sinapsis.

En paralelo también se dan cambios estructurales en la sinapsis, como pueden ser el incremento del tamaño de la densidad postsináptica, mayor proporción de sinapsis perforadas (incremento de receptores AMPA y mayor densidad de espinas dendríticas) o el crecimiento de nuevas sinapsis y la poda de las ya existentes. Todo esto aumenta el tamaño de la zona activa, de manera que las sinapsis potenciadas son agrandadas de forma permanente. El mantenimiento de esos cambios depende de la transcripción y la síntesis de las proteínas de dendríticas Correspondientes que se encargan de estabilizar las sinapsis reforzadas. Hay una hipótesis según la cual las nuevas proteínas son “marcadas” para ser transportadas a las espinas dendríticas.

Realmente son varios los mecanismos pre y post sinápticos implicados en el desarrollo de la PLP. Se postula que un mensajero retrógrado lleva el mensaje de la neurona postsináptica a la presináptica para modificarla y determinar una mayor liberación de quantas (vesículas) de neurotransmisor. Este mensajero podría hacer el óxido nítrico (NO).



7.1.1.5.- Unas proteínas del citoesqueleto celular ponen a buen recaudo nuestros recuerdos

Parece que la plasticidad depende de los receptores del glutamato que se concentran en las espinas dendríticas, pequeñas Protrusiones postsinápticas, con capacidad de remodelación constante. se consideran el lugar de procesamiento y almacenaje de información en el cerebro.

La longitud, ramificación, densidad, forma y distribución de estas parecen estar influidos por varios factores (procesos de aprendizaje, desnutrición, privación sensorial, estrés..)

Se componen por una cabeza esférica y un cuello estrecho y se pueden clasificar según su forma:

- **Stubby:** gruesa, corta y sin cuello.
- **Mushroom:** Forma de champiñón y de cabeza grande
- **Thin:** fina y de cabeza pequeña



Existe una relación entre el tamaño de la cabeza de la espiná y los niveles de receptores AMPA:

- Las espinas delgadas y pequeñas (espinas inmaduras) son más plásticas (más capacidad de remodelación) y por tanto más susceptibles a la PLP.
- Las espinas de mayor tamaño (espinas de memoria) son más estables y con menor plasticidad.

Estructuralmente la actina es la que limita la morfología de la espiná y le aporta su capacidad de remodelación, ya que es susceptible a procesos de polimerización – despolimerización De sus monómeros.

Si la inducción de la PLP depende de la morfogénesis de las espinas dendríticas, esta capacidad debe ser limitada para que el almacenamiento de información sea óptimo y no se pierda la información.

La familia Rho de GTPasas son un conjunto de proteínas G monoméricas pertenecientes a la superfamilia de RAS. Son reguladores de las vías de señalización que conectan los estímulos (extrae intracelulares) con el ensamblaje y organización de la actina. Trabajan en la cara interna de la membrana como interruptores para varias rutas de transmisión de señales, aunque también transmitiendo señales al núcleo para intervenir en procesos celulares muy importantes (ciclo celular, morfología, adhesión, movimiento ...).

En las espinas dendríticas se expresan en concreto 3 GTPasas, Rho, Rac y Cdc42 Que interactúan con la actina en la morfogénesis, crecimiento y/o estabilización de las espinas dendríticas:

El calcio entra por los receptores NMDA y se une a la calmodulina activando así la CaMKII.

Esto a su vez activa la RhoA y la Cdc42 dando como resultado una inhibición de la *cofilina*. La función de esta proteína es despolimerizar los segmentos de actina. Al inhibirla se fomenta la mayor polimerización de la actina permitiendo su reorganización y crecimiento, lo cual mejora la neurotransmisión, aprendizaje y memoria.

La hipótesis sustenta que la polimerización de la actina sustenta los cambios estructurales asociados a la plasticidad estructural.

La creencia es que los cambios a largo plazo de las conexiones sinápticas son la base de la formación de la memoria y estos cambios están sustentados por la actina que no solo proporciona aporte estructural sino también sirve de anclaje de los receptores AMPA en la membrana. Por lo tanto, el número de receptores AMPA en la sinapsis en último término depende de las Rho GTPasas.

Estas proteínas no solo están involucradas en procesos tan relevantes como el aprendizaje, sino también en procesos celulares vitales, o en el desarrollo de fenotipos celulares malignos, e incluso son responsables del desarrollo de trastornos neurológicos (síndrome de X frágil).

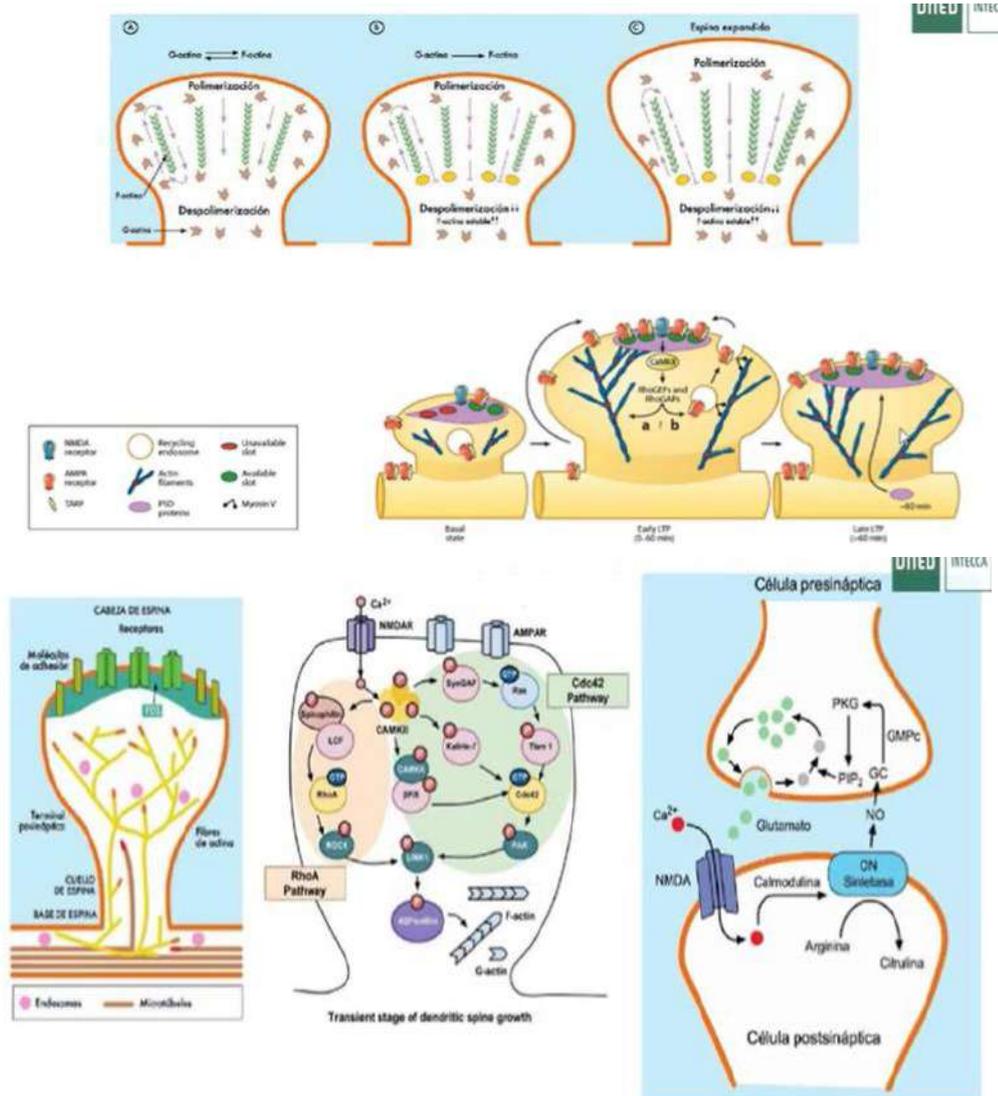
[7.1.2.- El mensajero retrógrado](#)

Probablemente las alteraciones sinápticas de la PLP requieren cambios coordinados en las dos neuronas, la pre y la post sináptica. En la neurona presináptica estos cambios acarrearán un aumento de la liberación de glutamato y por tanto mayor estimulación de la neurona postsináptica.

De transmitir la información a la neurona presináptica para esos cambios se encarga el óxido nítrico (NO) que participa en numerosos procesos biológicos dirigidos al mantenimiento de la homeostasis. Permea libremente a través de la membrana celular y es junto con los endocannabinoides, el mensajero retrógrado más común no es un neurotransmisor convencional pues se libera tan pronto como se sintetiza en el cerebro de sintetizarlo solo bajo demanda.

El incremento en la concentración de Ca^{2+} activa a la Ca^{2+} /calmodulina estimula la síntesis de NO a través de la activación de óxido nítrico sintetasa (ONS). El NO se difunde en las membranas presinápticas donde activa el guanilato ciclasa (GC) que sintetiza GMPc. EL aumento de GMPc Activa la proteína quinasa dependiente de GMPc, la PKG, Que acelera la endocitosis de las vesículas sinápticas del botón terminal y promueve la polimerización de actina y la formación de espinas dendríticas. El NO seguramente está implicado en cambios:

- a corto plazo: tasas de reciclaje y la disponibilidad de vesículas sinápticas
- a largo plazo: aumento de la disponibilidad de neurotransmisor mediante la formación de nuevos terminales sinápticos.



7.1.3.- Depresión a largo plazo (DLP)

La propiedad más notable de las sinapsis no es la transmisión informativa, sino la capacidad de alterar la eficiencia de esa transmisión conocida como plasticidad sináptica.

- La estimulación de alta frecuencia (>10Hz) aumentan la fuerza sináptica o PLP.
- La estimulación de baja frecuencia (<10Hz) disminuye la eficacia sináptica o DLP.

Las modificaciones bidireccionales de la eficacia sináptica (PLP o DLP) se utilizan para la codificación de la memoria: tanto el fortalecimiento como el debilitamiento sináptico son necesarios para el almacenamiento óptimo de la memoria.

La DLP es afín a la PLP, ambas dependen de la activación de los receptores NNDA, tienen cursos temporales similares, requieren de la síntesis de proteínas y se consideran el sustrato celular de los procesos de aprendizaje y memoria.

7.1.3.1.- Inducción de PLP frente a la inducción de DLP

La DLP se induce por la estimulación repetida de la neurona presináptica con bajas frecuencias y sin activación post sináptica ya que esto genera un pequeño pero significativo aumento en el flujo de CA2+ que a través del receptor NMDA desencadena la DLP.

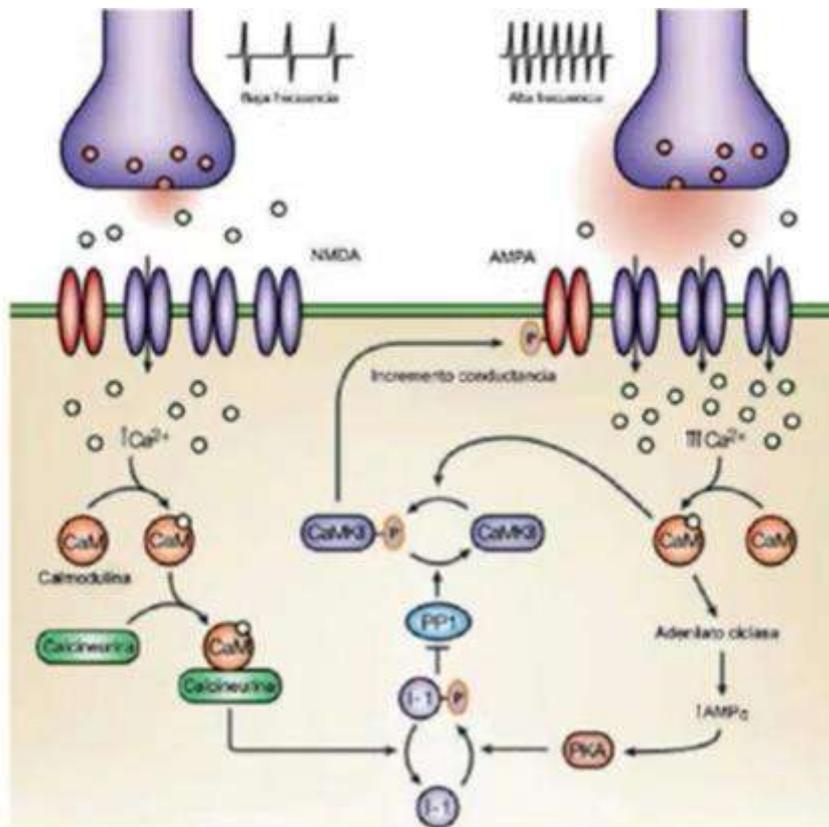
7.1.3.2.- ¿Es el Ca^{2+} el que decide si se desencadena la PLP o DLP?

Una característica importante de la plasticidad dependiente de receptores NMDA es su especificidad sináptica, solo se activan aquella sinapsis cuyos receptores en NMDA son estimulados por el glutamato liberado presinápticamente.

En la PLP el calcio es la señal que activa las proteínas quinasas, por lo que la DLP es consecuencia de la activación de proteínas fosfatasa que realizan justo la actividad contraria (en la PLP se necesita un umbral de Ca^{2+}).

La DLP Depende de una proteína fosfatasa dependiente de Ca^{2+} y calmodulina: la calcineurina y de la proteína fosfatasa 1 (PP1). Ambas proteínas eliminan el grupo fosfato de residuos de serina o treonina de distintas fosfoproteínas.

La calcineurina tiene mayor afinidad por el calcio que la CaMKII (PLP) de manera que el menor incremento en la concentración de este catión durante la DLP active preferentemente a la calcineurina y no a la CaMKII.



Mientras la CaMKII se mantiene activa mediante la auto fosforilación, las dos proteínas fosfatasa mencionadas son capaces de revertir ese proceso y así inactivar la CaMKII. Lisman propone un hipotético equilibrio entre enzimas quinasas y fosfatasa que controlan la eficacia sináptica:

- Bajas concentraciones de Ca^{2+} activan la calcineurina. Esta elimina el grupo fosfato de la proteína inhibidora -1 o I-1, cuya función es inactivar la PP-1. Al desactivar la I-1, la PP-1 puede realizar su trabajo de inactivar a la CaMKII y como consecuencia se inhibe la excitación de receptores AMPA. Esto induce la DLP.

- Altas concentraciones de Ca^{2+} permiten que la calmodulina active la PKA que fosforila (activa) a la I-1 y suprime así la actividad de la PP 1. Permite la PLP.

La DLP se expresa mediante la endocitosis Del receptor AMPA de las membranas sinápticas glutamaergicas. Este proceso endocitotico implica la invaginación de los receptores AMPA gracias a proteínas como la Clatrina y el regulado mediante proteínas fosfatasa dependientes de Ca^{2+} . Esto da lugar a un decrecimiento del tamaño de las espinas dendríticas.

7.1.3.3.- Alois Alzheimer y el acumulo anómalo de la proteína B-amiloide,AB

se piensa que los cúmulos de proteínas ABson los responsables de las proteínas iniciales de memoria en los afectados de Alzheimer, ya que estos interfieren con los mecanismos celulares de la PLP, e inducen cambios similares a los que desencadena en la DLP, pudiendo estos cambios ser la base del deterioro cognitivo temprano observado en estos individuos.

7.1.4.- Memoria implícita y plasticidad

Los experimentos de condicionamiento del miedo han aportado las pruebas más sólidas que unen el aprendizaje implícito con la plasticidad sináptica en el cerebro. Este condicionamiento implica la amígdala donde la estimulación repetitiva y la persistencia del miedo aprendido requieren de la acción de PK, MAPL y la activación de CREB. Además, un aumento de tráfico de receptores AMPA en las sinapsis de las neuronas de la amígdala.

Si en lugar de miedo se condiciona un período de seguridad se observa DLP en las entradas de la amígdala. Por tanto, el miedo aprendido y el periodo de seguridad implican cambios opuestos en la fuerza sináptica de estas neuronas.

Otra forma de memoria implícita en el cerebro de mamíferos en este condicionamiento del reflejo de parpadeo. En este caso se encuentra una disminución de la actividad de las células de Purkinje dando lugar a una desinhibición de las neuronas del núcleo interpósito y el consecuente parpadeo. Esto demuestra que la actividad de las células de Purkinje se puede reducir como resultado de la DLP. Estos trabajos proporcionan apoyo a la idea de la facilitación sináptica y la depresión sináptica como mecanismos paralelos para la codificación de la memoria.

7.2.- LA MEMORIA

Aprendizaje → procesos neurobiológico por el cual adquirimos información.

Memoria → proceso por el que somos capaz de utilizar o evocar la información.

Son dos procesos vinculados, el aprendizaje requiere de un sistema de memoria que permite almacenar información y para evocar eventos conceptos o conductas debemos haberlos aprendido previamente. El cerebro es un sistema de procesamiento y almacenamiento de información con una capacidad probablemente inimaginable. La estructura altamente ramificada de las neuronas permite no solo la transmisión sino también la integración de las múltiples señales. El almacenamiento de la información es consecuencia de los cambios en las neuronas conocido como plasticidad: cambios funcionales y estructurales. Gracias a la plasticidad pueden cambiar nuestros pensamientos, comportamientos y sentimientos. Los recuerdos se dan a través de nuevas vías o vías facilitadas llamadas **engramas** (sustrato físico).

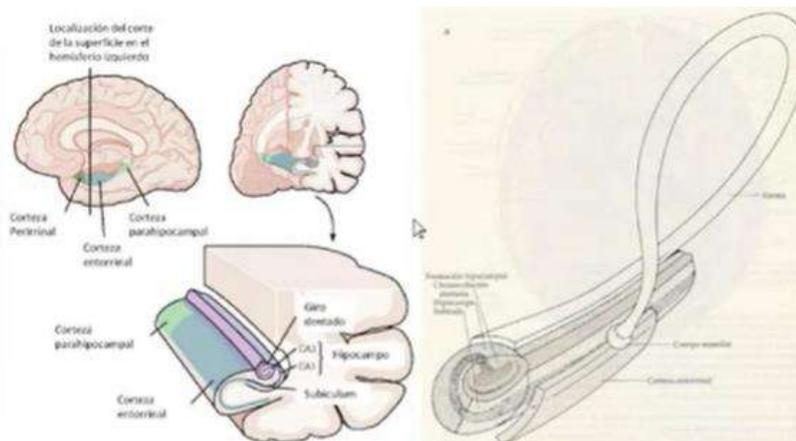
La formación de un engrama implica el fortalecimiento de las conexiones sinápticas entre las neuronas (o poblaciones de ellas) que están activas durante la codificación, lo que lleva a la

formación de un conjunto neuronal interconectado. Cada una de estas ensamblajes neuronales, es el sustrato neural para el engrama / traza de memoria. El aumento de la fuerza sináptica entre las neuronas que forman parte del engrama, aumenta la probabilidad de que el mismo patrón de actividad neuronal, que tuvo lugar durante la codificación de la memoria, tendrá lugar o se recreará más adelante durante la recuperación de esta, es decir, los mismos conjuntos neuronales que disparan juntos en el momento del aprendizaje solo es que dispara nuevamente en el momento de la recuperación de la memoria. Por otra parte, los engramas no están confinados a una sola región del cerebro, sino que pueden estar compuestos por redes ampliamente distribuidas de conjuntos neuronales en distintas áreas cerebrales lo que permitiría, además, que un mismo engrama formase parte de más de un recuerdo.

Además, se asume que los registros que formamos a partir de nuestras experiencias diarias, no se almacenan instantáneamente, sino que se conserva en un estado inicialmente lábil que se transforma gradualmente en una traza de memoria más estable o engrama que se caracteriza por su resistencia a la perturbación.

Estos hechos parecen indicar que, aunque el hipocampo es esencial para la rápida consolidación de los recuerdos recién adquiridos, con el tiempo se vuelven independientes de este y otras áreas cerebrales serían las encargadas de almacenar el conocimiento autobiográfico y semántico.

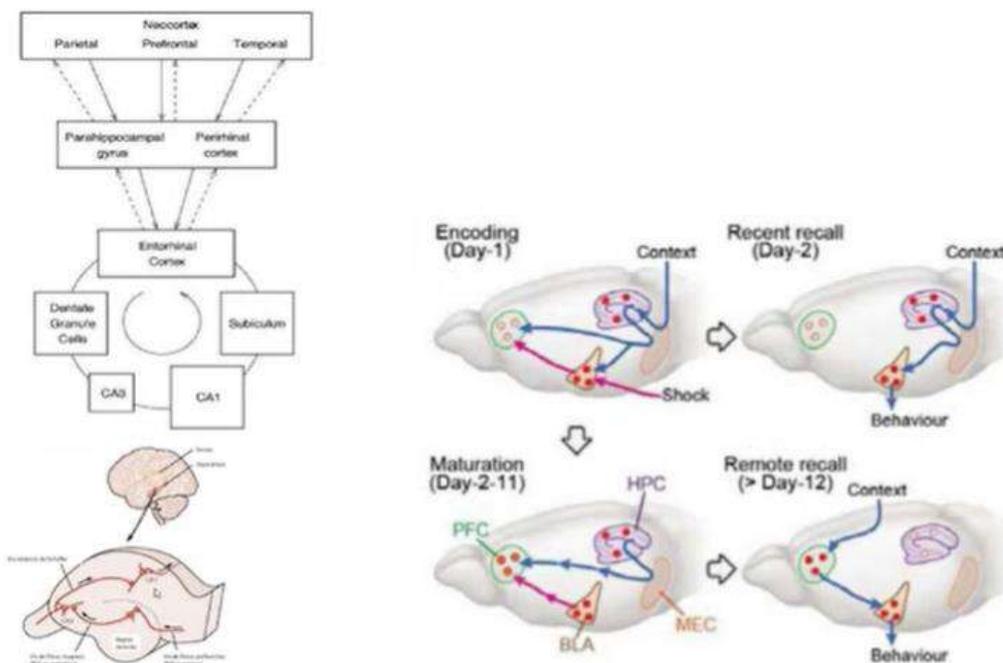
Caso HyM: la lesión del hipocampo produce amnesia anterógrada reservándose la memoria retrógrada. Las lesiones que afectan a la corteza temporal adyacentes o al tálamo dorso medial y a los cuerpos mamilares producen amnesia retrógrada, conservando la capacidad para adquirir nueva información. Las lesiones que afectan conjuntamente al hipocampo y la corteza adyacente producen ambos tipos de amnesia. La extensión temporal de la amnesia parece ser consecuencia de la extensión de la lesión del lóbulo temporal. Estas y otras características de la amnesia originada tras el daño en el hipocampo indican que el sistema de memoria hipocampal es esencial para la memoria relacional o capacidad de asociar múltiples eventos entre sí y con su contexto espacial y temporal e integrarlos en una red de memorias (conocimiento).



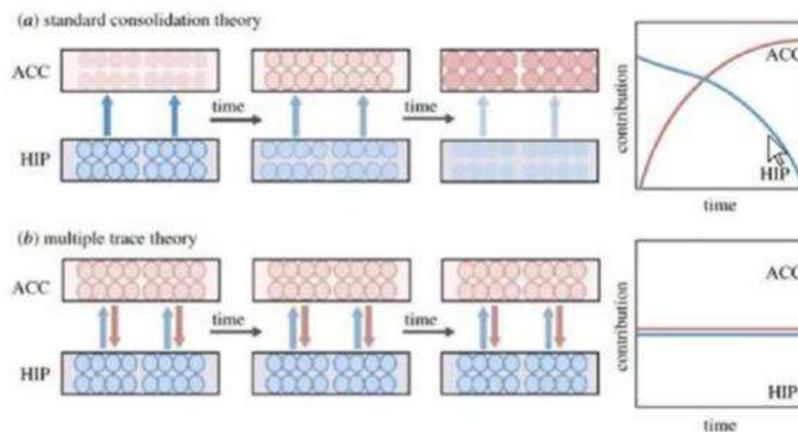
El lóbulo temporal medial comprende el hipocampo, el fómix, la amígdala y, las cortezas entorrinal, peririnal y parahipocámpal circundantes. La formación hipocámpal está constituida por el hipocampo propiamente dicho (regiones CA1-CA4: CA hace referencia a cornu de Ammonis o asta de Ammon), la circunvolución o giro dentado y el subículo. Estos tres componentes están organizados como bandas que se deslizan rostrocaudalmente dentro del lóbulo temporal y que, en conjunto, forman una especie de cilindro. Comparte regiones con la corteza límbica del lóbulo temporal (corteza entorrinal, corteza peririnal, también conocidas estas estructuras como corteza rinal, y la corteza parahipocámpal o postrinal)

7.2.1.- El rol de la corteza prefrontal

- Las neuronas que van a formar parte de una huella de memoria quedan conectadas entre sí gracias a la actividad sináptica que autogeneran (reverberación).
- El hipocampo sería la estructura que de alguna manera se encarga de unir o integrar las distintas características de un evento (QUE) determinado en un lugar y tiempo concreto (DONDE), sin embargo la información relativa a los objetos y eventos que experimentamos, así como los lugares donde tienen lugar, se procesan por separado en el lóbulo temporal medial.
- La corteza perirrinal se activan mediante objetos o eventos específicos (posiblemente también “señale” la familiaridad de estos), mientras que la corteza parahipocampal proporciona al hipocampo la información sobre el lugar y el contexto temporal en el que tiene lugar un evento. Posteriormente sigue un círculo.
- Finalmente, las salidas desde el hipocampo retoman a las áreas corticales desde dónde surgieron (es decir la corteza piririnal, la corteza parahipocampal y la corteza entorrinal) lo que permite al hipocampo retrotraer La información sobre lo “que” ocurrió basándose en las pistas o indicios relativos a “dónde” ocurrió el evento o viceversa.
- Conforme los recuerdos se consolidan pasan al lóbulo prefrontal o áreas cortico corticales, funcionarían independientemente del hipocampo (si se lesiona se romperían los recuerdos remotos.) Los recuerdos (engramas) se forman simultáneamente en el hipocampo y en la corteza prefrontal, aunque estos últimos no son funcionales inicialmente, a diferencia de las células del engrama localizadas en el hipocampo (se activarían pasado un tiempo).
- Aunque los recuerdos se almacenan en la corteza prefrontal y el hipocampo, la amígdala (baso/lateral) está implicada en los recuerdos emocionales, tanto positivos como negativos y está conectada al hipocampo y la corteza prefrontal. Es importante destacar que los engramas localizados en el núcleo vaso lateral de la amígdala solo es Cañada en la información emocional a los recuerdos, de forma, que la información emocional procedente del tálamo que viaja a la amígdala es imprescindible para la formación del engrama prefrontal.



La teoría de consolidación estándar establece una relación lineal según la cual el hipocampo (HIP) transfiere unilateralmente la información mnemotécnica a áreas corticales para su almacenamiento a largo plazo, en la figura, la corteza cingular anterior (ACC). b) La teoría del trazo múltiple postula que el hipocampo y el córtex tiene una relación bidireccional interaccionando desde el momento de la codificación a través de trazas neuronales conjuntas. En consecuencia, el rastro mnemotécnico se almacena en múltiples sitios de la red y la influencia del hipocampo nunca decae. Los dos recuadros representan la actividad del hipocampo (HIP) y la corteza cingular anterior (CCA) según los dos modelos hipotéticos



7.2.2.- Sistemas de consolidación de la memoria y de reconsolidación

- La consolidación es el proceso por el que la memoria a corto plazo (memoria inmediata) transita hacia la memoria a largo plazo. Aunque se puede olvidar una vez consolidada, se piensa en la memoria a largo plazo como un estadio relativamente estable, aunque la recuperación de esta induce nuevamente Estados de inestabilidad que requieren una estabilización posterior, lo que se conoce como reconsolidación. Las trazas de memoria no se consolidan de una sola vez y están involucradas múltiples procesos de estabilización, con distintos cursos temporales y dependientes de la plasticidad sináptica (a veces el hipocampo actúa como un reconstructor flexible de escenas remotas que podría explicar la dependencia de la imaginación o del pensamiento).
- La consolidación se conceptualiza como un proceso inicialmente dependiente del hipocampo, pero con el tiempo se estabilizan o consolidan las trazas de memoria y conducen al almacenamiento permanente de la memoria recién adquirida en otras áreas corticales.

Consolidación sináptica VS sistema:

- **Sistemas (Systems consolidation)** hace referencia al proceso por el que una memoria dependiente del hipocampo (y estructuras anexas) se vuelve a independiente de éste a medida en la que se establece en áreas neo corticales, que tras su reorganización (redistribución en circuitos corticales) se convierten en el sustrato de los recuerdos. Este proceso se dilata en el tiempo, probablemente a lo largo de años en humanos y durante semanas en roedores, ya que influyen más variables como por ejemplo el tipo de tarea o el sistema mnémico.
 - **La consolidación celular o sináptica**, se refiere a la transformación de la información posterior a la codificación inicial, en una forma de memoria a largo plazo que tiene lugar en los mismos circuitos neuronales donde se codificó inicialmente la memoria.
- Se asume que la consolidación sináptica se dilata unas horas desde su inicio, al final de las cuales se vuelve resistente a agentes amnésicos que, de otro modo, imposibilitan que la memoria se convierta o se consolide en memoria a largo plazo. Estas dos formas de consolidación son dependientes de la actividad reverberante de las trazas de

memoria (Dudai y cols 2015) y están estrechamente relacionadas y quizás se conceptualizan mejor como diferentes etapas del proceso de consolidación que Müller y Pilzecker (1900) concibieron hace más de un siglo. Ambas formas de consolidación también podrían servir para hacer que los recuerdos sean menos vulnerables al olvido.

- Un nuevo aprendizaje, la administración de catecolaminas o de inhibidores de la síntesis de proteínas, o choques electro convulsivos (agentes amnésicos) pueden dañar la memoria recién codificada (la adquisición también puede mejorarse mediante la administración de ciertas moléculas como la estircina) siempre y cuando los agentes amnésicos intervengan inmediatamente después del proceso de aprendizaje.
- Los recuerdos consolidados pueden volverse inestables cuando se reactiva la traza de memoria, bien por su recuperación voluntaria en el recuerdo o, por ejemplo, por la presencia de estímulos o pistas que generaron dicha huella mnémica. Estas memorias una vez activas o reactivadas deben volver a sufrir un proceso de consolidación, el cual ha sido denominado como **reconsolidación**, para persistir a largo plazo y al mismo tiempo, actualizarse con la nueva información disponible.

La reconsolidación es un proceso observable en recuerdos explícitos e implícitos (aversivos y apetitosos) y en muchos organismos; desde invertebrados hasta en seres humanos. De los numerosos estudios que han abordado experimentalmente este tema se desprende que los recuerdos pueden reconsolidarse después de la recuperación, y esto puede ocurrir muchas veces. La capacidad de aprender y almacenar información en forma de recuerdos es crucial para la supervivencia de los organismos.

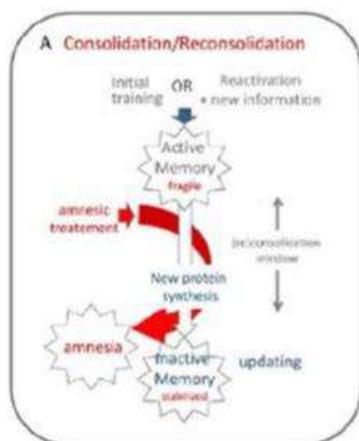


Figura 16. Esquema de la consolidación/ reconsolidación de la memoria. De acuerdo con la hipótesis actual, los nuevos recuerdos y los recuerdos reactivados con nueva información se someten a un proceso de elaboración dependiente del tiempo y de la síntesis proteica para ser (re)estabilizados. Se supone que los tratamientos administrados justo después del final del entrenamiento o la reactivación (durante la ventana (re) consolidación) inducen amnesia retrógrada al interferir con los procesos de consolidación/ reconsolidación, lo que conduce a una falta de estabilización y pérdida de memoria. (Gisquet-Verrier y Riccio, 2018)

7.2.3.- El sueño de ondas lentas y consolidación de la memoria

la memoria se consolida durante los periodos en los que el cerebro está desconectado, es decir las fases 3 y 4 del sueño de ondas lentas (no REM). Se favorece la reactivación de las representaciones neuronales que se formaron en el hipocampo para codificar la información durante la vigilia previa, es decir, los recuerdos recientemente aprendidos.

Durante la vigilia el cerebro está optimizado para el procesamiento de la información lo que involucra la codificación de una nueva información y la recuperación posterior de esta.

El olvido selectivo disminuye los recursos neuronales necesarios para el recuerdo específico y como consecuencia, puede proporcionar una mayor eficiencia en la posterior recuperación de la información seleccionada. Al mismo tiempo se ha sugerido que la consolidación de memoria dependiente del sueño podría estar asociada a un mecanismo discriminatorio, en el que la selección de elementos a consolidar viniera determinada por señales presentes en la vigilia como por ejemplo la novedad, la emotividad, valor de recompensa o instrucciones conscientes.

La información fluye desde áreas corticales sensoriales al hipocampo durante los períodos de vigilia y según parece, en sentido contrario durante el sueño de ondas lentas, desde el hipocampo a la corteza y, regresa al hipocampo desde la neo corteza durante la fase REM.

El papel del sueño REM no es bien conocido, la fase REM subsiguiente podría estabilizar las representaciones neo corticales recién formadas a través de la consolidación sináptica y simultáneamente degradar partes de las representaciones acumuladas en el hipocampo.

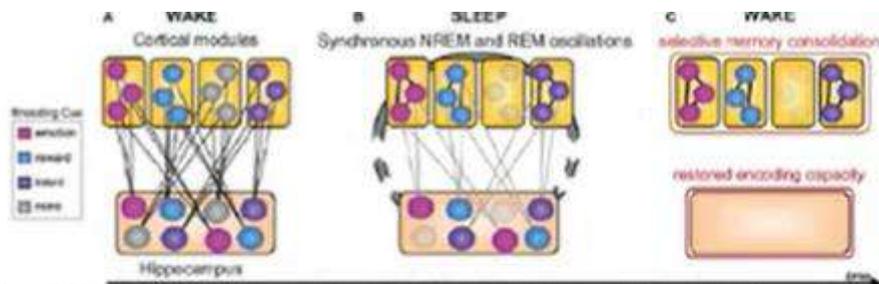


Figura 17. Modelo selectivo de consolidación de la memoria hipocampal-neocortical dependiente del sueño. (A) El hipocampo codifica rápidamente la información dentro de "módulos/círculos" corticales distribuidos por el encefalo, sin embargo, ciertas memorias (círculos coloreados) se ponderan sobre otros mediante la relevancia de la información (por ejemplo, emoción, recompensa, o intención), mientras que otros recuerdos carecen de esta etiqueta relevante (círculos grises). (B) La activación sucesiva de esta red hipocampo-cortical durante el sueño de ondas lentas (busos del sueño), así como las oscilaciones REM (theta), conduce a un fortalecimiento progresivo de las conexiones cortico-corticales, aunque solo para aquellos recuerdos que se consideran relevantes por la información codificación asociada (C) que, con el tiempo, conduce a una consolidación selectiva de ciertos elementos aprendidos, mientras que otros elementos, que no presentan mayor relevancia pueden disiparse tanto en el nivel del hipocampo como cortical. (Saeitin y Walker, 2012)

7.2.4.- Neuronas nuevas en el hipocampo

Según Altman y Das (1965) el cerebro adulto no tenía capacidad para generar nuevas neuronas. Actualmente se acepta que nuevas neuronas proliferan continuamente a lo largo de la vida en áreas del cerebro; concretamente: en la zona subventricular de los ventrículos laterales y la zona subgranular del giro dentado hipocampal.

- ✓ Las neuronas que nacen en la **zona subventricular** migran rostralmente y se convierten en neuronas granulares y periglomerulares del bulbo olfativo.
- ✓ Las neuronas nacidas en la **zona subgranular del giro dentado**, una vez diferenciadas, se integran en los circuitos hipocámpicos mostrando propiedades fisiológicas similares a las neuronas granulares maduras

De los miles de nuevas neuronas cada día en el hipocampo, la mayoría no sobreviven, más de la mitad mueren a las pocas semanas de su nacimiento. Una de las formas de evitar su muerte es mediante su reclutamiento a redes neuronales involucradas en procesos mnémicos. Estas nuevas neuronas establecen conexiones sinápticas con otras neuronas hipocámpales, pero también modulan la actividad neuronal de sus eferencias en otras áreas cerebrales asegurando su supervivencia y facilitando aprendizajes más eficientes.

La producción de neuronas nuevas en el **giro dentado** del hipocampo varía por situaciones como: el stress, privación de sueño o el consumo de alcohol (los hábitos poco saludables son también perjudiciales para la neurogénesis), aunque el factor descollante sea la edad; se piensa que entre la juventud y la edad adulta se reduce a la mitad, o menos, la capacidad de proliferación en esta estructura.

El suministro continuo de neuronas en el giro dentado podría sustentar la relación entre la neurogénesis del hipocampo en el animal adulto y el aprendizaje y la memoria.

Las neuronas que están presentes durante el aprendizaje son las que van a sobrevivir (o tienen más posibilidades). Las neuronas supervivientes maduran y se integran en el “circuito neuronal” ya existente en el hipocampo, convirtiéndose en **neuronas granulares** totalmente funcionales.

Solo los animales que adquieren el aprendizaje, y no solo la experiencia del entrenamiento, son en los que se observará un aumento de la supervivencia.

No todas las neuronas que estén presentes durante el aprendizaje son susceptibles o están disponibles para adquirir estas competencias; solo las que se encuentren en un periodo determinado de su desarrollo, periodo crítico, neuronas de entre una y dos semanas de edad, tendrán más posibilidades de sobrevivir. Mientras algunas células son “salvadas” de la muerte gracias a procesos mnémicos, otras, más jóvenes mueren (**apoptosis**). Este proceso modulado por el aprendizaje permitiría, al mismo tiempo, mantener un número óptimo de neuronas granulares en el giro dentado.

Las células nuevas maduran dentro de una población de neuronas “más antiguas” con sus conexiones ya establecidas, por lo que pueden recibir *inputs* sinápticos desde que se empiezan a desarrollar y esta información es muy importante ya que les permite sobrevivir.

La neurogénesis tiene lugar, principalmente, en situaciones donde se requiera de una activación más constante del hipocampo; aprendizajes más difíciles, cuando debemos integrar la nueva información con la información almacenada en neuronas maduras; por ejemplo, cuando tengamos que predecir situaciones futuras, es decir, circuitos neuronales mucho más complejos, pero mucho más eficientes en cuanto a la codificación, lo que nos facilita la adaptación al medio (aprendizaje).

Trabajos con animales de experimentación han demostrado que una mayor capacidad neurogénica conlleva un mejor rendimiento en tareas de memoria espacial (**test de Morris**) y, el nivel de aprendizaje alcanzado por el animal está positivamente correlacionado con el número de nuevas neuronas en el hipocampo.

La supervivencia de las neuronas recién generadas tiene lugar en tareas dependientes del hipocampo, no así en las independientes de éste y no todas las funciones dependientes del hipocampo deben requerir de la participación de la neurogénesis.

El procesamiento de la información está basado en redes, conjuntos de neuronas dispersas por el cerebro, pero relacionadas funcionalmente. Deben comunicarse entre sí para codificar las nuevas experiencias a tiempo real, por lo que los cambios en la actividad eléctrica (generadoras de las denominadas oscilaciones o ritmos a distintas frecuencias: theta, gamma, etc.) de los grupos de neuronas involucradas en la codificación de un determinado estímulo deben estar finamente sincronizados (proceso de aprendizaje) para sustentar dicha experiencia.

Una vez generadas las neuronas nuevas requieren de su actividad eléctrica para sobrevivir, (inducida por la codificación de nuevos aprendizajes). Tras la aparición de un nuevo estímulo, la actividad eléctrica de las neuronas ya existentes (más antiguas) induce o involucra a las neuronas recién nacidas a impulsar su actividad eléctrica en sintonía a las oscilaciones de las neuronas ya maduras (sincronizando las oscilaciones), estas nuevas neuronas se incorporarían a la red, los nuevos recuerdos se integrarían con las experiencias pasadas codificadas por las neuronas más antiguas. Estas neuronas generadas durante **la edad adulta** poseen una **mayor**

plasticidad sináptica y excitabilidad y una menor inhibición por retroalimentación lo que podría facilitar esta integración.

7.2.5.1.- Mapas cognitivos y células de lugar

Una función importante del hipocampo junto con la corteza retrosplenial es la de la memoria espacial: ORIENTACION.

Encontrado en taxistas un incremento en el tamaño de estas estructuras que correlaciona con los años de experiencia. Este descubrimiento fortalece la hipótesis de que el hipocampo almacena la información espacial del entorno, o que el tamaño de éste o su reorganización varía en función de las necesidades de orientación o navegación. Parece haber una lateralización funcional, ya que la correcta navegación espacial implica una mayor actividad del hipocampo posterior derecho. Cabe diferenciar la orientación a través de puntos de referencia (dependiente del hipocampo) del aprendizaje tipo estímulo - respuesta (dependiente de ganglios basales). Se ha hipotetizado que el área anterior del hipocampo estaría involucrada en la codificación de nuevas representaciones espaciales.

El hipocampo, además de asociar los estímulos sensoriales interconectar acontecimientos con experiencias sensoriales asociadas a un evento, tiene un papel crucial en la memoria espacial. Es por lo tanto esencial para la consolidación de la memoria de hechos y eventos, así como para la memoria espacial. Estas interconexiones deben ser una característica clave de la memoria declarativa. Cada ítem se codifica en un sistema multidimensional de acuerdo aspectos concretos, de manera que se capturan todas las posibles relaciones entre los ítems codificados. Así la activación de un ítem posibilita la recuperación de los ítems relacionados con este.

Antes del desarrollo de modelos animales para el estudio de la memoria espacial (laberinto radial de 8 brazos (David Olton) o piscina de agua opaca (Richard Morris)), Diversos autores demostraron que lesiones en el hipocampo, o en sus conexiones, producen un profundo déficit en la orientación espacial en animales de experimentación. Gracias a los trabajos principalmente de Tolman, se conocían diversas estrategias empleadas por los animales para orientarse en su medio de alcanzar una meta, O'keefe y Nadel al final de los años 70, establecieron que solo una de esas estrategias era dependiente del hipocampo, la que dominaron cartográfica o aloentrónica (sistemas de coordenadas independientes del observador).

Los trabajos llevados a cabo mediante elecciones tipo campales junto con los estudios de O'keefe empleando registros unicelulares en ratas, han demostrado la existencia de células de lugar en el hipocampo y han permitido postular que el hipocampo es imprescindible para el aprendizaje espacial.

7.2.5.2. Tolman, los mapas cognitivos, y las células de lugar de John O'keefe

Tolman propuso que los animales mediante la exploración reiterada de un ambiente creaban mapas cognitivos relativos a su entorno. Hoy en día sabemos que el espacio está representado en distintos sistemas cerebrales que no se restringen al hipocampo, sino que otras áreas como la corteza entorrinal, el subiculum, Córtex frontal y parietal .. también están involucrados.

O'Keefe registraba neuronas en la capa CA1 hipocampo pica con un patrón de disparo característico: **las células del lugar**. La localización con respuesta máxima sería el "campo de posición." Estas neuronas piramidales dispara no responden selectivamente cuando el animal se encuentra en un determinado lugar.

La combinación de las actividades de distintas células del lugar crearía un mapa neural interno que representaría un entorno concreto

Las células del lugar son neuronas piramidales que se activan con las señales visuales, el movimiento del animal y otras pistas sensoriales: olfato, audición y aspectos somatosensoriales. Además, estas neuronas son capaces de asociar localizaciones concretas con las experiencias que hayan tenido lugar. La codificación de los campos de posición no altera los previamente formados.

7.2.5.3.-El matrimonio Moser: May Britt y Edward, y las células de rejilla (grid cells)

Otras células selectivas a la posición se encuentran en la corteza entorrinal media y en el subiculum con un sorprendente patrón de disparo: se activan en múltiples lugares de campo abierto. A diferencia de las células del lugar, **las células de rejilla** se activan independientemente del contexto, puntos de referencia o señales específicas. Probablemente indican la posición en relación con sus marcas, permitiendo la navegación espacial. Junto con otras neuronas de la corteza entorrinal que reconocen la dirección de la cabeza y otras que detectan los límites de un espacio, forman redes con las células del lugar. es una especie de GPS interno. O'Keefe ha sugerido en su trabajo que los patrones creados por estas neuronas se ven influenciados por la forma del entorno, es decir que se alinean con la geometría de los entornos.

Las respuestas de las células del lugar, junto con las células de rejilla de la corteza entorrinal, sugieren su especialización en la memoria de localización (**teoría del mapa cognitivo O'Keefe**).

7.2.6.1.- En busca del rastro molecular del engrama

Las asociaciones propias de la memoria episódica están codificadas por cambios bioquímicos y estructurales en la conectividad. La neurociencia se ha planteado la localización de estas memorias o engramas.

Ricahrd Semon, 1921: primera conceptualización biológica de una memoria como engrama: cuando un conjunto de estímulos propios de una experiencia activa en una población de neuronas se producen modificaciones físicas y /o químicas en estas neuronas (células de engrama) y sus conexiones. Así contribuyen al almacenamiento de la información. Cuando una parte de los estímulos originales aparecen nuevamente estas células se reactivan.

Karl Lashley, 1950: pionero en la búsqueda sistemática del engrama. Llegó a la conclusión de que los engramas de la memoria se extienden por toda la corteza cerebral sin una localización obvia.

Penfield y Rasmusen, 1950: primera evidencia de la localización de la memoria episódica en el lóbulo temporal medial. Confirmaron la importancia del hipocampo en la formación de la memoria episódica.

Donald Hebb,1940: Aportó la naturaleza del engrama, las células que disparan juntas permanecerán conectadas.

El hipocampo es crucial para la memoria episódica (información del tipo de recuerdos que incluyen el que, dónde y cuándo.)

7.2.6.2.- La optogenética de Karl Deisseroth en Stanford

la optogenética es una técnica neurobiológica en la cual una de luz a una determinada longitud de onda permite controlar, en tiempo real la actividad de determinadas neuronas modificadas genéticamente por la inserción de genes codificantes de proteínas sensibles a la estimulación por el haz de luz de longitud de onda determinada.

Para distinguir de entre las neuronas, cuáles se activan durante la formación de una memoria específica hay que hacer que la proteína fotosensible se exprese exclusivamente en las neuronas que son activadas en un momento concreto y que van a formar parte de una memoria.

El desarrollo de un ratón transgénico solucionó este último aspecto. Se consiguió que, aunque muchas neuronas integran en su ADN en el gen de la proteína canal responsable de la respuesta a la luz, solo se transcribe este gen en las neuronas que se activan en un momento determinado gracias a la activación de una proteína trans-activadora regulada por el promotor C-fos. Mediante estas técnicas, **Tonegawa** ha demostrado que durante la formación de una nueva memoria se “reclutan” un conjunto de neuronas distribuidas en distintas áreas cerebrales.

Se establece un patrón de conectividad específico durante el proceso de codificación y retención de esa memoria, independientemente de la síntesis de proteínas. La interrupción del proceso de consolidación (inhibidores de la síntesis de proteínas) deteriora la estabilización y/o potenciación de las nuevas conexiones sinápticas. La conectividad sináptica proporciona un sustrato para la memoria, mientras que el fortalecimiento de la sinapsis se requiere para la recuperación de la misma.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por una disminución progresiva de la memoria, que en las primeras etapas es de índole episódica. Es muy importante conocer si el déficit episódico es consecuencia de alteraciones en la codificación y/o consolidación de la información, o consecuencia de un deterioro en la recuperación. El grupo de **Tonagawa**, en modelos los ratones transgénicos que desarrollan la enfermedad de Alzheimer y mediante optogenética han conseguido recuperar la memoria de estos animales a pesar de que estos son amnésicos. Estos resultados ponen de manifiesto que no es un problema en el almacenamiento de la información, sino que es consecuencia de un déficit en la recuperación de la información como consecuencia de esta patología. La amnesia en estos ratones es dependiente de la edad de éstos hecho que se correlaciona con una reducción progresiva en la densidad de las espinas dendríticas. La inducción de la PLP mediante métodos optogenéticos en estas sinapsis restaura la densidad de las espinas como de la memoria a largo plazo.

7.3.- LA EPIGENETICA O EL POR QUE SOMOS TAN DISTINTOS DEL CHIMPANCE, AUNQUE COMPARTAMOS EL 98% DE NUESTRO ADN CON EL

Durante mucho tiempo se ha considerado el ADN como responsable de las diferencias interindividuales. La publicación del genoma completo mostró que menos del 2% de este era codificante para proteínas, por lo que el 98% restante, aparentemente sin función, se denominó ADN basura.

El proyecto internacional ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements) descifró el ADN basura, ahora llamado DNA oculto y vio que, además del ADN codificante, la mayor parte del ADN en son elementos reguladores: la mayor parte del genoma se dedica a su propia regulación. Teniendo en cuenta que estamos formados por más o menos 40 billones de células, con 200 tipos de células con morfologías y funciones bien diferenciadas, parece imposible que menos de 25000 genes den lugar a esa variedad celular. Las diferencias fenotípicas que se producen entre gemelos monocigóticos y entre nosotros o con la vejez se deben a presiones ambientales a las que están sometidas durante el transcurso de la vida. estas presiones modifican la expresión de genes concretos posibilitando esas divergencias fenotípicas.

Conrad Hal Waddington 1942, acuñó el término epigenética para distinguir la información codificada en los genes y aquella que efectivamente se expresa. Actualmente las interacciones entre genes y ambiente hacen referencia a las alteraciones en la expresión génica que no conllevan cambios en la secuencia de las bases nitrogenadas.

Epigenética → Estudio de los cambios en la expresión de los genes que son heredables por mitosis y/o meiosis sin alterar la secuencia de ADN, Y que pueden ser reversibles. Estos cambios implican cambios heredables en el fenotipo. De los mecanismos de control de la expresión génica, o mecanismos epigenéticos básicos, el primero sugerido fue la metilación.

7.3.1.- Las modificaciones covalentes de la cromatina pueden silenciar o activar genes

Los mecanismos epigenéticos son esenciales para, entre otros procesos, la diferenciación celular. Estos procesos determinan qué genes se activan y cuáles no, y en qué momento del desarrollo, así como el grado de transcripción o represión de dichos genes, dando lugar a esos 200 tipos de células diferentes. El fenotipo depende por lo tanto no solo de la secuencia de ADN, signo del **epigenoma** → expresión selectiva de genes. En las células eucariotas ese ADN se encuentra empaquetado junto a unas proteínas (histonas) formando la cromatina. El grado de condensación de la cromatina puede ser:

- **Muy condensada:** heterocromatina, dificulta la transcripción.
- **Poco condensada:** eucromatina, facilita la transcripción.

La cromatina cuyo grado de condensación depende del tipo celular, momento del ciclo celular, momento del desarrollo, etcétera.. es la heterocromatina facultativa (a diferencia de la heterocromatina constituida asociada a la estructura e integridad del cromosoma).

Mediante la acción de complejos enzimáticos se puede modificar covalentemente El ADN y las histonas: metilación del ADN, acetilación y metilación de histonas, o microARNs no codificantes. Estas modificaciones alteran la transcripción de un gen y resultan en una memoria celular encomendada al control transcripción al de la célula.

Las histonas son un complejo multiproteico que regula la expresión génica controlando el acceso al ADN de los factores de transcripción. Ese control se realiza mediante el denominado código de histonas. Este código consiste en modificaciones post traduccionales en las colas amino (NH₂-) de estas proteínas (histonas) e incluye: metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación, glicosilación, ADP ribosilación, etc.. Estas modificaciones se combinan para dar lugar a distintos tipos de interacciones sinérgicas o antagónicas que regulan el acceso a la maquinaria transcripcional.

Metilación del ADN → hace referencia a la adicción de grupos metilo (CH₃) a un dinucleótido (Islas CpG: citosina, C, situada contigua a una guanina G del ADN unidas a través del fosfato p).

Conlleva el silenciamiento del gen en cuestión y sirve de marca para otras acciones epigenéticas (como el código de histonas). Para modificar la condensación del ADN requiere de unas proteínas denominadas metil-CpG que guían a las desacetilasas, promoviendo así el empaquetamiento del ADN.

Acetilación de histonas: acetilación o desacetilación de los residuos de lisinas de las histonas. La acetilación de los residuos de lisina conlleva una pérdida de cargas positivas lo cual reduce las interacciones entre ADN e histona.

- Acetiltransferasas (HAT): Añaden grupos acetilo (acetilan residuos de lisina de las histonas H3 y H4) dando lugar a la hiperacetilación de las histonas. Se descondensa el nucleosoma y la transcripción génica se posibilita.
- Histonas desacetilasas (HDACs): Llevan a cabo la acción contraria, dan lugar a cetonas hipo acetiladas y a la condensación del nucleosoma favoreciendo el silenciamiento génico.

Co-activadores de la transcripción integradores de rutas de transducción de señales poseen actividad acetiltransferasa: inducen la relajación de la estructura de la cromatina en la zona del promotor del gen en cuestión.

Metilación de histonas: la metiltransferasa metila los residuos de arginina, lisina e histidina, favoreciendo la transcripción génica o reprimiéndola, según el residuo a modificar:

- Metilación de lisina de la histona H3 en los residuos 4.36 o 79: genes activos en eucromatina.
- Residuos 9, 27 o 56: represión génica de heterocromatina del genoma.

7.3.2.- Moléculas menomgenicas en la cromatina

Debido a que los recuerdos humanos subsisten a la vida media de cualquier molécula biológica, un sistema mnemónico molecular debe estar basado en una molécula biológica muy duradera. Esa molécula debería ser el ADN. **Francis Crick 1984:** “la memoria podría codificarse mediante pequeñas alteraciones en áreas particulares del ADN cromosómico.”

La cromatina contribuye al almacenamiento de la información mediante modificaciones epigenéticas. La acetilación promueve un cambio en la estructura de la cromatina que facilita la transcripción génica. Ese proceso de acetilación de histonas aumenta rápidamente tras la actividad neuronal, pudiendo sustentar los cambios en la expresión génica propios de procesos como la PLP y la memoria.

La relación entre epigenética y plasticidad fue puesta de manifiesto por **Eric Kandel:** la expresión génica y los cambios epigenéticos son necesarios para la plasticidad sináptica. Distintos paradigmas conductuales conllevan modificaciones en las histonas en distintas regiones cerebrales, como el condicionamiento al terror contextual. A su vez la carencia de acetilación en la histona H4 (Propio de la vejez) conlleva déficit de aprendizaje. El código de histonas propone un conjunto específico de cambios bioquímicos en respuesta a tipos de experiencias conductuales. Esta combinación de modificaciones son necesarias para la formación y/o consolidación de la memoria.

La maquinaria celular que modifica a la cromatina interfiere con el correlato celular de la memoria.

Junto a las modificaciones de las histonas, los cambios en la metilación del ADN pueden ser un componente molecular crítico en la formación y mantenimiento de la memoria.

Los procesos de aprendizaje y memoria dependen de la síntesis de proteínas, por lo que las modificaciones epigenéticas tienen que actuar modulando los programas de expresión génica según la lectura marcada por la epigenética. Estos programas dependen de “cascadas intracelulares de señalización” y de la activación de factores de transcripción que se unen a secuencias específicas en el promotor génico. Destaca la calcineurina como candidato para la memoria molecular.

Los genes pueden ser permisivos o disruptivos de la memoria, y la combinación de estos genes inclina la balanza a favor de los eventos que promueven la plasticidad sináptica y la formación de memoria. En este marco hipotético, la represión transcripción al dependiente de la actividad neuronal es crítica para el establecimiento de la plasticidad sináptica y la formación de la memoria.

7.3.3.- ¿Podemos heredar el temor de nuestros padres, o incluso el de nuestros abuelos?

Kerry Ressler se preguntó esto y estudio si el condicionamiento deja huella en el cerebro de los descendientes del individuo condicionado, encontrando una herencia de ese condicionamiento y concluyó que la única explicación posible es que los cambios epigenéticos mediados a través del esperma de los animales condicionados han pasado a la siguiente generación.

Sabemos que la expresión de los genes puede ser modulada por mecanismos epigenéticos.

Esas modificaciones epigenéticas participan en un gran número de procesos: memoria inmunológica, aprendizaje y memoria, respuesta al estrés o patologías (esquizofrenia y depresión). La labilidad del estado epigenético en los primeros estadios (desarrollo embrionario, lactancia y pubertad) puede dar lugar a ciertas predisposiciones susceptibles a los mecanismos epigenéticos.

El desarrollo embrionario, la lactancia y la pubertad son los periodos más susceptibles para modificar el patrón de marcas químicas de la cromatina. Entre los factores medioambientales están la dieta, el estrés o la edad.

Los mejores cuidados de las crías en el período postnatal conllevan una modificación del epigenoma del receptor del glucocorticoide en el hipotálamo (disminuye la metilación, aumenta la transcripción), Lo que se traduce en una menor respuesta al estrés. Así, en humanos que han sufrido maltrato en su infancia se observa una mayor ventilación del promotor de este mismo gen (menos transcripción, peor respuesta al estrés). A su vez, la realización voluntaria de ejercicio físico induce la fosfoacetilación de la histona H3 en el hipocampo, y las tecnologías de reproducción asistida disminuyen el estado de metilación del ADN en múltiples loci maternos.

El grado de metilación del ADN puede generar distintas enfermedades incluyendo diversos tipos de cáncer que requieren la metilación y desmetilación simultánea de distintos genes. Igualmente, el envejecimiento está asociado al aumento y disminución de la metilación del ADN dando lugar a trastornos neurológicos, inmunológicos o cancerígenos propios de los individuos de cierta edad.

El epigenoma es más sensible a factores ambientales que al propio genoma, y varios factores ambientales han sido implicados como contribuyentes a la patogénesis de distintos trastornos mentales. Así las modificaciones en la actividad desacetilasa pueden dar lugar a patologías como el síndrome de Rett, El Alzheimer o el Huntington, mientras que cambios en el patrón de metilación de ADN dan lugar al síndrome de x frágil o a la esquizofrenia.

7.3.4.- Esos pequeños ARN no codificantes

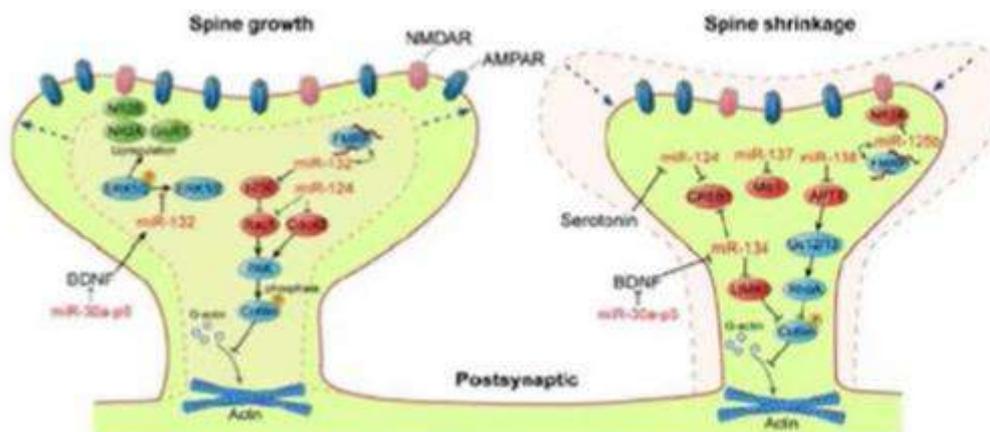
los micro ARNs (miARNs) son un tipo de ARN monocatenario de tamaño pequeño (unos 22 nucleótidos) no codificantes que post transcripcionalmente regulan la expresión génica.

Si la traducción del ARNm tiene lugar de manera compartimentalizada en las neuronas, conseguimos que las proteínas se sinteticen en los lugares donde se desarrollan su función (Holt y Schuman,2013), incluyendo las propias espinas dendríticas, y así, las proteínas recién sintetizadas satisficían los requerimientos proteicos que tienen lugar durante los cambios sinápticos.

Actualmente se han identificado cientos de ARNm diferentes que se traducen de manera dependiente de la actividad neuronal, entre ellos podemos destacar la transcripción de proteínas involucradas en la plasticidad sináptica, como las subunidades del receptor AMPA, o la CaMKII. El miARN-134 inhibe al LIMK1 e inhibe el crecimiento de la espina.

- Los miARNs pueden influir en la capacidad cognitiva al regular la morfogénesis de las dendritas durante el desarrollo temprano.
- Los miARNs podrían ajustar el papel de un gen determinado regulando su traducción localmente en las ventas individuales de una sinapsis.
- Los miARNs podrían servir para por ejemplo desestabilizar una memoria tras su recuperación para posibilitar que se produzca un nuevo aprendizaje o actualización del mismo.

La sensibilización una forma de aprendizaje no asociativa en Aplysia puede transferirse mediante ARN, es decir se podría transferir memoria (en teoría).



7.4.- EL FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF): LA EPIGENETICA Y LA PLASTICIDAD SINAPTICA

Los cambios en la conectividad sináptica dependientes de la actividad y sus consecuentes modificaciones estructurales subyacen al aprendizaje y la formación de la memoria. La

estimulación eléctrica inductora de la PLP en la sinapsis glutamatergicas induce a la liberación de la BDNF, una proteína denominada factor neurotrófico derivado del cerebro:

- **Efecto presináptico:** contribuye a la PLP temprana por modificación de proteínas ya existentes. Incrementa la liberación de neurotransmisor.
- **Efecto postsináptico:** mantiene la PLP tardía, incrementando la sensibilidad de los receptores NMDA y AMPA mediante aumento de la conductancia. Requiere liberación continua.

El BDNF está involucrado en procesos de vital importancia: supervivencia, diferenciación y proliferación neuronal durante el desarrollo del sistema SN. Las neurotrofinas participan en las conexiones sinápticas y pueden ser moduladoras de la plasticidad neuronal. Las específicas del SN son: factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina 4/5(NTF4/5). El BDNF Se libera por un mecanismo exócitotico dependiente del Ca^{2+} y se une y activa de forma pre y post sináptica, dos proteínas receptoras transmembrana les diferentes:

- ✓ receptor TrkB, de alta afinidad.
- ✓ receptor de la neurotrofina p75NTR, de baja afinidad
- ✓ receptor de la neurotrofina p75, de baja afinidad

La activación de TrkB inicia 3 cascadas, vías que proporcionan los mecanismos necesarios para la expresión de productos génicos concretos inducidos por el BDNF en las sinapsis activadas:

- vía PLCg: incrementa los niveles intracelulares de Ca^{2+} y conduce a la activación de CaMKII y fósforila a CREB
- vía PL3K: Activa a quinasas como Aid que finalmente fosforila a CREB
- cascada MAPK: conduce directamente a las fosforilación de CREB

la fosforilación de CREB conlleva la síntesis de proteínas, factores de transcripción o proteínas relacionadas con la maquinaria sináptica.

El BDNF a bajas concentraciones causa la despolarización de la membrana de las neuronas (disparo de potencial de acción) y la inducción de la PLP conlleva un incremento en la expresión de BDNF, así como su receptor TrkB y la inserción y endocitosis de este.

En las sinapsis glutamatérgicos, la activación inducida por BDNF (víaMAPK) aumenta la liberación de glutamato y la fosforilación de proteínas como la sinapsina. Esta se asocia con la membrana de las vesículas sinápticas y es un sustrato de la vía de señalización MAPK.

La fosforilación de las sinapsina aumenta el acoplamiento de pequeñas vesículas sinápticas, aumentando así la liberación de glutamato. La presencia de BDNF en neuronas hipo campales da lugar a un aumento en la transmisión es citatoria de esas neuronas. Los cambios reducidos por el BDNF probablemente son transitorios. Por tanto, estos efectos iniciales deben ser continuados por cambios en las estructuras sinápticas que se sostengan con el tiempo contribuyendo a la PLP.

El BDNF también contribuye a la plasticidad estructural a través de la vía MAPK que induce un aumento en el número de espinas dendríticas e induce la polimerización de la actina mediante la activación de los RhoGTP (Rho A, Rac y Cdc42) que inhiben la cofilina.

A través de la señalización de TrkB, el BDNF es 1 de los mecanismos clave para la PLP.

Además, es capaz de aumentar su propia transcripción a través de un mecanismo mediado por CREB y puede aumentar la expresión de sus propios receptores plasmáticos, o regular su propia liberación. Estas propiedades contribuyen a la estabilización de las conexiones sinápticas.

Se ha comprobado el papel del BDNF en el aprendizaje y la memoria mediante modelos animales: el ARNm del BDNF aumenta en el hipocampo de ratas después del entrenamiento en distintos laberintos. Esa regulación se extiende a otras áreas cerebrales como la amígdala.

El BDNF es 1 de los numerosos productos génicos necesarios para la formación de la memoria y participa en otros procesos como la supervivencia y la diferenciación neuronal, estructura y función de circuitos neuronales y la regeneración neuronal. La alteración en sus concentraciones se relaciona con enfermedades neurológicas (Alzheimer, Parkinson, Huntingdon, ELA).

Los efectos ambientales tempranos pueden afectar a los niveles de BDNF y a largo plazo perturbar la actividad cerebral. Los cambios epigenéticos en los residuos de histonas de las regiones promotoras del gen BDNF se producen a través de la activación de los receptores NMDA y la metilación de ese gen también es susceptible al control epigenético.

Así, determinados estímulos ambientales (stress, nutrición, drogas, etc.) dan lugar a cambios epigenéticos que modifican la expresión de BDNF entre neuronas/individuos.

La capacidad de respuesta del BDNF a través de las múltiples vías de señalización celular subrayan su función en las redes neuronales reguladas por la actividad.

