

EL SISTEMA NERVIOSO: MARAVILLA QUE EMPEZAMOS A DESCIFRAR*

Dr. Pablo Rudomín**

De todos los órganos que han ocupado la atención de los científicos, ninguno es tan fascinante y complejo como el cerebro humano. Una masa tan limitada de materia viva tiene, sin embargo, la capacidad de regular y coordinar eficientemente la actividad de cientos de músculos del cuerpo humano. El cerebro es también el sustrato que genera nuestro pensamiento y nuestra autoconciencia. Es, en pocas palabras, el órgano que nos hace ser lo que somos: seres pensantes, capaces de percibir, sentir, reír, llorar.

El tema de este artículo es el sistema nervioso, del cual forman parte el cerebro, el cerebelo, el tallo cerebral y la médula espinal. Podríamos definirlo como un agregado organizado de células nerviosas y elementos asociados. Las células nerviosas son células que se especializan en la generación, integración y conducción de estados de excitación y su función específica estriba en procesar información. El sistema nervioso tiene dos funciones principales. Una de ellas es la de *preservar* el *statu quo* generando respuestas compensatorias a estímulos que desplazan o perturban alguna función del organismo; la otra consiste en iniciar acciones *que alteran* el *statu quo*.

La preservación de un estado de equilibrio (*statu quo*) implica la existencia de: a) un sistema de detección de las variaciones del medio que se pretende controlar (sistema receptor); b) un sistema que analizará y jerarquizará la información obtenida (decodificador); c) un sistema que generará los comandos para las acciones requeridas (controlador) y, d) un sistema que las implementará (sistema efector). En su segundo modo de operación, el sistema nervioso puede iniciar acciones capaces de alterar el *statu quo* reemplazando una forma de comportamiento por otra. A esta categoría pueden adscribirse funciones como el aprendizaje y la memoria (véase figura 1).

Algunos conceptos básicos de la estructura del sistema nervioso

En contraste con las células de otros tejidos, las células nerviosas, llamadas neuronas, poseen una gran diversidad de formas. Tienen uno o más procesos que se ramifican profusamente y establecen contactos (sinapsis) con

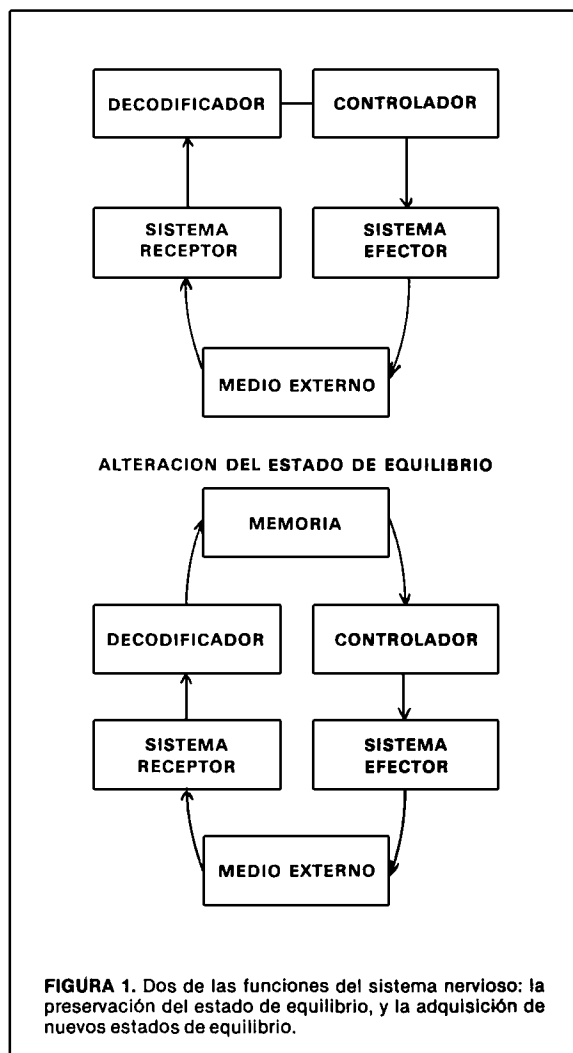
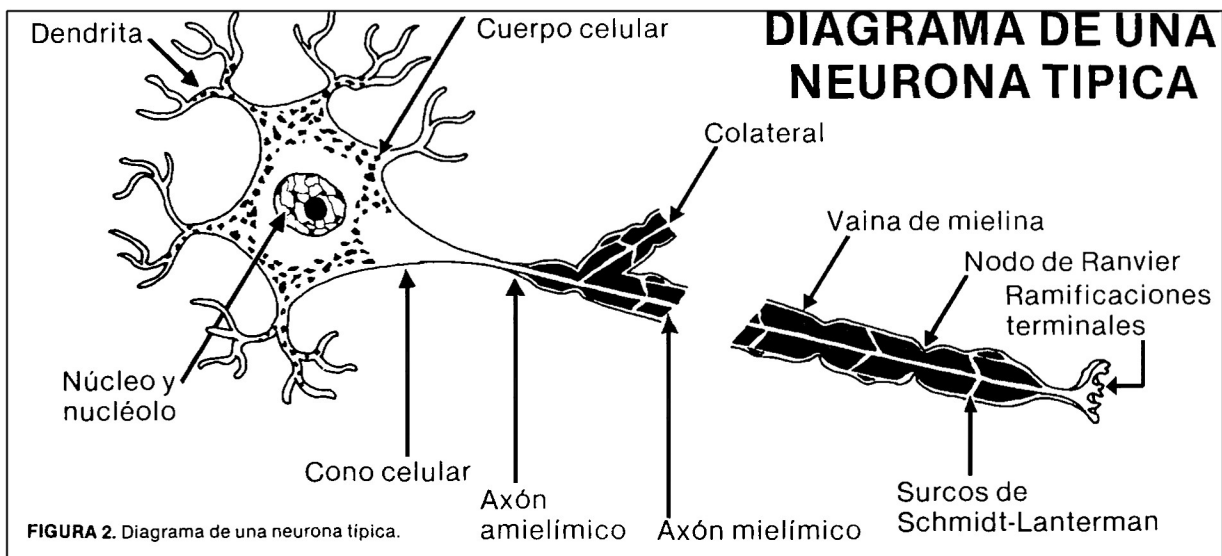


FIGURA 1. Dos de las funciones del sistema nervioso: la preservación del estado de equilibrio, y la adquisición de nuevos estados de equilibrio.

*Este artículo fue publicado originalmente en el número 21 (julio-agosto 1978) de la revista CIENCIA Y DESARROLLO. Agradecemos a sus editores el habernos autorizado su reproducción.

**Profesor titular del Depto. de Fisiología, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Premio Nacional de Ciencias Físico Matemáticas y Naturales 1979.

otras neuronas. El cuerpo celular del cual surgen estos procesos se llama soma (figura 2). Los procesos pueden diferenciarse en axones y dendritas. Entre las células nerviosas se encuentran otros elementos, no nerviosos, a los que se denomina neuroglia o glía.



El axón es generalmente una prolongación especializada que conduce la excitación a través de distancias considerables. Este proceso de excitación es un cambio de potencial eléctrico (denominado impulso nervioso o potencial de acción), que es conducido sin decremento a lo largo de todo el axón, hasta sus ramificaciones terminales. Las dendritas son procesos celulares que se han especializado para actuar como regiones receptoras de la neurona. Las ramas dendríticas más finas y distantes del soma

celular no parecen generar actividad conducida; se especializan en la producción de potenciales locales como respuesta a estímulos adecuados.

Las neuronas están unidas entre sí por sistemas múltiples de comunicación. Los axones de unas neuronas hacen contacto con las dendritas y cuerpos celulares de otras neuronas, a través de contactos especializados a los que se ha denominado *sinapsis* (figuras 3, 4, y 5).

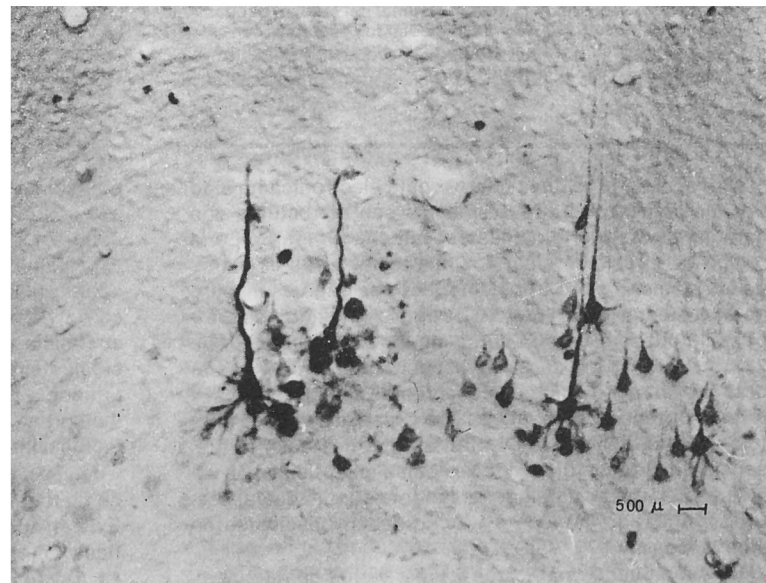
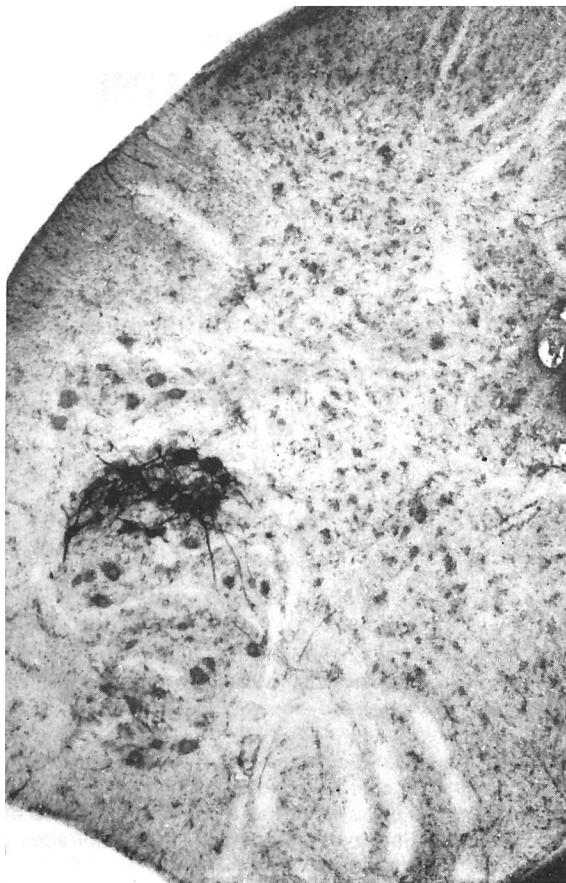


FIGURA 3. Diagrama 3A: Sección de la corteza olfatoria humana en niño de un mes de edad. Dibujos hechos por Santiago Ramón y Cajal de preparaciones teñidas con técnicas de plata. Esta figura muestra células piramidales con su árbol dendrítico en diversos grados de desarrollo. Diagrama 3B: Células de la corteza somática sensorial de la rata con peroxidasa inyectada en la médula cervical dos días antes. La peroxidasa es captada por los axones de

las células piramidales y transportada hasta el soma y dendritas. Al reaccionar la peroxidasa con dianasidina se obtiene un compuesto opaco que contrasta con el medio circundante. En esta preparación pueden observarse los somas celulares, dendritas basales y parte del árbol dendrítico apical. Preparación cortesía de S. Wise, E. Murray y J. Coulter.



A

FIGURA 4. Sección de la médula espinal del gato. El cabo central del nervio gastrocnemio medial fue puesto en contacto con peroxidasa por cuatro días, al cabo de los cuales se fijó la médula espinal en formol y reaccionó con



B

tetrametilbenzidina. La foto A muestra las motoneuronas con su axón y árbol dendrítico. La foto B tiene mayor aumento y fue tomada en campo oscuro. Cortesía de R. Leonard.

Con el desarrollo de la microscopía electrónica ha sido posible demostrar que las sinapsis son estructuras con características morfológicas específicas (figura 5). En la región de aposición sináptica, las membranas celulares de los elementos pre y postsinápticos se engruesan, pero no se fusionan (figura 5A y 5C). Entre las membranas pre y postsinápticas existe un surco sináptico de alrededor de $200 \text{ \AA}$,* que forma parte del espacio intercelular. Las fibras presinápticas se ensanchan en su región terminal y forman botones presinápticos con especializaciones morfológicas características, entre las que destacan la presencia de mitocondrias y de vesículas sinápticas. Las vesículas sinápticas están generalmente confinadas al sector presináptico, aunque a veces pueden observarse en ambos lados.

Un axón puede ramificarse y tener varios contactos sinápticos con otras neuronas. Más aún, una neurona postsináptica puede recibir terminales de dos o más neuronas presinápticas. Las sinapsis pueden clasificarse de acuerdo con las partes de las neuronas pre y postsinápticas que están involucradas (figura 5B). Los contactos pueden realizarse, por ejemplo, entre los axones terminales de una célula (como elemento presináptico) y el cuerpo celular de otra neurona, en cuyo caso se les denomina sinap-

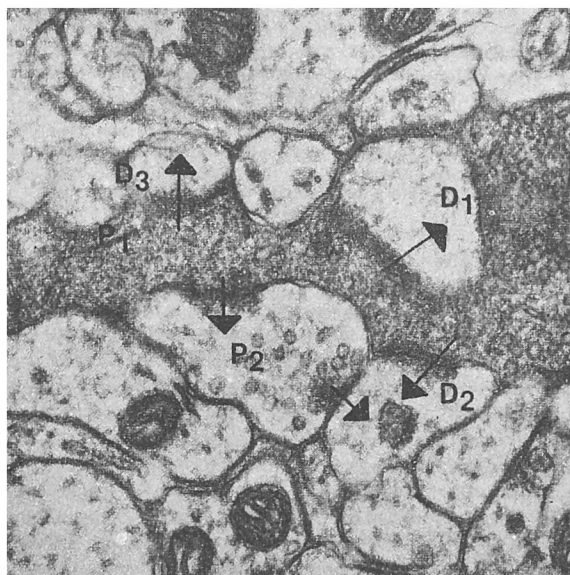
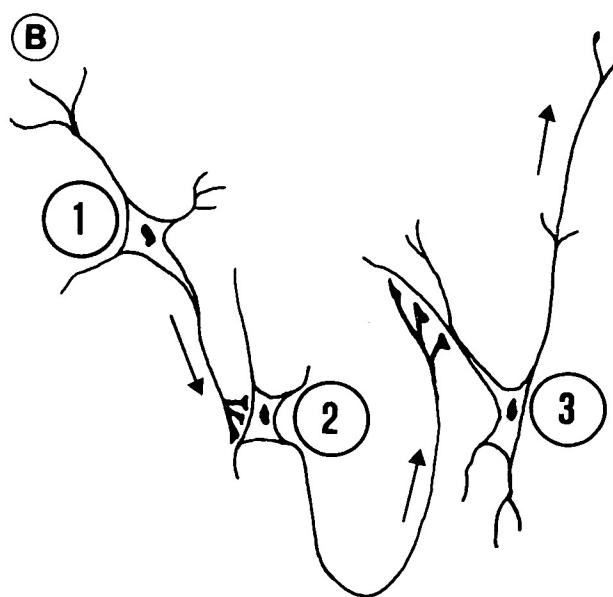
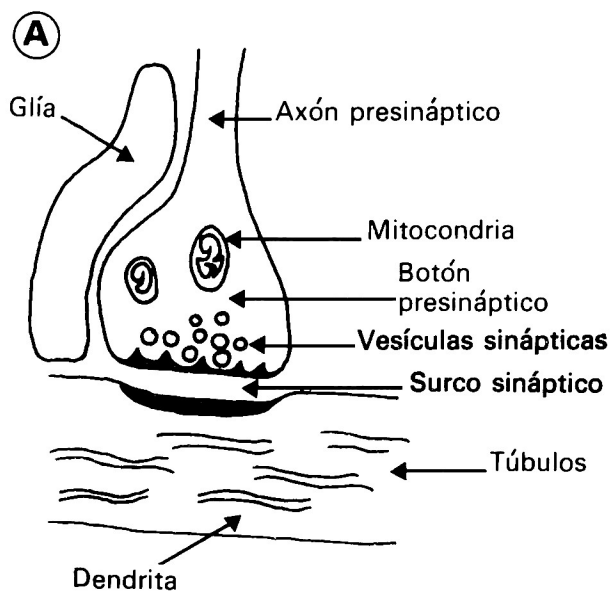
sis axo-somáticas. De la misma forma existen sinapsis axo-dendríticas, axo-axónicas, dendro-dendríticas y somato-somáticas.

Las sinapsis son sitios especializados en la transmisión de información excitatoria o inhibitoria. Al llegar el impulso nervioso a las terminales presinápticas se libera una sustancia química, que se supone contenida en las vesículas sinápticas. Esta sustancia (o neurotransmisor) se difunde a través del espacio extracelular y actúa sobre la membrana del elemento postsináptico produciendo excitación o inhibición.

No todas las sinapsis del sistema nervioso central son como las descritas anteriormente (sinapsis químicas). Existen aposiciones entre las membranas pre y postsinápticas en las cuales el surco sináptico varía entre 20 y $50 \text{ \AA}$, y funcionan como sinapsis eléctricas de baja resistencia (sinapsis eléctricas). También se presentan sinapsis de tipo mixto, que pueden funcionar como sinapsis químicas y como sinapsis eléctricas.

La capacidad de las terminales presinápticas para liberar un transmisor químico cuando son invadidas por impulsos nerviosos, asegura la transmisión unidireccional de la excitación en los circuitos neuronales. Esta polarización funcional también puede ocurrir en las sinapsis eléctricas dependiendo de la resistencia de las membranas postsinápticas el flujo de corriente eléctrica.

*1 $\text{A} = 1 \times 10^{-9} \text{ m}$



C

Figura 5. El diagrama A muestra la estructura típica de una sinapsis axo-dendrítica química en el sistema nervioso del mamífero. En B se ilustra una cadena de tres neuronas que hacen contactos axo-somáticos y axo-dendríticos. La liberación de un trasmisor químico en las arborizaciones terminales de los axones hace que la transmisión de impulsos sea factible en una dirección (célula 1 a célula 2 a célula 3), pero no en la otra, tal y como lo indica el sentido de las flechas. Foto C: Microscopía electrónica de la sustancia gelatinosa de la médula espinal del gato. En esta sección se puede distinguir un botón presináptico (P_1) que hace contacto sináptico con varias dendritas (D_1 , D_2 y D_3) y con otro botón presináptico (P_2). Este último hace contacto con la dendrita D_2 . Las sinapsis P_1-D_3 ; P_1-D_1 ; P_1-D_2 y P_2-D_2 serían axo-dendríticas. Las sinapsis P_1-P_2 serían axo-axonicas. Las flechas indican el sentido de la transmisión. Microscopía electrónica cortesía de R. Coggeshall.

La sinapsis es probablemente la estructura clave en el control del paso de los impulsos nerviosos en los circuitos neuronales. Es ahí donde se pueden alterar las propiedades del sistema como consecuencia de una actividad previa (memoria a corto y largo plazo), y es también el sitio donde actúan una variedad de agentes químicos que controlan el funcionamiento del sistema nervioso. El propósito de nuestras investigaciones ha sido conocer los mecanismos que modulan la efectividad de la transmisión sináptica. Pero antes de describirlos con detalle conviene revisar algunos conceptos relacionados con la generación de impulsos en los receptores periféricos y su conducción en las fibras nerviosas.

El impulso nervioso

Supongamos que introducimos una micropipeta muy fina (1 a 2 micras en la punta) llena de una solución conductora (cloruro de potasio) en una fibra nerviosa; por ejemplo, en el axón gigante del calamar (figura 6A). Si conectamos esta micropipeta a un sistema de registro adecuado encontraremos que el interior de la célula es 55 milivoltios negativos respecto al exterior (figura 6C). Esta diferencia de potencial se debe a que la membrana celular sólo permite el paso de unos iones, pero no de otros. Como consecuencia de esta *permeabilidad selectiva*, los iones de la misma especie están distribuidos asimétricamente, dentro y fuera de la fibra nerviosa. La concentración de iones potasio dentro de la célula es mucho más alta que en el medio extracelular. Con el cloro y el sodio, ocurre lo contrario. Estos iones están más concentrados en el exterior que en el interior. Esta asimetría en la concentración de iones origina una diferencia de potencial, que es la que registramos con la micropipeta. De hecho, la magnitud del potencial registrado dependerá fundamentalmente de la relación de concentraciones de potasio y cloro dentro y fuera de la fibra nerviosa, ya que en estas condiciones la membrana es funcionalmente impermeable al sodio: por cada ión sodio que entra al interior, otro ión sodio es expulsado al exterior por un mecanismo de transporte activo que requiere de energía.

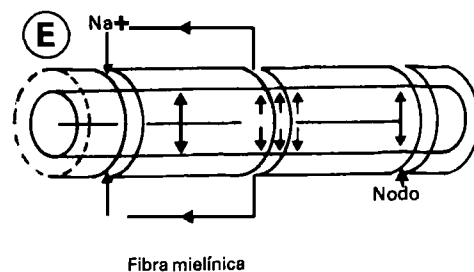
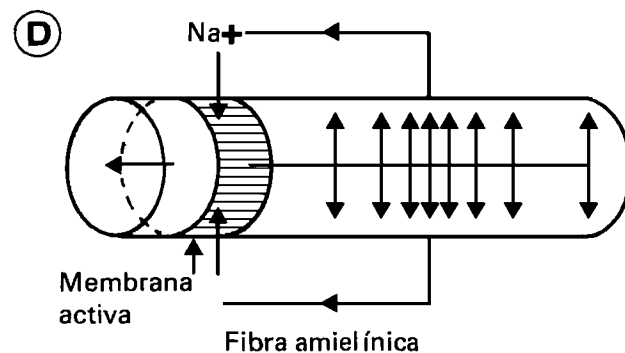
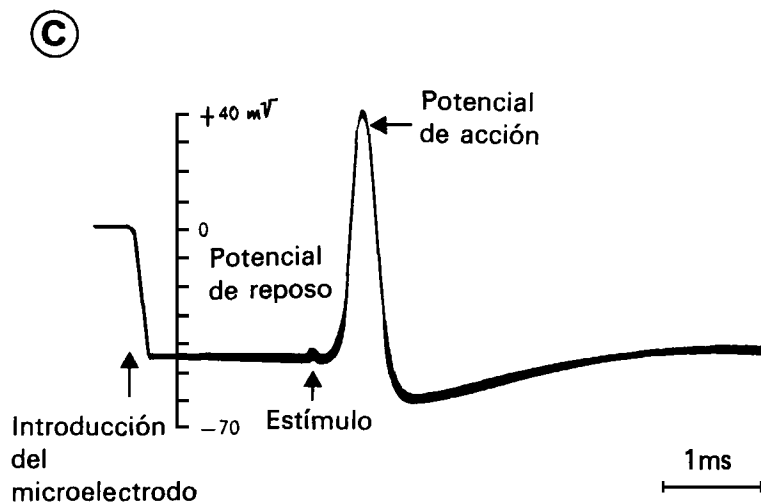
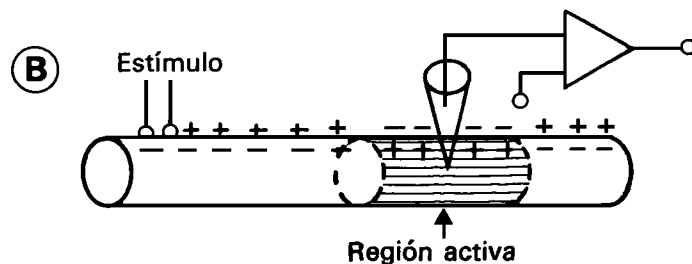
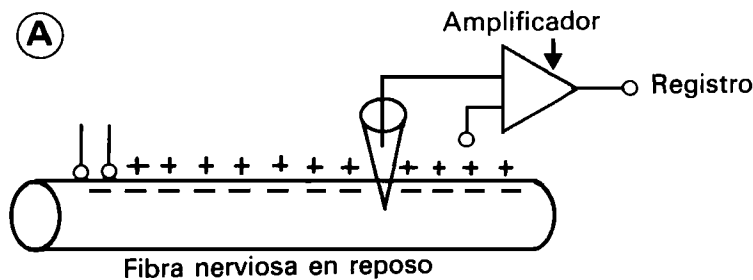


FIGURA 6. Registro del impulso nervioso en el axón gigante del calamar. En el diagrama A se ilustra el dispositivo experimental utilizado para medir el potencial de reposo y el potencial de acción del axón gigante del calamar. El nervio puede ser estimulado con dos electrodos puestos sobre su superficie. El registro se hace a través de una micropipeta de vidrio muy fina que es insertada dentro de la fibra nerviosa. Los resultados obtenidos están ilustrados en el diagrama C. Al introducir el microelectrodo dentro del axón se registra una negatividad respecto al exterior de alrededor de -55 mV. Esta negatividad está esquematizada en el diagrama A como cargas negativas en el interior y positivas en el exterior. Como se indica en el diagrama C, unos milisegundos después de aplicado el estímulo se registrará una onda de depolarización, el potencial de acción. Durante el máximo de esta onda la carga de la membrana ha invertido su signo, siendo ahora positiva en el interior y negativa en el exterior, tal y como se indica en el diagrama B. Como consecuencia de la diferencia de potencial entre la zona activa y la inactiva, se originará un flujo de corriente que va en el interior de la fibra de la parte activa a la inactiva, y en el exterior de la fibra, de la parte inactiva a la activa, tal y como se indica en el diagrama D. La corriente que entra a través de la membrana en el sitio activo se debe principalmente a la entrada de iones sodio al interior de la fibra. La salida de corriente en aquellas porciones de membrana aún inactivas hará que éstas se depolaricen, lo que promoverá una entrada adicional de sodio, evento que a su vez activará a ese segmento de membrana. La conducción del impulso nervioso ocurre en forma progresiva en los axones amielínicos, como se muestra en el diagrama D. Para los axones mielínicos, la corriente sale principalmente en las regiones nodales, como se indica en el diagrama E.

Al aplicar un estímulo eléctrico, la permeabilidad de la membrana al sodio *aumenta* bruscamente. Como consecuencia, el ión sodio se desplaza rápidamente hacia el interior. El aumento de iones positivos en el interior de la fibra nerviosa tiende a reducir la diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula (figuras 6B y C). Poco tiempo después de iniciada la entrada de sodio, la membrana aumenta su permeabilidad al potasio, que empieza por lo tanto a salir de la célula. La pérdida de cargas positivas repolariza a la membrana y hace que recupere su potencial original. Todo este proceso dura menos de una milésima de segundo, y es precisamente el cambio transitorio del potencial de la membrana el que constituye la señal nerviosa: *el potencial de acción*, que se propagará al segmento siguiente, y así sucesivamente (figuras 6D y E). El potencial de acción, como muchos otros fenómenos fisiológicos, es todo o nada. De esta manera, la naturaleza ha diseñado un mecanismo autorregenerativo que permite enviar información a través de distancias considerables sin que se atenúe la señal transmitida.

Activación de receptores

El comportamiento de los animales depende de su percepción de los eventos que ocurren en el medio ambiente, percepción que se realiza a través de los receptores sensoriales, estructuras especializadas en transformar los cambios de energía ambiental en impulsos eléctricos. Entre los receptores más estudiados por los fisiólogos están los corpúsculos de Pacini, que se encuentran en el mesenterio (las membranas que proporcionan soporte al intestino), y en las capas medias de la piel. Otros receptores muy estudiados son los husos musculares, que se encuentran en los músculos estriados. Ambos son sensibles a los estímulos mecánicos que producen deformación del tejido conectivo que rodea a la terminal sensorial. Se ha supuesto que la presión ejercida sobre la membrana del axón la hace más permeable al sodio, lo cual produce una depolarización local. Esta depolarización ha sido llamada potencial del receptor o potencial generador y su amplitud es proporcional a la deformación de la membrana. El potencial del receptor se extiende pasivamente a lo largo del axón del receptor hasta el primer nodo de Ranvier (figura 7A). Más allá del primer nodo la fibra está rodeada por una capa aislante de material lipídico llamada mielina. Los nodos de Ranvier son interrupciones en esta capa de mielina y se presentan a intervalos regulares hasta de 2 mm. La mielina restringe los flujos iónicos a los nodos (figura 6E), lo que economiza la energía metabólica necesaria para mantener el potencial de membrana. La existencia de nodos de Ranvier aumenta la velocidad de transmisión del potencial de acción, ya que la depolarización no puede extenderse en forma de onda continua, como lo hace en las fibras amielínicas, sino que es forzada a brincar de nodo a nodo. Si la depolarización producida por el potencial generador en el primer nodo es de magnitud suficiente, entonces se iniciará un potencial de acción (figura 7B). Si el potencial de receptor sigue aumentado por arriba del umbral para la iniciación de impulsos, el axón generará, durante este tiempo, una serie de potenciales de acción (figura 7D). Este mecanismo ofrece la posibilidad de codificar la intensidad del estímulo mecánico, ya que un desplazamiento grande de la membrana axonal producirá un potencial generador de mayor amplitud y duración, lo que a su vez originará una serie de potenciales de acción cuya frecuencia promedio resultará proporcional a la intensidad del estímulo mecánico.

El reflejo monosináptico

Como mencionamos anteriormente, los receptores son los sensores que permiten al organismo detectar los cambios energéticos en el medio que los rodea, proporcionando así la base para llevar a cabo las acciones compensatorias apropiadas. En muchos casos las fibras aferentes de los receptores están conectadas de tal forma en el sistema nervioso central que su activación produce siempre reacciones del organismo que resultan estereotipadas. Estas reacciones han probado ser particularmente efectivas para la sobrevivencia del individuo o de la especie. Las reacciones estereotipadas del sistema nervioso a estímulos sensoriales han sido llamadas *reflejos* y durante nuestra vida cotidiana los utilizamos continuamente. Por ejemplo, al tocar un objeto caliente retiramos la mano mucho antes de que hayamos tenido conciencia de dolor alguno y por lo tanto la oportunidad de tomar una decisión consciente. Así también, cualquier contacto en la córnea del ojo origina un parpadeo (reflejo corneal). Los objetos extraños en la tráquea nos hacen toser, pero si se trata del alimento que entra en contacto con la pared posterior de la faringe, iniciamos un reflejo de deglución.

Muchos de los reflejos ocurren sin que estemos conscientes de ellos, como en el caso de los reflejos motores, que nos permiten tener el cuerpo en una posición erecta, mantener el equilibrio, etcétera. Del gran número de reflejos involucrados en el control del sistema motor, examinaremos el más simple: el arco reflejo monosináptico activado durante el estiramiento muscular, el cual, a pesar de su simplicidad estructural, es probablemente el más importante.

El órgano receptor de este reflejo es el huso muscular (figura 7C). Las arborizaciones terminales de las fibras sensoriales que provienen de los husos musculares (que llamaremos fibras Ia) hacen contacto monosináptico con las motoneuronas que inervan el mismo músculo. Como vimos anteriormente, los husos musculares son activados por el estiramiento muscular, y como resultado de este estímulo mecánico se generará una serie de potenciales de acción en las fibras Ia, los cuales activarán a las motoneuronas con las que hacen contacto sináptico. A su vez, la activación de las motoneuronas producirá una contracción muscular. Esta respuesta es conocida con el nombre de reflejo al estiramiento. Como posee únicamente *una* sinapsis central, éste es un reflejo *monosináptico*. La sensibilidad del huso muscular al estiramiento mecánico puede ser controlada por el propio sistema nervioso a través de las motoneuronas gamma que inervan fibras musculares localizadas dentro del huso muscular (figura 7C).

Trasmisión sináptica excitatoria

¿Qué es lo que sucede al llegar el potencial de acción hasta las terminales presinápticas de las fibras Ia que hacen contacto con las motoneuronas espinales? ¿Qué es lo que determina la activación de las motoneuronas? Podemos contestar a estas preguntas registrando los cambios de potencial que ocurren en las motoneuronas durante la activación de las fibras Ia que vienen del mismo músculo. El potencial de las motoneuronas puede registrarse colocando un microelectrodo en el interior de estas células (figura 9A). Los aferentes de los husos musculares pueden ser activados estimulando eléctricamente los nervios periféricos apropiados, o estirando el músculo que inervan.

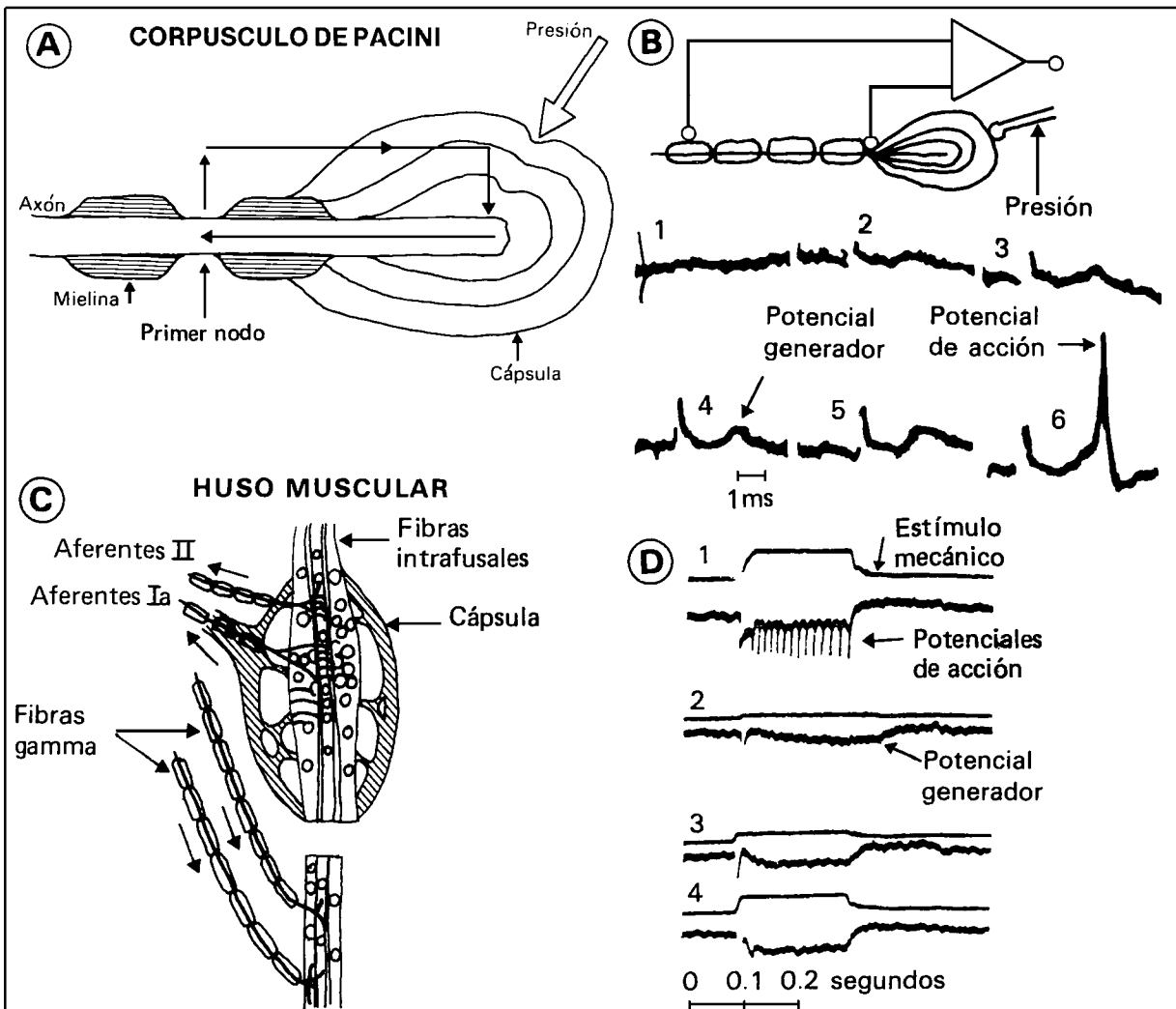


FIGURA 7. Generación de impulsos en mecanorreceptores. En el diagrama A se ha esquematizado un corpúsculo de Pacini, y muestra la terminal nerviosa y la cápsula que la rodea. La cápsula está formada por capas concéntricas de material conectivo y está llena de líquido en su interior, de tal manera que actúa como un sistema amplificador que permite transmitir la presión externa hacia la terminal nerviosa. El estímulo mecánico aumenta la permeabilidad al sodio de la membrana terminal, la cual es depolarizada produciendo el potencial generador. Este potencial es de carácter local y se extiende pasivamente a lo largo del axón. Como se muestra en el diagrama B, el potencial generador puede registrarse colocando dos electrodos, uno tan cerca como sea posible de la cápsula del corpúsculo y otro en el axón. La aplicación de un estímulo mecánico débil no produce cambios detectables (registro 1), pero a medida que se aumenta la intensidad del estímulo aparece una onda negativa, que es el potencial generador (registros 2 a 5). Durante este tiempo la terminal amielínica se hace negativa respecto al resto del axón y la corriente fluirá del primer nodo de Ranvier a la terminal amielínica en el medio que rodea a la fibra y en sentido opuesto en el interior, tal y como se indica en el diagrama A. La salida de corriente en el primer nodo de Ranvier depolarizará esta membrana. Si esta depolarización es de magnitud suficiente, se generará un potencial de acción que será conducido en el axón (registro 6). Los trazos mostrados en el diagrama B fueron obtenidos en 1953 por los doctores Ramón Álvarez-Buylla y José Ramírez de Arellano, distinguidos científicos mexicanos, y constituyen

una de las primeras demostraciones de la existencia de potenciales generadores en receptores. El diagrama C muestra la estructura de los husos musculares en mamíferos (modificado de Willis y Grossman, 1977). El huso muscular es un receptor al estiramiento. La información generada por el huso muscular llega a la médula espinal a través de dos tipos de fibras aferentes que han sido denominadas Ia y II y que difieren en sus propiedades receptoras, velocidad de conducción y conexiones centrales. Las fibras Ia son las que hacen contacto monosináptico con las motoneuronas espinales (motoneuronas alfa). El huso muscular contiene en su interior fibras contráctiles, las fibras intrafusales. Las terminales aferentes Ia y II rodean a las fibras intrafusales, lo que hace que su sensibilidad sea controlada por el nivel de tensión de estas fibras. Las fibras intrafusales son inervadas por motoneuronas especiales, las motoneuronas gamma. Las fibras musculares extrafusales están inervadas por motoneuronas alfa. El diagrama D ilustra el potencial generador registrado extracelularmente en un huso muscular de la rana, durante varios grados de estiramiento. El trazo superior en cada registro muestra los cambios de longitud del músculo y el trazo inferior, la actividad en el axón sensorial. El registro 1 fue obtenido de la preparación intacta y los registros 2 a 4 después de procaina, que elimina el potencial de acción, dejando únicamente el potencial generador. Estos registros fueron obtenidos por Katz en 1950. Nótese que, a diferencia del corpúsculo de Pacini, el potencial generador del huso muscular se mantiene durante todo el tiempo que dura el estiramiento muscular.

Al introducir el microelectrodo dentro de la motoneurona, registramos un potencial de membrana de -70 mV. Al estimular las fibras la aparece, después de un breve retardo, una depolarización de la motoneurona. La amplitud de esta respuesta depende del número de fibras aferentes activadas (figura 9B). Cuando la depolarización es de una magnitud suficiente se genera un potencial de acción. Es por ello que estos potenciales sinápticos han sido denominados potenciales postsinápticos excitatorios.

La fase de ascenso de los potenciales postsinápticos excitatorios es de 2 milisegundos y la fase de caída dura entre 10 y 15 milisegundos. Además, los potenciales postsinápticos excitatorios generados simultáneamente en varias sinapsis se suman sin que su curso temporal se vea afectado significativamente. Si la depolarización así obtenida alcanza un nivel crítico, también se generará un potencial de acción. Desde un punto de vista morfológico, las sinapsis de las fibras Ia con las motoneuronas son de tipo químico. Desafortunadamente, la naturaleza química de esta sustancia trasmisora aún no ha sido elucidada, aunque se piensa que puede tratarse de un aminoácido. Por analogía con lo que sucede en las sinapsis de los axones de las motoneuronas con las fibras musculares, se ha supuesto que los potenciales postsinápticos excitatorios son originados por un aumento en la permeabilidad de las motoneuronas a iones pequeños (sodio, potasio y cloro) producido por un trasmisor químico. Como consecuencia de este aumento generalizado en la permeabilidad iónica, la membrana tenderá a depolarizarse, en forma análoga a lo que sucede con el potencial generador de los receptores.

Los potenciales postsinápticos excitatorios son fenómenos locales que no se propagan activamente en la membrana celular. La depolarización necesaria para generar potenciales propagados es menor en el cono celular (la región donde el axón emerge del soma celular) que en cualquier otro punto de la neurona. De hecho, el umbral para la generación de potenciales de acción en el soma celular y las dendritas es, por lo menos, dos veces mayor que el umbral del cono axónico; por lo tanto, todas las sinapsis excitatorias, independientemente del sitio en que hagan contacto con la motoneurona, tendrán un sitio de acción común: el cono celular. Ya que el cono celular se continúa con el axón, este arreglo garantiza que, una vez generado, el potencial de acción continuará hasta la periferia, independientemente del estado de activación del soma y de las dendritas.

Inhibición postsináptica

La transmisión de impulsos a través de sinapsis excitatorias puede ser controlada por mecanismos de inhibición postsinápticos. Vamos a suponer que estamos registrando intracelularmente de una motoneurona que inerva un músculo flexor, por ejemplo el bíceps posterior (figura 10A). La estimulación de las fibras Ia del músculo producen un potencial sináptico excitatorio como los que describimos en párrafos anteriores. En cambio, si estimulamos las fibras Ia que provienen del músculo antagonista (cuadríceps en este caso), el potencial de membrana de la motoneurona aumentará. Es decir, la motoneurona se hiperpolarizará. Esta hiperpolarización ha sido denominada potencial postsináptico inhibitorio (figura 10B).

El potencial postsináptico inhibitorio se origina por la acción de un trasmisor químico (probablemente glicina) que aumenta la permeabilidad de la membrana a los iones cloro y potasio. Como consecuencia de este aumento en la permeabilidad, los iones tenderán a desplazarse según

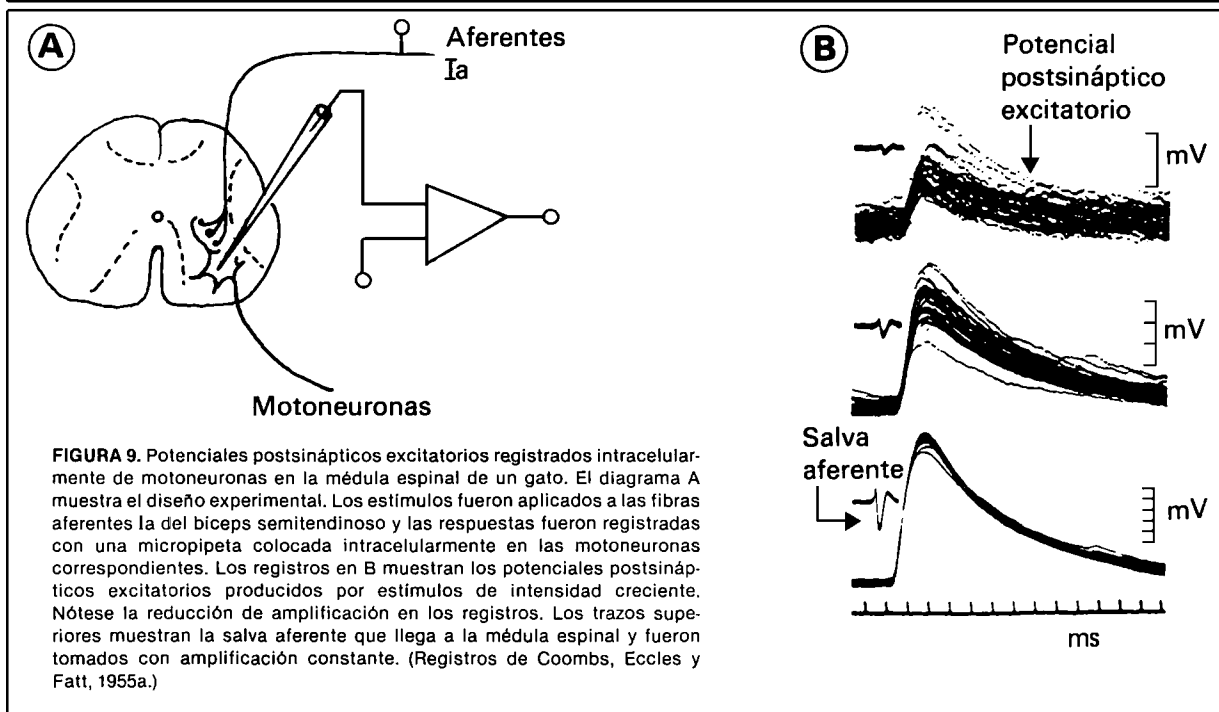
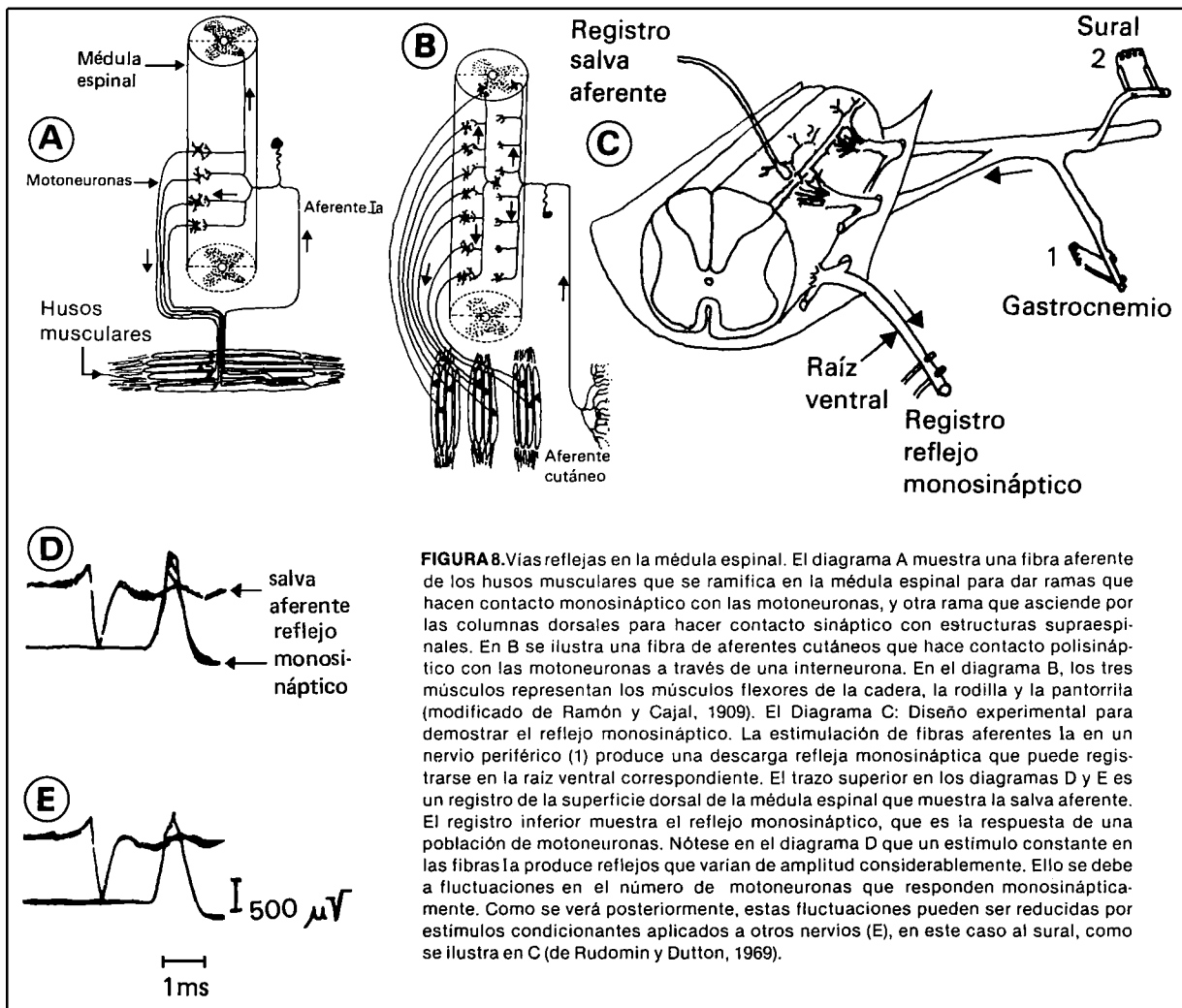
su gradiente electroquímico. Entrarán iones cloro y saldrán iones potasio, por lo que el interior de la célula se hará más negativo que el exterior. El curso temporal de los potenciales sinápticos inhibitorios es semejante al de los excitatorios, pero su latencia es 0.5 milisegundos mayor, aproximadamente (figura 10B). Este retardo se debe a la presencia de una neurona intercalada en la vía inhibitoria. La interneurona inhibitoria actúa como un conmutador celular: transforma la señal excitatoria en inhibitoria.

Los potenciales sinápticos excitatorios generados durante la hiperpolarización producida por la activación de las vías inhibitorias pueden estar por debajo del nivel de generación del potencial de acción, lo que producirá inhibición en el disparo celular.

Modulación presináptica de la transmisión sináptica excitatoria

En las secciones anteriores hemos presentado a manera introductoria algunos conceptos básicos que nos permiten entender la transmisión de impulsos en los circuitos neuronales. Hemos analizado brevemente los mecanismos involucrados en la generación del potencial de acción en mecanorreceptores, y cómo éste es conducido a lo largo de las fibras nerviosas. Hemos visto también que la llegada del potencial de acción a las terminales de las fibras sensoriales promueve la liberación de una sustancia química que depolariza las células con las que estas fibras hacen contactos sinápticos. También hablamos de un posible control inhibitorio de la transmisión sináptica, el cual involucra la activación de interneuronas que hiperpolarizan las células con las que hacen contacto sináptico. En los últimos años se han acumulado evidencias suficientes para pensar que también existen mecanismos que regulan la cantidad de trasmisor químico liberado por las terminales presinápticas cuando éstas son invadidas por el potencial de acción. Nuestro laboratorio ha estado sistemáticamente dedicado al estudio de estos mecanismos. Visto en retrospectiva, pienso que hemos tenido la fortuna de descubrir algunos de los principios básicos de operación de este sistema de control presináptico, lo cual nos ha permitido incursionar, con cierto éxito, en un campo todavía bastante inexplorado, pero fascinante: el de las propiedades emergentes de los sistemas neuronales. Hablar de estos temas al lector no especializado es difícil. Pero creo que el intento vale la pena, ya que algunos de estos conceptos son realmente interesantes y representan una de las áreas de mayor potencialidad en el estudio del sistema nervioso.

En 1957, Frank y Fuortes encontraron que los potenciales postsinápticos excitatorios producidos por la estimulación de las fibras Ia podían disminuir su amplitud al estimular algunos nervios sensitivos. El curso temporal de este efecto era distinto al de la inhibición producida por la estimulación de aferentes Ia de músculos antagonistas. El efecto apareció entre los 3 y 5 milisegundos; alcanzaba un máximo a los 20 milisegundos; después de aplicado el estímulo condicionante, y podía durar hasta 400 milisegundos (figuras 11A y 11D). Lo verdaderamente interesante fue que los estímulos condicionantes no producían por sí mismos cambios de potencial ni cambios en las propiedades eléctricas de la motoneurona (figuras 11A y 11D). Este hallazgo parecía excluir la participación de inhibición postsináptica en la depresión de los potenciales postsinápticos excitatorios, lo cual fue explicado con el concepto de inhibición remota. Es decir, de una inhibición que sucedía lejos del soma celular, en las dendritas distales de las motoneuronas (figura 11E). Los mecanismos



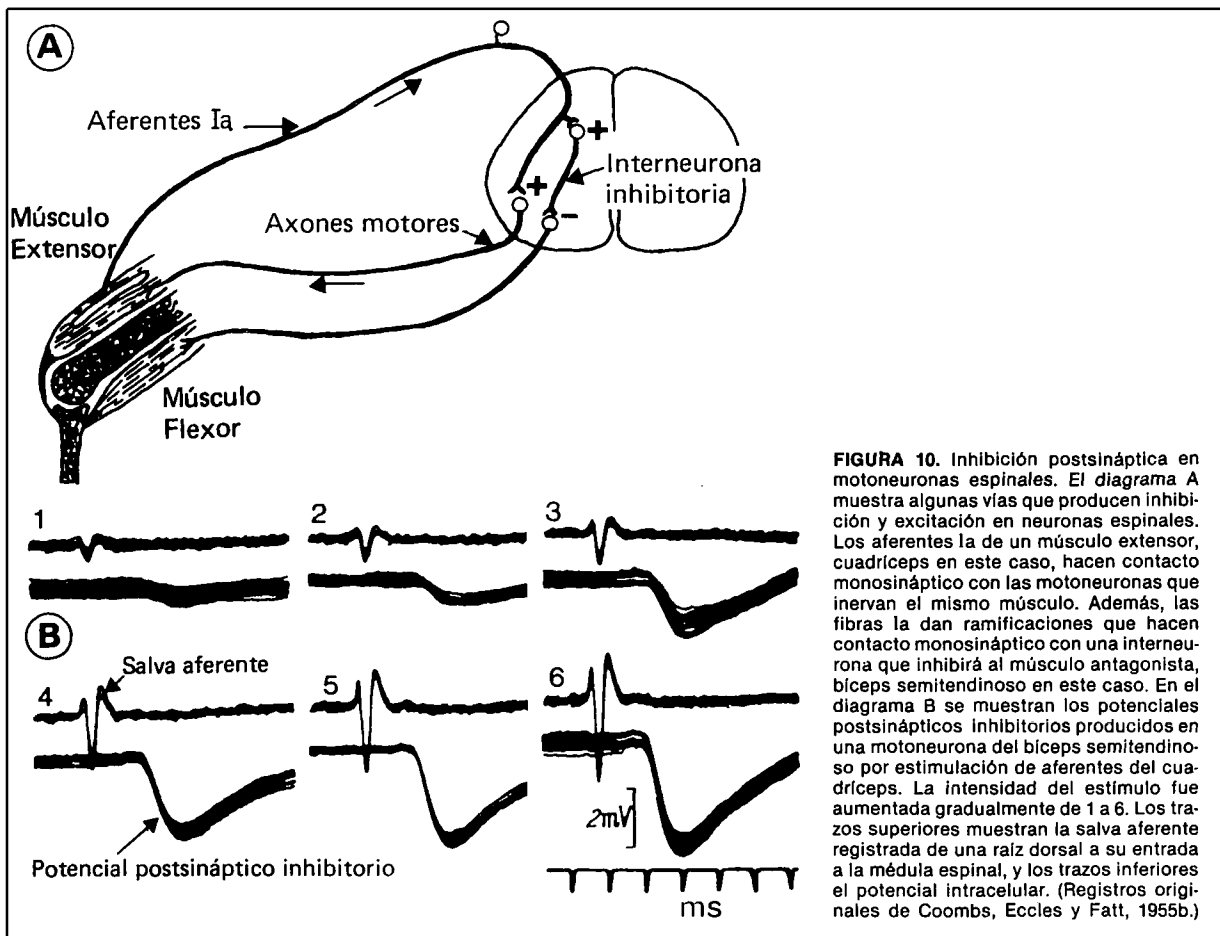


FIGURA 10. Inhibición postsináptica en motoneuronas espinales. El diagrama A muestra algunas vías que producen inhibición y excitación en neuronas espinales. Los aferentes Ia de un músculo extensor, cuádriceps en este caso, hacen contacto monosináptico con las motoneuronas que inervan el mismo músculo. Además, las fibras Ia dan ramificaciones que hacen contacto monosináptico con una interneurona que inhibirá al músculo antagonista, bíceps semitendinoso en este caso. En el diagrama B se muestran los potenciales postsinápticos inhibitorios producidos en una motoneurona del bíceps semitendinoso por estimulación de aferentes del cuádriceps. La intensidad del estímulo fue aumentada gradualmente de 1 a 6. Los trazos superiores muestran la salva aferente registrada de una raíz dorsal a su entrada a la médula espinal, y los trazos inferiores el potencial intracelular. (Registros originales de Coombs, Eccles y Fatt, 1955b.)

involucrados en la inhibición serían de la misma naturaleza que los descritos en la sección anterior: un aumento de la permeabilidad iónica generado por la acción de un transmisor químico inhibitorio. Los cambios producidos en estas condiciones serían de magnitud suficiente como para reducir los potenciales sinápticos excitatorios generados en una vecindad inmediata, pero no serían revelados con electrodos localizados en el soma celular. Frank y Fuortes propusieron una explicación alternativa a la de la inhibición dendrítica remota: la inhibición presináptica (figura 11F). En este caso la inhibición resultaría de una reducción en la cantidad de transmisor químico liberado por las terminales de las fibras Ia.

En 1938, Barron y Matthews demostraron que la activación de nervios sensoriales podría depolarizar las arborizaciones terminales de otros nervios aferentes en la médula espinal, y que esta acción podría estar asociada a un proceso inhibitorio. En la década de los sesentas Eccles y sus colaboradores postularon que la depolarización de las terminales de las fibras aferentes era la causa de la inhibición presináptica. Según estos investigadores, la cantidad de transmisor químico liberado por las terminales presinápticas estaría determinada por la magnitud del potencial de acción conducido hasta estas terminales. La depolarización de las terminales de las fibras aferentes reduciría la magnitud del potencial de acción, lo cual, a su vez, disminuiría la cantidad de transmisor químico liberado por dichas terminales.

Esta depolarización ha sido demostrada directamente, al registrarse con un microelectrodo colocado dentro de las porciones relativamente gruesas de estas fibras (figuras 12A, 12B y 12C). Una forma alternativa para demostrar la depolarización de los aferentes primarios es medir los cambios de excitabilidad de las terminales aferentes producidos por la estimulación de otras fibras aferentes (figura 12D). La excitabilidad de las arborizaciones terminales aumenta con un curso temporal semejante al de la depolarización registrada directamente. Eccles y sus colaboradores propusieron en 1962 que la depolarización de las terminales aferentes resultaría de la activación de interneuronas que hacen sinapsis con las terminales de las fibras aferentes (sinapsis axo-axónicas). (Véase figura 5C.) Estas interneuronas liberarían un transmisor químico, el ácido gama-amino butírico (GABA), que depolarizaría las terminales de las fibras aferentes.

La información disponible en la actualidad no permite decidir si la reducción en la liberación del transmisor durante la depolarización presináptica se debe a una disminución de la magnitud del potencial de acción o, alternativamente, a un bloqueo de la conducción del potencial de acción en las arborizaciones terminales. Como quiera que sea, está claramente establecido que la depolarización presináptica reduce los potenciales postsinápticos excitatorios. Asimismo, aunque parece bastante probable que el GABA sea el agente causal de esta depolarización, existe otra explicación posible: como consecuencia de la

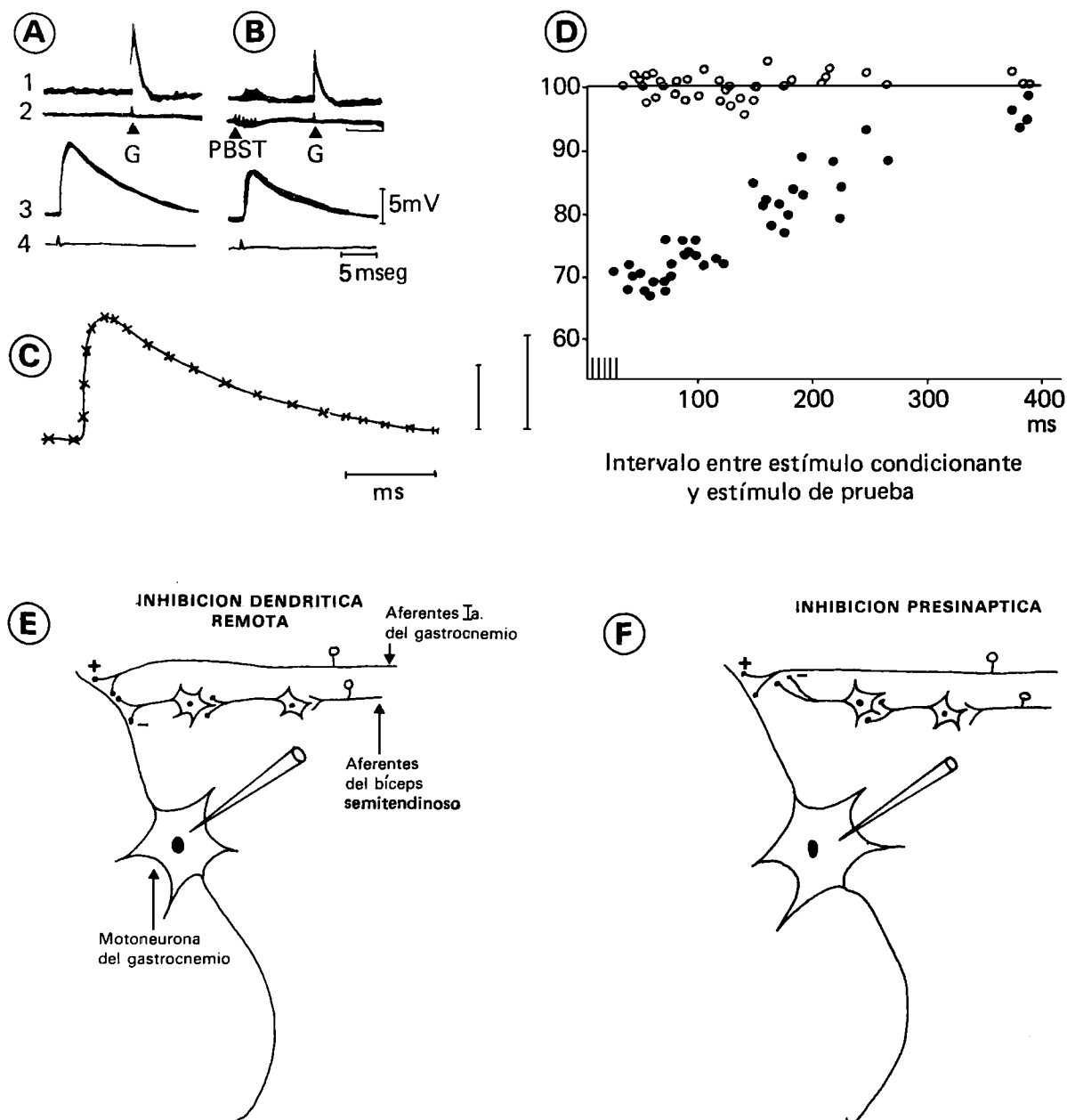
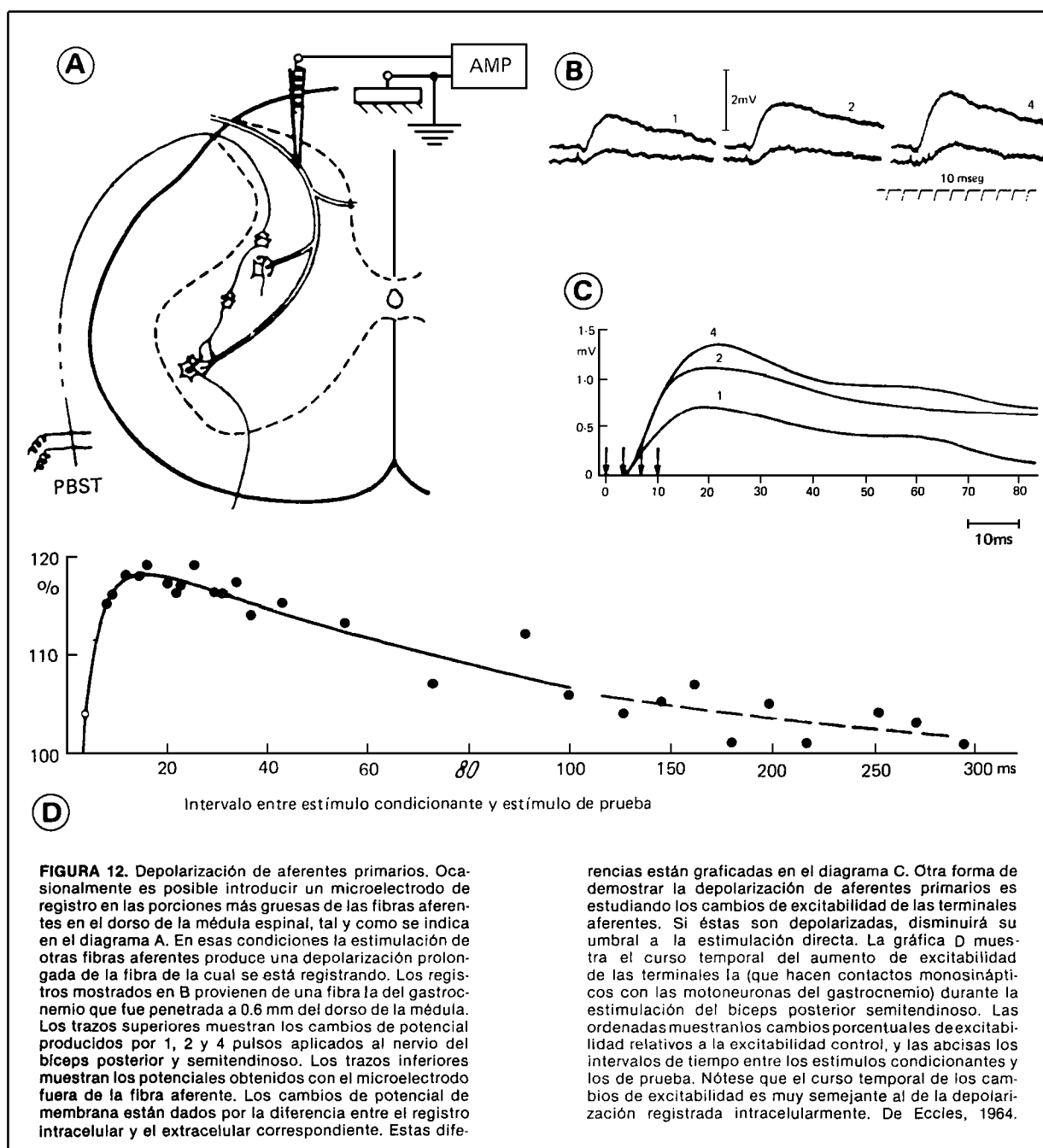


FIGURA 11. Depresión de los potenciales sinápticos excitatorios Ia durante inhibición presináptica. En los diagramas A y B los trazos 1 y 3 muestran registros intracelulares del potencial monosináptico excitatorio generado en una motoneurona por estimulación eléctrica de las fibras Ia del gastrocnemio. Los trazos 2 y 4 muestran registros hechos del dorso de la médula. Los trazos 3 y 4 están hechos con base temporal rápida. En B se muestra la depresión del potencial postsináptico excitatorio la producida por la estimulación del nervio aferente del bíceps posterior y semitendinoso (PBST). Nótese la salva aferente en el trazo superior. En el diagrama C aparece el dibujo de los potenciales sinápticos excitatorios ilustrados en A y B, en el que se muestran los cursos temporales idénticos de las respuestas control (trazo continuo) y condicionada (cruces), después del escalamiento apropiado en el eje vertical. La gráfica D muestra el curso temporal de la depresión de los potenciales sinápticos excitatorios (○) al

ser precedidos a intervalos variables por una salva condicionante al PBST. La resistencia eléctrica de la membrana de la motoneurona fue determinada inyectando pulsos de corriente constante a través del microelectrodo intracelular y registrando los cambios de voltaje correspondientes (○), que no se vieron alterados durante la estimulación de las fibras del PBST. Este resultado sugiere que la depresión del potencial sináptico excitatorio no está asociada a cambios de resistencia de la membrana somática y dendrítica próxima. (Registros de Eide y colaboradores, 1968.) Los diagramas E y F muestran las hipótesis propuestas para explicar la reducción de los potenciales sinápticos excitatorios. En el diagrama E, por inhibición dendrítica remota. En el diagrama F, por inhibición presináptica. En este caso se postula que la interneurona D reduce la cantidad de transmisor liberado al estimular las vías Ia. En los diagramas E y F, los signos (+) indican sinapsis excitatorias y los (-) sinapsis inhibitorias.



activación masiva de fibras aferentes y células de segundo orden, se acumularía ión potasio en el medio extracelular. Este aumento en la concentración de ión potasio depolarizaría a las arborizaciones terminales de las fibras aferentes.

La modulación presináptica: un mecanismo para el control selectivo del flujo de información

En las secciones anteriores hemos descrito la inhibición presináptica y la postsináptica. Me gustaría ahora discutir algunas diferencias adicionales entre estos dos

tipos de inhibición, tanto desde el punto de vista experimental, como desde el punto de vista conceptual.

Una de las primeras diferencias entre la inhibición pre y postsináptica es que esta última surge de un aumento de permeabilidad iónica en la membrana de la motoneurona, generalmente cerca del soma celular. Como consecuencia, las respuestas de la motoneurona a *cualquier* señal excitatoria serían inhibidas, independientemente de que las señales excitatorias provengan de aferentes o de interneuronas (figura 13A). En cambio, con la inhibición presináptica es posible, al menos en principio, reducir las respuestas excitatorias producidas por la activación de unas vías, sin afectar las respuestas producidas por la activa-

ción de otras vías (figura 13B). En pocas palabras, la inhibición presináptica puede constituir un mecanismo de *control selectivo del tráfico de impulsos*.

Esta hipótesis ha sido demostrada experimentalmente en nuestro laboratorio. Los estímulos condicionantes que reducen los potenciales excitatorios postsinápticos producidos por las fibras Ia (figura 13C), no tienen efecto sobre los potenciales excitatorios postsinápticos, también monosinápticos, producidos en las mismas motoneuronas por la activación de otra vía (tracto vestibulo-espinal en este caso) (figura 13D).

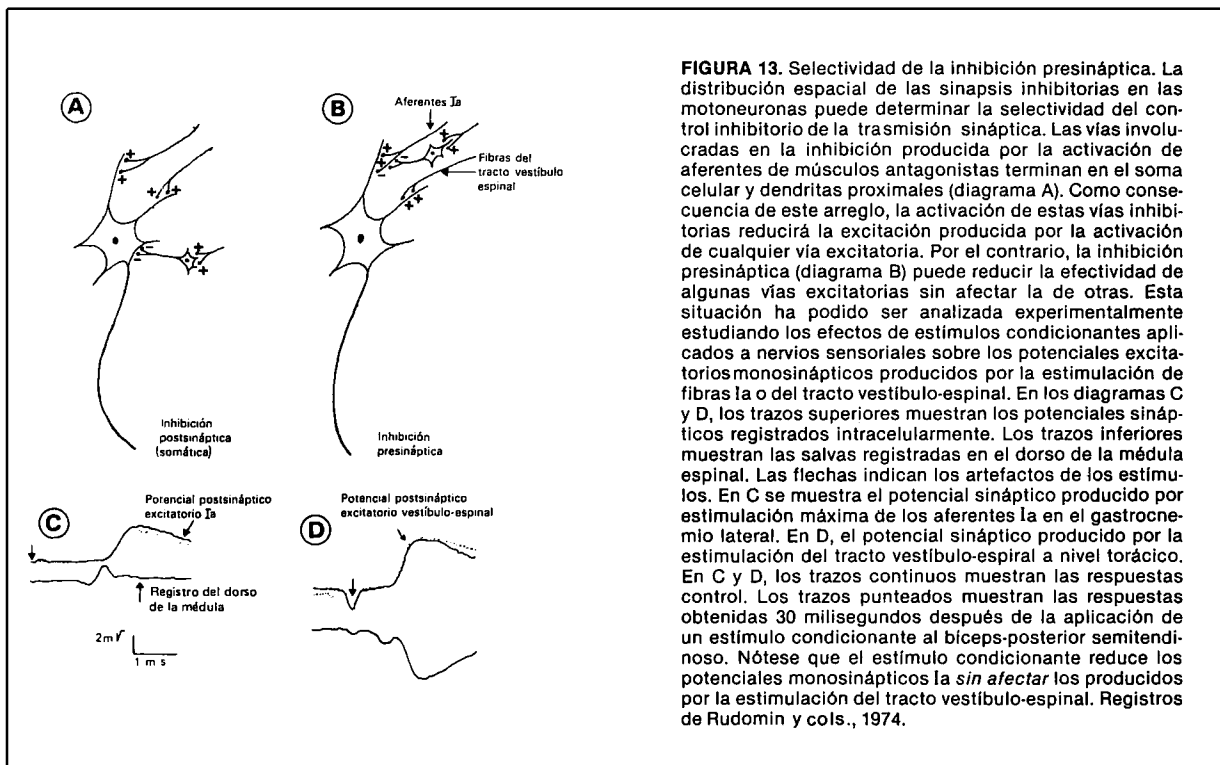
Pero ésta no es la única diferencia entre la inhibición presináptica y la postsináptica. En 1967 discutía yo estos problemas con Harold Dutton. La pregunta que nos hacíamos era de índole bastante más general. Como observadores externos nosotros podemos saber si la activación de tal o cual vía aferente produce inhibición pre o postsináptica. Pero ¿lo sabe el propio sistema?

En otras palabras, supongamos que activamos los aferentes Ia del gastrocnemio y registramos el reflejo monosináptico en las raíces ventrales correspondientes (figura 14A). Este reflejo puede ser inhibido por la estimulación de vías aferentes que producen inhibición pre o postsináptica.

La pregunta es, entonces, si los reflejos monosinápticos obtenidos durante la acción de la inhibición postsináptica tienen las mismas características que los reflejos obtenidos durante la inhibición presináptica. Ahora bien, los reflejos monosinápticos registrados en las raíces ventrales representan la suma de las respuestas monosinápticas de motoneuronas individuales, es decir, son una *respuesta de población*. Si activamos las fibras Ia con un estímulo constante veremos que el reflejo monosináptico producido no es constante; su amplitud fluctúa (figura 14B). O sea que, a pesar de proporcionar al sistema una

señal de entrada constante, la señal (respuesta) a la salida no es constante. El número de motoneuronas que son activadas por estímulos sucesivos varía considerablemente. Antes de nuestro trabajo, estas fluctuaciones habían sido consideradas simplemente como "ruido" en el sistema, resultante de la variabilidad intrínseca de las motoneuronas. Tampoco se había pensado que estas fluctuaciones pudieran ser controladas por el propio sistema nervioso. Dutton y yo consideramos que esto no tenía por qué ser así. De hecho, desde un punto de vista estadístico, las respuestas de una población (respuestas monosinápticas de motoneuronas en este caso) pueden ser definidas por sus momentos estadísticos. El primer momento sería el promedio; el segundo, la variancia. La variancia es la desviación estándar al cuadrado, y es una medida de la variabilidad del sistema estocástico. Con esta idea en mente, analizamos los efectos de estímulos aferentes (que producían inhibición pre o postsináptica) tanto sobre el promedio como sobre la variancia de los reflejos monosinápticos. Los reflejos obtenidos durante la inhibición presináptica fueron notoriamente más estables (de menor variabilidad) que los obtenidos durante la inhibición postsináptica (figuras 14C y 14E).

Las implicaciones de este hallazgo son muy interesantes. En primer lugar, la existencia de fluctuaciones que pueden ser afectadas por estímulos adecuados nos obliga a no considerar más al sistema formado por las fibras Ia y las motoneuronas como un sistema determinístico, sino como un sistema probabilístico. En otras palabras, ya no podemos pensar en que una determinada entrada pueda producir una determinada salida. Tenemos que pensar en las *probabilidades* de que una determinada entrada produzca una determinada salida. Desde este punto de vista, como consecuencia de la reducción de la variabilidad del reflejo monosináptico, dichas probabilidades es-



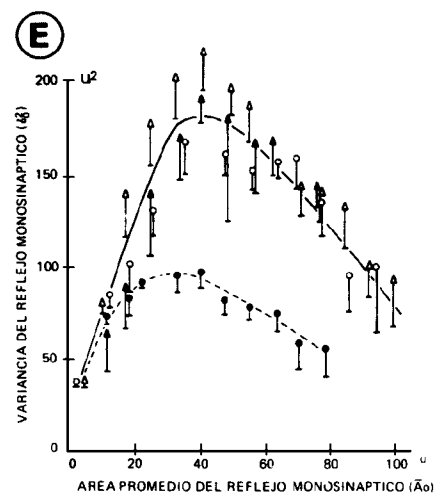
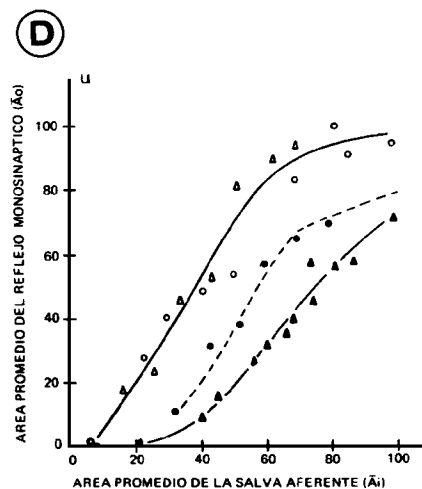
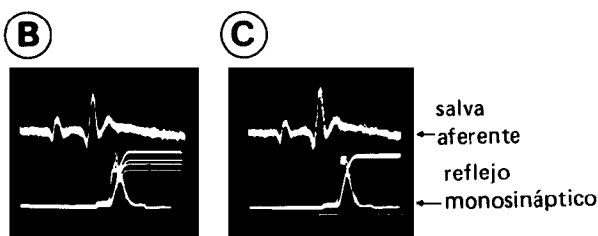
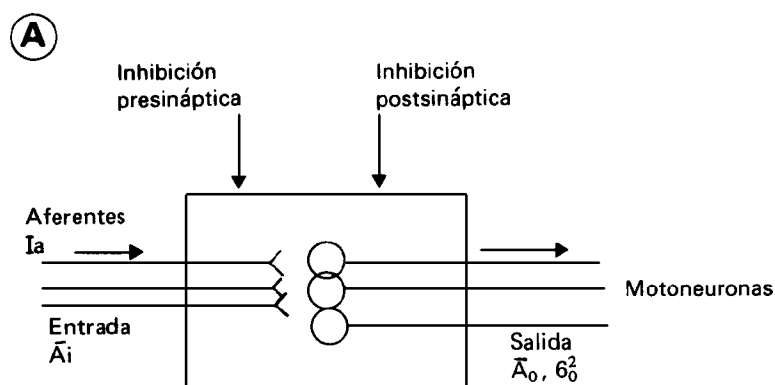


FIGURA 14. Efectos de la inhibición presináptica sobre las fluctuaciones del reflejo monosináptico. El diagrama A muestra el sistema formado por las fibras Ia y las motoneuronas consideradas como caja negra. El sistema es definido por sus relaciones entrada-salida, las cuales pueden ser afectadas por entradas adicionales (marcadas como inhibición presináptica o postsináptica). En A y B los trazos superiores muestran el potencial registrado a la entrada de la médula espinal, y los trazos inferiores, los reflejos monosinápticos producidos por dos estímulos aplicados a los aferentes del gastrocnemio, y sus áreas respectivas. Como se muestra en B, una entrada constante al sistema produce una salida (reflejos monosinápticos) que fluctúa considerablemente. En C se muestran los mismos reflejos monosinápticos, pero precedidos 30 milisegundos antes, de estímulos condicionantes al peroneo común (3 choques a 300/seg.). La depresión del reflejo monosináptico resultante de la inhibición presináptica fue compensada aumentando ligeramente la intensidad del segundo de los dos estímulos aplicados al gastrocnemio. *Nótese la disminución de las fluctuaciones del reflejo monosináptico* (de Rudomin y Dutton, 1967). Las gráficas D y E ilustran un análisis más completo del comportamiento del reflejo monosináptico durante inhibición pre y postsináptica. El experimento se realizó como sigue: para un estímulo de intensidad fija se determinó el área promedio de la salva aferente registrada a la entrada de la médula espinal ($\bar{A}_i$), el área promedio del reflejo monosináptico resultante ($\bar{A}_o$) y su varianza (s^2), en tres condiciones experimentales: a) en condiciones control (símbolos claros); b) durante inhibición postsináptica (triángulos negros) y, c) durante inhibición presináptica (círculos negros). La inhibición postsináptica fue producida por la estimulación del *plantaris-flexor digitorum hallucis longus* 2 milisegundos antes del estímulo de prueba (a los aferentes Ia del gastrocnemio). La inhibición presináptica fue producida por la aplicación de tres estímulos a 300/seg., los aferentes del peroneo común, 30 milisegundos antes del estímulo de prueba. En las gráficas D y E cada punto fue obtenido de series con 300-500 respuestas producidas a una frecuencia de estimulación de 0.8/segundo. Las barras en el diagrama E muestran la desviación estándar de los datos obtenidos con la computadora analógica. La gráfica D muestra que el promedio del reflejo monosináptico puede ser reducido tanto por la inhibición presináptica como por la postsináptica. Como resultado de la inhibición, las curvas se desplazan hacia la derecha en relación a la curva control, como es de esperarse de un proceso inhibitorio. La misma entrada produce una salida menor. Desde este punto de vista ambos tipos de inhibición serían equivalentes. La magnitud de la inhibición podría ajustarse cambiando la intensidad del estímulo condicionante. Sin embargo, como lo muestra la gráfica E, la acción de estos dos tipos de inhibición no es equivalente por lo que respecta a las fluctuaciones de los reflejos. La relación varianza-promedio del reflejo monosináptico es de tipo parabólico. Esta relación no se ve afectada durante la inhibición postsináptica (triángulos negros). En cambio, durante la inhibición presináptica (círculos negros) las fluctuaciones de los reflejos son menores en todo el rango explorado.

tarán *aumentadas* durante la estimulación de las vías que producen inhibición presináptica.

Con el curso de los años, esta observación inicial ha generado varias líneas de investigación. Una de ellas está relacionada con el *mecanismo* de reducción de las fluctuaciones de los reflejos monosinápticos. La otra con el *significado* funcional de esta reducción de fluctuaciones.

Desde un punto de vista estadístico, las fluctuaciones de las respuestas de una población pueden dividirse en dos grandes categorías: aquellas debidas a la variabilidad intrínseca de cada elemento de la población y que, por definición, no son compartidas por ningún otro miembro de la población (que denominaremos fluctuaciones independientes), y aquellas fluctuaciones que son *compartidas* por más de un elemento de la población (que denominaremos fluctuaciones correlacionadas). Como ejemplo de fluctuaciones independientes en la vía formada por las fibras Ia y las motoneuronas, tendríamos las fluctuaciones del potencial de membrana de cada motoneurona debidas a sus propias características de permeabilidad iónica. Las variaciones rítmicas en la temperatura de la médula espinal, o en el aporte de oxígeno, podrían alterar el potencial de membrana de muchas motoneuronas a la vez, por lo que estas fluctuaciones serían de tipo correlacionado.

En estudios ulteriores hemos podido demostrar, tanto desde el punto de vista teórico como del experimental, que la reducción de la variabilidad de los reflejos monosinápticos se debe precisamente a una reducción de los *componentes correlacionados*.

Este hallazgo tiene implicaciones muy importantes. En primer lugar, para explicar las fluctuaciones correlacionadas de los reflejos monosinápticos es necesario postular que esta influencia correlacionada es introducida por un agente externo al sistema de fibras Ia-motoneuronas. Nuestras investigaciones sugieren que las fluctuaciones correlacionadas son consecuencia de la actividad de un grupo de interneuronas que hacen contacto sináptico con un número apreciable de terminales Ia (figura 15A). De hecho, este sistema de interneuronas sería el que forma parte de la vía que produce inhibición presináptica de las terminales Ia (figura 15B). La actividad intermitente de este sistema de interneuronas produciría variaciones sincronizadas en el potencial de membrana de muchas terminales Ia. A su vez, esto determinaría fluctuaciones sincronizadas en la cantidad de transmisor liberado por estas terminales, y en las respuestas de las motoneuronas correspondientes. Cualquier maniobra que inhiba o desincronice la actividad de las interneuronas que median la inhibición presináptica las excluirá como fuentes de variabilidad y disminuirá las fluctuaciones de los reflejos monosinápticos. Esto es lo que probablemente sucede cuando activamos las vías que producen inhibición presináptica.

La introducción de fluctuaciones correlacionadas a nivel presináptico en la vía fibras Ia-motoneuronas, constituye por sí misma un mecanismo que puede controlar la información transmitida por el sistema, como hemos podido demostrar en estudios subsecuentes hechos en colaboración con José Madrid y Robert Burke. Para ello registramos simultáneamente las respuestas monosinápticas individuales de una o dos motoneuronas y las de toda la población (reflejos monosinápticos). Este diseño experimental nos permitió medir la correlación entre las respuestas monosinápticas de una motoneurona y las de la población a la que pertenece. Nuestro primer hallazgo fue que esta correlación no es una constante. Varía continuamente y es posible disminuirla por estímulos a vías sensoriales. En otras palabras, el sistema nervioso puede

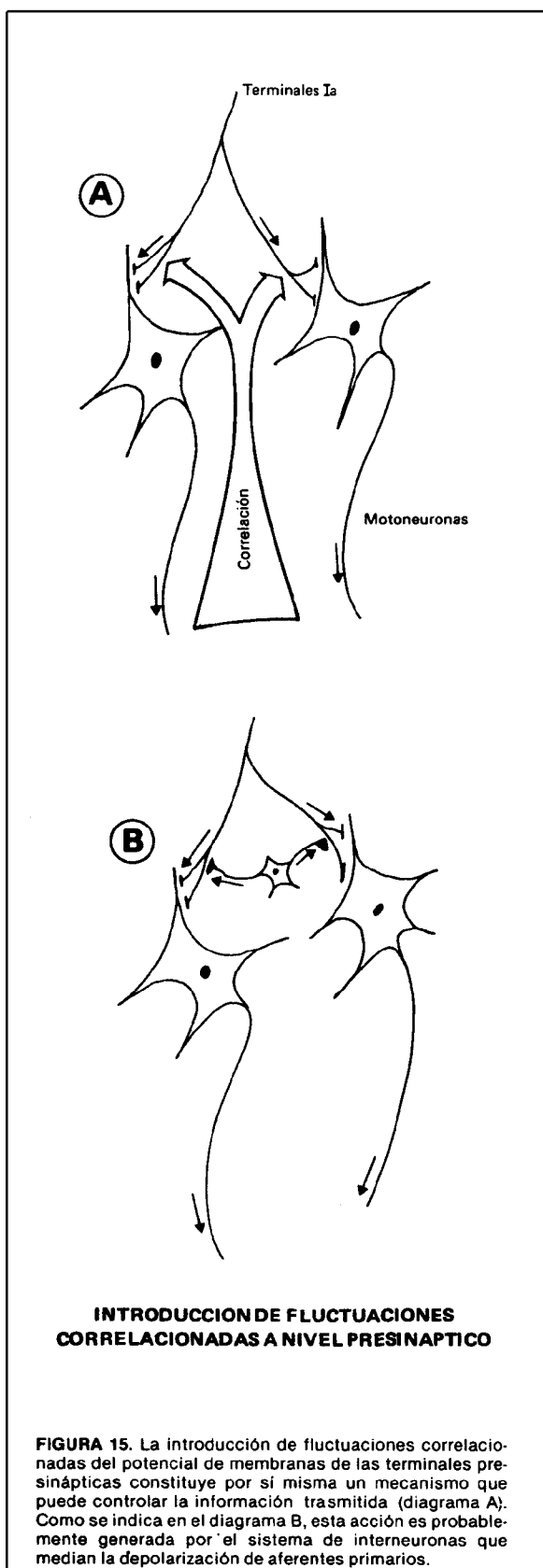
controlar la relación entre la respuesta de elementos individuales y la población a la que pertenecen. En un momento dado todos los individuos de la población pueden comportarse como uno solo. Pero también pueden comportarse como individuos parcialmente independientes. Lo que cambia es el grado de orden (o de desorden) existente entre los individuos que forman parte del conjunto. Si hablamos del grado de orden, nos estamos refiriendo al contenido de información en el conjunto (entropía negativa). Es probable que este último concepto tenga más sentido para el sistema que estamos analizando. La teoría predice que la información transmitida por un conjunto de canales independientes será igual a la suma de la información transmitida por cada uno de los canales (figura 16A). La información común (correlacionada) constituye la redundancia en el sistema. Resulta entonces que el sistema nervioso es capaz de reducir las fluctuaciones correlacionadas aumentando así la información transmitida a través de la vía fibras Ia-motoneuronas.

Otra de las preguntas importantes por resolver era si el mecanismo de correlación presináptica que hemos descrito en los párrafos anteriores actúa sobre todas las terminales que hacen contacto monosináptico con las motoneuronas, o si afecta a unas vías pero a otras no. Como habíamos mencionado anteriormente (figura 13), los potenciales monosinápticos producidos por la estimulación de las fibras Ia pueden ser reducidos por estimulación aferente sin que se afecten los potenciales monosinápticos producidos al estimular el tracto vestibulo-espinal. De hecho, esta acción diferencial ha sido considerada como una demostración del origen presináptico de la depresión de los potenciales excitatorios Ia. Utilizando el mismo paradigma experimental también hemos podido demostrar que las fluctuaciones de los potenciales postsinápticos excitatorios Ia son reducidas, sin que se alteren las fluctuaciones de los potenciales postsinápticos vestibulo-espinales. La implicación de estas observaciones es clara: la naturaleza de la información transmitida por el conjunto de motoneuronas dependerá principalmente de la vía utilizada para activar dichas motoneuronas. Si éstas son activadas vía las fibras Ia, sus respuestas estarán altamente correlacionadas, y la redundancia en la información transmitida será elevada. Si las motoneuronas son activadas vía el tracto vestibulo-espinal, las respuestas estarán menos correlacionadas y su contenido de información será diferente. En pocas palabras, la posibilidad de introducir fluctuaciones correlacionadas en grupos específicos de terminales presinápticas, permite al sistema nervioso controlar selectivamente el flujo de información que es transmitido por conjuntos neuronales.

Otras consideraciones acerca del significado funcional de la modulación presináptica de la transmisión de información

Uno de los propósitos de los sistemas reflejos es preservar la integridad física del organismo. La aplicación de estímulos nociceptivos (que llegan a destruir tejidos) produce reflejos flexores y reacciones de escape tendientes a evitar el estímulo nocivo. En los vertebrados superiores, entre ellos el hombre, la aplicación de estímulos nociceptivos va acompañada de una sensación específica, no placentera, a la que denominamos dolor.

En situaciones patológicas, los estímulos inocuos también pueden producir sensaciones dolorosas. Más aún, existen ciertas condiciones que pueden llevar a una situación de dolor crónico intolerable.



Los mecanismos involucrados en la generación de sensaciones dolorosas son poco conocidos, y no cabe duda que de su entendimiento podrán surgir formas más eficientes para controlarlo.

En la actualidad existen varias teorías que tratan de explicar la percepción del dolor. Unas teorías postulan la existencia de vías específicas relacionadas con la sensación dolorosa. Otras relacionan esta sensación con cambios en los patrones de activación de las señales aferentes. Entre estas últimas destaca la teoría de Melzack y Wall (1965), en la cual los mecanismos de modulación presináptica desempeñan un papel determinante en la percepción de las señales dolorosas. Según estos investigadores (figura 17A), los aferentes cutáneos que transmiten información táctil (fibras gruesas) inhiben presinápticamente la información transmitida por otras fibras aferentes a través de las células de la sustancia gelatinosa (SG en la figura 17A). En condiciones normales estos receptores estarían continuamente activos, lo que produciría un nivel tónico de inhibición presináptica que actuaría como un factor limitante de la información transmitida a las células de segundo orden en la médula espinal. La aplicación de estímulos dolorosos activaría aferentes finos (mielínicos finos y amielínicos) que tendrían una acción inhibitoria sobre los mecanismos que producen inhibición presináptica (figura 17A). Como consecuencia de la desinhibición producida (facilitación presináptica) la actividad en las células de segundo orden (células T en la figura 17A) aumentaría considerablemente, efecto que sería interpretado centralmente como dolor.

Para apoyar su teoría, Melzack y Wall se basaron en una observación clínica conocida: la activación de receptores cutáneos táctiles, en áreas vecinas a tejidos lesionados, disminuye la sensación de dolor. Este efecto sería debido a un aumento de la inhibición presináptica, producido por la activación de aferentes táctiles, que compensaría el efecto producido por los receptores dolorosos. La hipótesis de Melzack y Wall ha sido cuestionada por varios investigadores, entre ellos nosotros.

En una serie de estudios hechos en 1969 en colaboración con Burke, Vyklicky y Zajac, analizamos los efectos de pulsos dolorosos de calor radiante sobre los mecanismos de modulación presináptica en la médula espinal. Los estímulos dolorosos produjeron depolarización de aferentes cutáneos y no hiperpolarización (figuras 17B y 17D), como sería de esperarse en el caso de que los postulados de Melzack y Wall fuesen correctos. Como una hipótesis alternativa a la de Melzack y Wall, es posible, al menos en principio, que la introducción de ruido correlacionado a través de los aferentes cutáneos táctiles pueda cancelar la información dolorosa. En la actualidad estamos realizando estudios experimentales para verificar esta hipótesis. En este contexto es interesante mencionar que en un estudio reciente se postula la importancia de la inhibición presináptica en la analgesia producida por la acupuntura. Ya en el terreno de las especulaciones, no resulta demasiado aventurado pensar que algunos de los efectos obtenidos por esta maniobra deriven de la introducción del ruido correlacionado en vías sensoriales específicas.

El concepto de control de la información transmitida por conjuntos neuronales, a través de fluctuaciones correlacionadas, es lo suficientemente general como para aplicarlo a otros sistemas. Por su novedad conceptual ha permitido abordar problemas que, con los criterios clásicos,

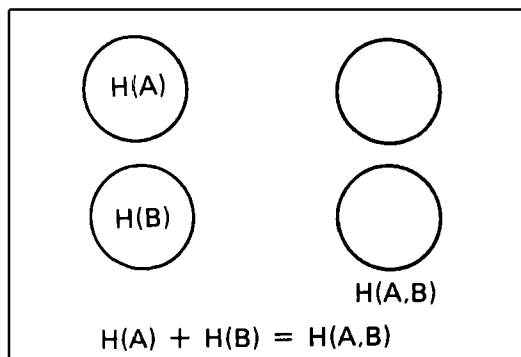
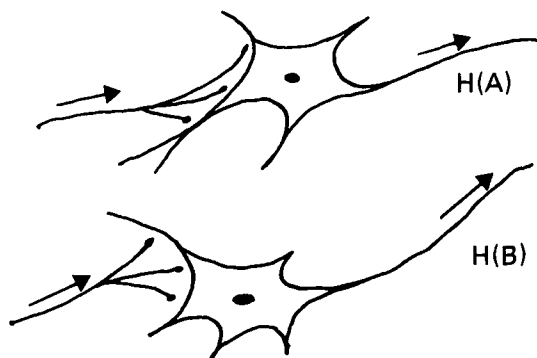
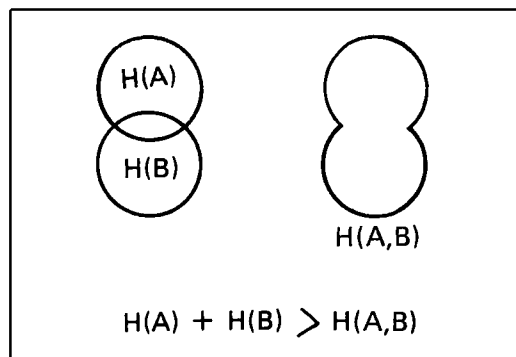
(A)**INFORMACION TRASMITIDA POR
CANALES INDEPENDIENTES**

FIGURA 16. La información transmitida por un conjunto de canales independientes $H(A, B)$ es igual a la suma de la información transmitida por cada uno de los canales por separado $H(A) + H(B)$ tal y como se indica en el diagrama A. En cambio, la información transmitida por canales

(B)**INFORMACION TRASMITIDA POR
CANALES PARCIALMENTE
CORRELACIONADOS**

parcialmente correlacionados es menor que la suma de la información transmitida en cada canal por separado, como se indica en B. La información compartida está indicada por la intersección de $H(A)$ y $H(B)$, y constituye la redundancia en el sistema.

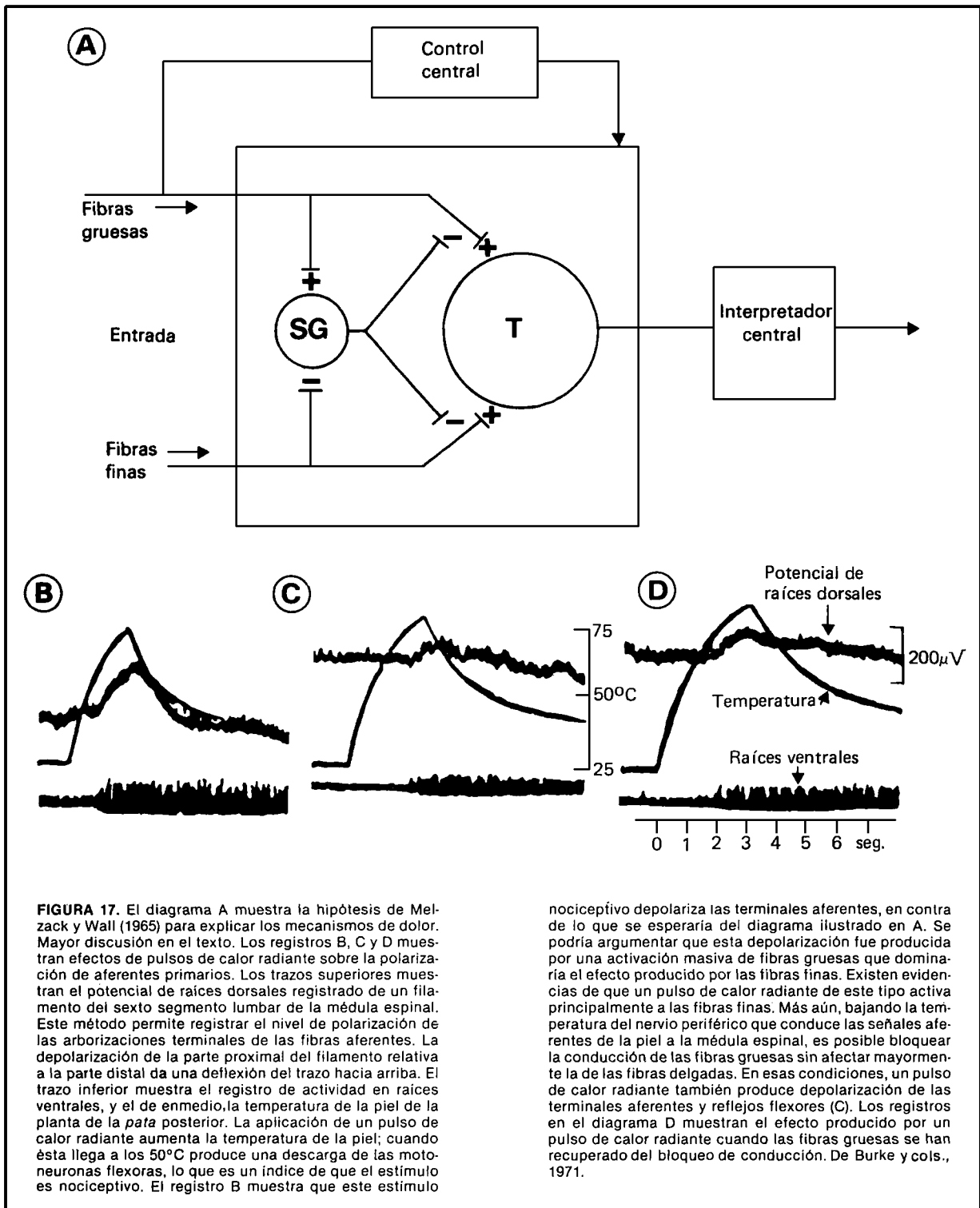
no habían sido resueltos. Uno de ellos ha sido estudiado por nuestro grupo, en colaboración con Gideon Inbar.

Es bien sabido que la sensibilidad de los husos musculares a estímulos mecánicos es controlada por el sistema eferente gama. El consenso general es que, si bien es cierto que el sistema gama aumenta la sensibilidad de los husos musculares, también introduce ruido en el sistema, lo que disminuye la fidelidad con la que las fibras Ia transmiten información acerca de los cambios de longitud del músculo. Esta concepción de la función del sistema gama proviene del análisis de las respuestas de elementos individuales. Nosotros decidimos abordar el problema desde otro punto de vista: consideramos que el sistema tiene propiedades emergentes resultantes del hecho de que las motoneuronas gama inervan más de un huso muscular. Es decir, los cambios en la actividad del sistema gama pueden, en principio, *modificar la correlación* en la actividad

del conjunto formado por las fibras Ia, y con ello la información transmitida.

Los resultados obtenidos en nuestras investigaciones apoyan esta hipótesis. De hecho, el sistema gama *decorrelaciona* la actividad de los husos musculares, y al hacerlo *aumenta la fidelidad* de la información transmitida por el conjunto.

Creo que no es necesario insistir más en la importancia del concepto de control por correlación. Lo interesante son las posibilidades que nos abre para el futuro, y el tipo de investigaciones que resultarán de la aplicación de este concepto. Un problema que viene a la mente es la relación de estos conceptos con los procesos de atención. El sistema nervioso podría introducir fluctuaciones correlacionadas en unas vías, pero no en otras, lo que produciría un control selectivo del flujo de información.



Algunas especulaciones acerca de la existencia de propiedades emergentes en el sistema nervioso

Desde la primaria nos han enseñado que dos más dos son cuatro. La suposición implícita es que el todo es igual

a la suma de sus partes. De hecho, así es en el mundo de los sistemas lineales, pero no tiene por qué serlo para el sistema nervioso.

En las secciones anteriores hemos visto ya algunos ejemplos de suma no lineal en la información transmitida por el sistema. En este caso la no linealidad resulta de la existencia de fluctuaciones correlacionadas impuestas

sobre las terminales de las fibras aferentes la. De hecho, lo que están haciendo estas fluctuaciones correlacionadas es cambiar las relaciones entre los individuos que forman la población. Estas relaciones pueden definirse por la entropía del sistema.

A medida que aumenta el número de elementos en un conjunto aumentan también las posibilidades de interacción, y el conjunto adquiere propiedades diferentes a las de los elementos individualmente considerados. Esto es lo que constituyen las propiedades emergentes del sistema nervioso.

La existencia de circuitos neuronales con capacidad de interaccionar y de responder a cambios energéticos del medio externo puede generar las condiciones necesarias para que éstos adquieran otras propiedades emergentes además de las que hemos considerado. Los grupos neuronales pueden adquirir propiedades de activación rítmica, como aquellos involucrados en el control de la respiración y la locomoción. Pueden funcionar como sistemas de control y ser capaces de implementar acciones que tiendan a mantener el *statu quo*, lo que equivale a reducir la entropía del sistema.

En sistemas con posibilidad de memoria, se pueden generar las condiciones que les permitan aprender, efectuar operaciones matemáticas, definir y utilizar conceptos abstractos, tomar decisiones lógicas, reconocer códigos y otros patrones definidos, etcétera. Estas distintas funciones pueden ser almacenadas como engramas estables. Pueden ser *jerarquizadas* e interaccionar unas con otras de acuerdo con las necesidades específicas del sistema, generando así propiedades emergentes de más alto nivel. Una pregunta fundamental es si un sistema que disponga de mecanismos para percibir los cambios del medio que lo rodea, la posibilidad de almacenar la información adquirida, la posibilidad de compararla con eventos anteriores y generar reacciones compensatorias y establecer una relación de continuidad entre el presente y el pasado, e inclusive extrapolar al futuro, puede hacerse *consciente de su propia existencia*.

Yo pienso que ésta es una propiedad emergente más del sistema nervioso, resultado de la existencia de conjuntos neuronales que pueden comunicarse unos con otros. Pienso también que en la escala biológica existen distintos niveles de autoconciencia que dependen precisamente de esa posibilidad de comunicación. Supongo que un hombre nacido en una isla desierta, sin contacto con otros hombres, tendrá un nivel de autoconciencia diferente al mío. Supongo que lo mismo sucede con los niños. Se hacen conscientes de su propia existencia cuando su sistema nervioso ha madurado y adquirido la información suficiente como para desarrollar un sentido de continuidad y de identidad en el tiempo y en el espacio.

Hasta este momento me había limitado en esta discusión a los sistemas nerviosos considerados como

individuos. Pero dado el hecho de que los sistemas nerviosos pueden comunicarse entre sí, la distinción entre las propiedades emergentes generadas por un sistema nervioso individual y por un conjunto de sistemas nerviosos (sociedad) se hace muy difícil. La cultura, los conceptos éticos y morales, entre otros, podrían ser considerados como propiedades emergentes de estos conjuntos. De la misma manera que hablamos de una autoconciencia individual, podríamos pensar en una autoconciencia social y en mecanismos que pueden controlar la entropía del sistema. Algunos de estos mecanismos han surgido en el curso de la evolución histórica de la especie en forma de patrones específicos de organización, con diversos valores evolutivos y adaptativos.

No es mi propósito discutir en detalle este tipo de problemas que son más bien cuestiones de filosofía, sociología y economía. Sólo quiero insistir en que los procesos y mecanismos que gobiernan las relaciones entre neuronas son esencialmente los mismos que gobiernan las relaciones entre grupos neuronales (sistemas) y conjuntos de sistemas (sociedades). No necesitamos postular procesos diferentes para cada nivel de propiedades emergentes. De lo que sí tenemos que estar conscientes es de nuestra falta de conocimiento y de la necesidad de contar con un marco conceptual adecuado para lidiar con sistemas multidimensionales, de los más sencillos a los más complejos.

Hay quienes se muestran pesimistas respecto a nuestra propia capacidad de entender y manejar sistemas hipercomplejos como nuestro propio sistema nervioso, o superhipercomplejos, como la sociedad humana. Pero éste es precisamente el reto que tenemos como especie y, de no aceptarlo cabalmente, nuestras posibilidades de sobrevivencia estarán seriamente limitadas. En lo personal, estoy convencido que del estudio del sistema nervioso, del conocimiento de sus propiedades emergentes y de las reglas que las gobiernan, podrán surgir las posibilidades de conocer lo que somos y por qué somos así. Creo que ello nos ayudará a influir positivamente sobre nuestro propio destino. Obviamente, éste es un proceso a largo plazo, que requiere de un esfuerzo social considerable. La cuestión es si estamos preparados para hacerlo y si queremos hacerlo. Pero aun a corto plazo, el estudio del sistema nervioso puede brindarnos beneficios indiscutibles. Puede ayudarnos a diseñar nuevos métodos para controlar el dolor, a implementar sistemas de prótesis que sustituyan funciones perdidas o deterioradas, como el oído, la visión o el movimiento, o a encontrar formas de acelerar los procesos de regeneración nerviosa en lesiones periféricas. En combinación con la bioquímica y la farmacología, puede permitirnos descubrir sustancias que curen la esquizofrenia, o prevengan la epilepsia, que ayuden a controlar enfermedades mentales o a curar la drogadicción.

REFERENCIAS

ALVAREZ-BUYLLA, R.; RAMÍREZ DE ARELLANO, L.: Local Responses in Pacinian Corpuscles. *Amer. J. Physiol.* 171, 1953, 237-40.

BARRON, D.H.; MATHEWS, B.H.C.: The Interpretation of Potential Changes in the Spinal Cord. *J. Physiol.* 92, Londres, 1938, 276-321.

BURKE, R.E.; RUDOMIN, P.: Spinal Neurons and Synapses. *Handbook of Physiology*. American Physiological Society, Bethesda, 1977, Md. cap. 24, 877-944.

BURKE, R.E.; RUDOMIN, P.; VYKLYCKY, L.; ZAJAC, F.E.: Primary Afferent Depolarization and Flexion Reflexes Produced by Radiant Heat Stimulation of the Skin. *J. Physiol.* 213, Londres, 195-214.

- COOMBS, J.S.; ECCLES, J.C.; FATT, P.: Excitatory Synaptic Action in Motoneurons. *J. Physiol*, 130, Londres, 1955 a, 374-95.
- COOMBS, J.S.; ECCLES, J.C.; FATT, P.: The Inhibitory Suppression of Reflex Discharges from Motoneurons. *J. Physiol*, 130, Londres, 1955 b, 396-413.
- ECCLES, J.C.: *The Physiology of Synapses*. Springer-Verlag, Inc., Berlin, 1964.
- EIDE, E.; JURNA, I.; LUNDBERG, A.: Conductance Measurements During Presynaptic Inhibition. *Structure and Function of Inhibitory Neuronal Mechanisms*, Ed. C. Von Euler, S. Skoglund, U. Soderberg. Pergamon, Londres, 1968, 215-19.
- FRANK, K.; FUORTES, M.G.F.: Presynaptic and Postsynaptic Inhibition of Monosynaptic Reflexes. *Fed. Proc.* 16, 1957, 39-40.
- KATZ, B.: Depolarization of Sensory Terminals and the Initiation of Impulses in the Muscle-spindle. *J. Physiol*, 111, Londres, 1950, 261-87.
- MELZACK, R.; WALL, P.D.: Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*, 150, 1965, 971-79.
- RUDOMIN, P.; DUTTON, H.: Effects of Presynaptic and Postsynaptic Inhibition on the variability of the Monosynaptic Reflex. *Nature*, 216, 1967, 292-93.
- RUDOMIN, P.; DUTTON, H.: Effects of Conditioning Afferent Volleys on Variability of Monosynaptic Responses of Extensor Motoneurons. *J. Neurophysiol*, 32, 1969, 140-57.
- RUDOMIN, P.; MADRID, J.: Changes in Correlation Between Monosynaptic Responses of Single Motoneurons and in Information Transmission Produced by Conditioning Volleys to Cutaneous Nerves. *J. Neurophysiol*, 35, 1972, 44-64.
- RUDOMIN, P.; BURKE, E.R.; NUÑEZ, R.; MADRID, J.; DUTTON, H.: Control by Presynaptic Correlation: A Mechanism Affecting Information Transmission from Ia Fibers to Motoneurons. *J. Neurophysiol*, 38, 1975, 267-84.
- RUDOMIN, P.; NUÑEZ, R.; MADRID, J.: Modulation of Synaptic Effectiveness of Ia and Descending Fibers in the Cat Spinal Cord. *J. Neurophysiol*, 38, 1975, 1181-95.
- WILLIS, W.D.; GROSSMAN, R.G.: *Medical Neurobiology*. C.V. Mosby, Co., 1977.