

Los cuerpos de las neuronas, a menudo, se agrupan en conjuntos. Los axones de las neuronas suelen agruparse juntos en haces. Además, regiones amplias del tejido nervioso se acumulan como sustancia gris o sustancia blanca.

Agrupaciones de los cuerpos de las neuronas

Recuerde que un **ganglio** está constituido por la agrupación de los cuerpos de células neuronales localizada en el SNP. Como ya mencionamos, los ganglios se encuentran íntimamente asociados a los nervios craneales o espinales. Por el contrario, un **núcleo** es un conjunto de cuerpos de células neuronales, localizado en el SNC.

Haces de axones

Recordemos que un nervio es un haz de axones localizado en el SNP. Los nervios craneales conectan el encéfalo con la periferia, mientras que los nervios espinales conectan la médula espinal con la periferia. Un tracto es un haz de axones localizado en el SNC. Los tractos interconectan las neuronas en la médula espinal y el encéfalo.

Sustancia gris y sustancia blanca

En los cortes del cerebro o de la médula espinal recientemente disecados, algunas regiones se ven blancas o brillantes, mientras que otras aparecen grisáceas (Figura 12.9). La **sustancia blanca** está compuesta principalmente por axones mielínicos, y le debe su nombre al color blanquecino de la mielina. La **sustancia gris** del sistema nervioso contiene los cuerpos celulares de las neuronas, dendritas, axones amielínicos, axones terminales y neuroglia. Tiene un tinte grisáceo por los cuerpos de Nissl, que le dan ese color, y porque la mielina es escasa o nula en estas regiones. Tanto la sustancia blanca como la gris contienen vasos sanguíneos. En la médula espinal, la sustancia blanca envuelve un núcleo interno de sustancia gris, que dependiendo de su imaginación, tiene la forma de una mariposa o de la letra H; por su

parte, una delgada capa de sustancia gris cubre la superficie de las porciones más grandes del encéfalo, el cerebro y el cerebelo (Figura 12.9). La disposición de la sustancia gris y la blanca en la médula espinal y en el encéfalo será tratada más extensamente en los Capítulos 13 y 14, respectivamente.

✓ PREGUNTAS DE REVISIÓN

5. Describa las partes de una neurona y la función de cada una.
6. Proporcione varios ejemplos de las clasificaciones estructurales y funcionales de las neuronas.
7. ¿Qué es el neurolema? ¿Cuál es su importancia?
8. En referencia al sistema nervioso, ¿qué es un núcleo?

12.3 SEÑALES ELÉCTRICAS EN LAS NEURONAS

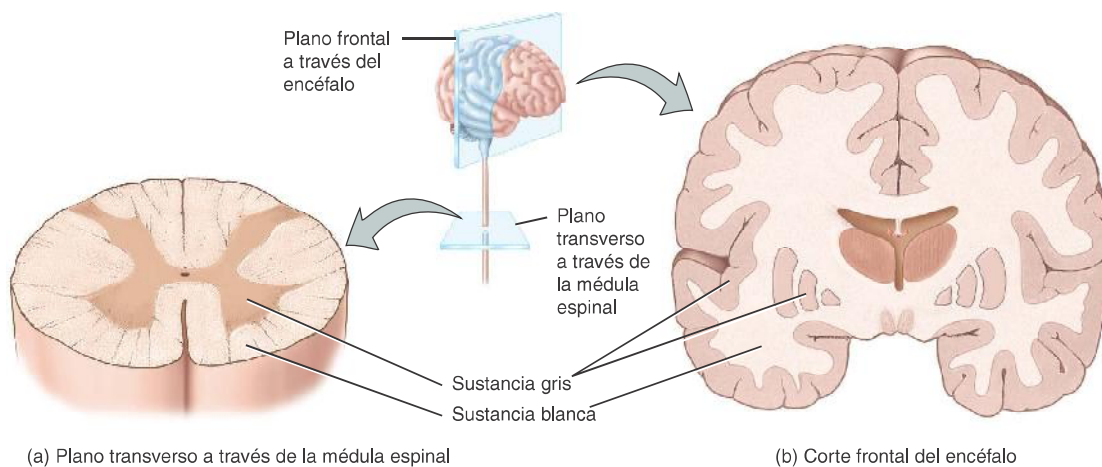
■ OBJETIVOS

- Describir las propiedades celulares que permiten la comunicación entre las neuronas y sus efectores.
- Comparar los tipos básicos de canales iónicos y explicar cómo se relacionan con los potenciales de acción y con los potenciales graduados.
- Describir los factores que mantienen el potencial de membrana de reposo.
- Enumerar secuencia de procesos que conducen a la generación de un potencial de acción.

Como las fibras musculares, las neuronas son eléctricamente excitables. Se comunican entre sí mediante dos tipos de señales eléctricas:

Figura 12.9 Distribución de las sustancias gris y blanca en la médula espinal y en el encéfalo.

La sustancia blanca está constituida principalmente por axones mielínicos provenientes de muchas neuronas. La sustancia gris se halla formada por cuerpos celulares, dendritas, terminales axónicos, axones amielínicos y neuroglia.



¿Qué sustancia es responsable del aspecto de la sustancia blanca?



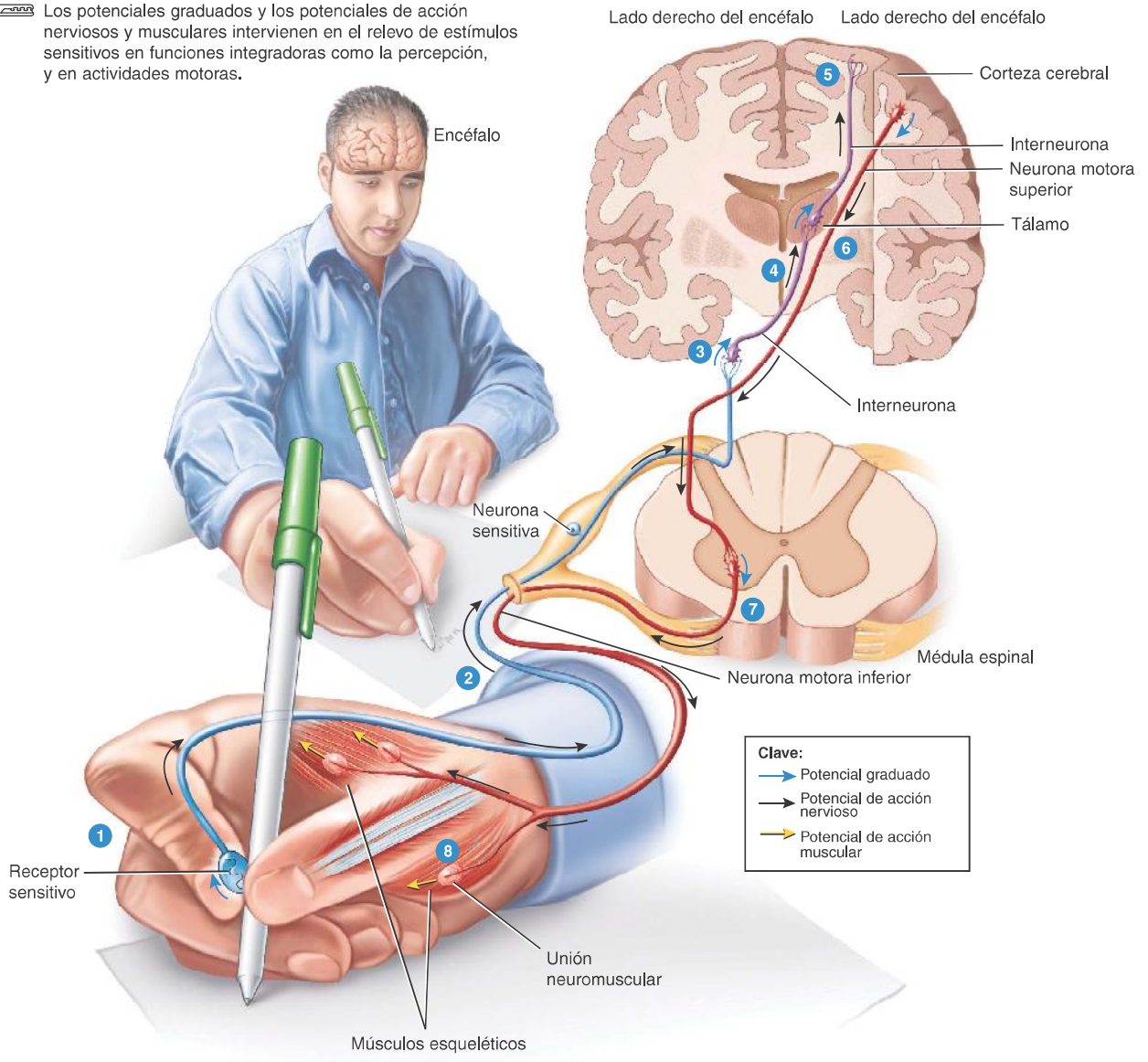
(1) Los **potenciales graduados** (descritos más adelante) se utilizan sólo para las comunicaciones a corta distancia. (2) Los **potenciales de acción** (también descritos más adelante) permiten la comunicación con lugares cercanos y lejanos, dentro del cuerpo. Recuerde que un potencial de acción en una fibra muscular se denomina **potencial de acción muscular**. Cuando se produce un potencial de acción en una neurona (célula nerviosa), recibe el nombre de **potencial de acción nervioso (impulso nervioso)**. Para comprender las funciones de los potenciales graduados y de los potenciales de acción, considere cómo

hace su sistema nervioso para lograr que usted perciba la superficie lisa de un bolígrafo que levantó de una mesa (Figura 12.10):

- 1 Mientras usted toca el bolígrafo, se desarrolla un potencial graduado en los receptores sensitivos de la piel de sus dedos.
- 2 El potencial graduado estimula el axón de la neurona sensitiva para que inicie un potencial de acción nervioso, que se dirige a lo largo del axón hacia el SNC y, por último, causa la liberación de neurotransmisores en la sinapsis con una interneurona.

Figura 12.10 Generalidades de las funciones del sistema nervioso.

Los potenciales graduados y los potenciales de acción nerviosos y musculares intervienen en el relevo de estímulos sensitivos en funciones integradoras como la percepción, y en actividades motoras.



¿En qué región del cerebro se produce principalmente la percepción?

- 3 El neurotransmisor estimula la interneurona para que inicie un potencial graduado en sus dendritas y en su cuerpo celular.
- 4 En respuesta a este potencial graduado, el axón de la interneurona produce un potencial de acción nervioso. Éste se desplaza a lo largo del axón, y de ello resulta la liberación de neurotransmisores en la próxima sinapsis con otra interneurona.
- 5 Este proceso de liberación de neurotransmisores en la sinapsis, seguido de la formación de un potencial graduado y luego de un potencial de acción nervioso ocurre una y otra vez a medida que se activan interneuronas localizadas en sectores superiores del encéfalo (como el tálamo y la corteza cerebral). La percepción se produce una vez que se activan las interneuronas de la zona más externa del cerebro, la **corteza cerebral**, y usted puede sentir la superficie lisa de un bolígrafo sostenido entre sus dedos. Como se verá en el Capítulo 14, la percepción, la noción consciente de una sensación, es fundamentalmente una función de la corteza cerebral.

Suponga que usted quiere utilizar ese bolígrafo para escribir una carta. El sistema nervioso respondería de la siguiente manera (Figura 12.10):

- 6 Un estímulo en el cerebro produce un potencial graduado en las dendritas y en el cuerpo celular de una **neurona motora superior**, un tipo de neurona motora que hace sinapsis con una neurona motora inferior situada más abajo en el SNC, y de esta forma provoca la contracción de un músculo esquelético. Este potencial graduado genera luego la producción de un potencial de acción nervioso en el axón de la neurona motora superior, seguido de la liberación de neurotransmisores.
- 7 El neurotransmisor origina un potencial graduado en una **neurona motora inferior**, un tipo de neurona motora que inerva directamente las fibras musculares esqueléticas. El potencial graduado desencadena un potencial de acción nervioso y luego la liberación de neurotransmisores en la unión neuromuscular que se forma con las fibras musculares esqueléticas que controlan el movimiento de los dedos.
- 8 El neurotransmisor estimula la formación de un potencial de acción muscular en estas fibras musculares, que provocan la contracción de las fibras musculares de los dedos; esto le permite a usted escribir con el bolígrafo.

La generación de potenciales graduados y de potenciales de acción depende de dos características fundamentales de la membrana plasmática de las células excitables: la existencia de un potencial de membrana de reposo y la presencia de tipos específicos de canales iónicos. Como ocurre en todas las otras células del cuerpo, la membrana plasmática de las células excitables presenta un **potencial de membrana**, una diferencia de potencial eléctrico (voltaje) a través de esa membrana. En las células excitables, este voltaje se denomina **potencial de membrana de reposo**. El potencial de membrana es similar al voltaje que se almacena en un acumulador. Si se conectan los terminales positivo y negativo de un acumulador con un cable, los electrones fluirán a lo largo de éste. Ese flujo de partículas cargadas se denomina **corriente**. En las células vivas, el flujo de iones (más que de electrones) constituye las corrientes eléctricas.

Los potenciales graduados y los potenciales de acción se producen porque las membranas de las neuronas contienen muchos tipos diferentes de canales iónicos que se abren o se cierran, en respuesta a estímulos específicos. Como la bicapa lipídica que constituye la membrana plasmática es un buen aislante eléctrico, las vías principales que utiliza el flujo iónico para pasar a través de la membrana son los canales iónicos.

Canales iónicos

Cuando los canales iónicos están abiertos permiten el paso de iones específicos a través de la membrana plasmática, los cuales siguen su **gradiente electroquímico**: una diferencia en la concentración de sustancias químicas sumada a una diferencia de cargas eléctricas. Recuerde que los iones se mueven desde áreas en las que se encuentran en mayor concentración hacia regiones en las que se hallan en menor concentración (el componente químico del gradiente). Además, los cationes con cargas positivas se desplazan hacia zonas con cargas negativas, y los aniones con cargas negativas se dirigen hacia áreas con cargas positivas (el componente eléctrico del gradiente). A medida que los iones se mueven, crean una corriente eléctrica que puede cambiar el potencial de membrana.

Los canales iónicos se abren y se cierran por la presencia de “compuertas”. Una compuerta es una parte de la proteína del canal que puede cerrar el poro o hacerse a un lado para abrirlo (véase la Figura 3.6). Las señales eléctricas que producen las neuronas y las fibras musculares dependen de cuatro tipos de canales: canales pasivos, canales dependientes de ligandos, canales accionados mecánicamente y canales dependientes del voltaje:

1. Las compuertas de los **canales pasivos** alternan al azar entre las posiciones abierta y cerrada (Figura 12.11a). Habitualmente, las membranas plasmáticas tienen muchos más canales pasivos para el ion potasio (K^+) que para el ion sodio (Na^+), y los canales pasivos para el ion potasio son más permeables que los canales pasivos para el ion sodio. De tal forma, la permeabilidad de la membrana para el K^+ es mucho más alta que para el Na^+ . Los canales pasivos se encuentran en casi todas las células, que incluyen las dendritas, los cuerpos celulares y los axones de todos los tipos de neuronas.
2. Los **canales dependientes de ligandos** se abren y se cierran en respuesta a estímulos ligandos (químicos) específicos. Una amplia variedad de ligandos químicos (como neurotransmisores, hormonas y algunos iones en particular) pueden abrirlos o cerrarlos. El neurotransmisor acetilcolina, por ejemplo, abre canales catiónicos que permiten la difusión hacia el interior de la célula de iones Na^+ y Ca^{2+} y la difusión hacia afuera de iones K^+ (Figura 12-11b). Los canales dependientes de ligandos se localizan en las dendritas de algunas neuronas sensitivas, como los receptores del dolor, y en las dendritas y en los cuerpos celulares de interneuronas y neuronas motoras.
3. Los **canales accionados mecánicamente** se abren o se cierran luego de una estimulación mecánica, que puede tomar la forma de una vibración (como las ondas sonoras), el tacto, la presión o el estiramiento de un tejido (Figura 12.11c). La fuerza ejercida distorsiona la posición de reposo del canal y abre su compuerta. Entre los ejemplos de canales operados mecánicamente están aquellos que se encuentran en los receptores auditivos del oído, en los receptores que monitorizan el estiramiento de los órganos internos y en los receptores para el tacto y la presión de la piel.
4. Los **canales dependientes del voltaje** se abren en respuesta a un cambio en su potencial de membrana (voltaje) (Figura 12.11d). Estos canales participan en la generación y conducción de los potenciales de acción, en los axones de todos los tipos de neuronas. En el Cuadro 12.1 se presenta un resumen de los cuatro tipos principales de canales iónicos de las neuronas.

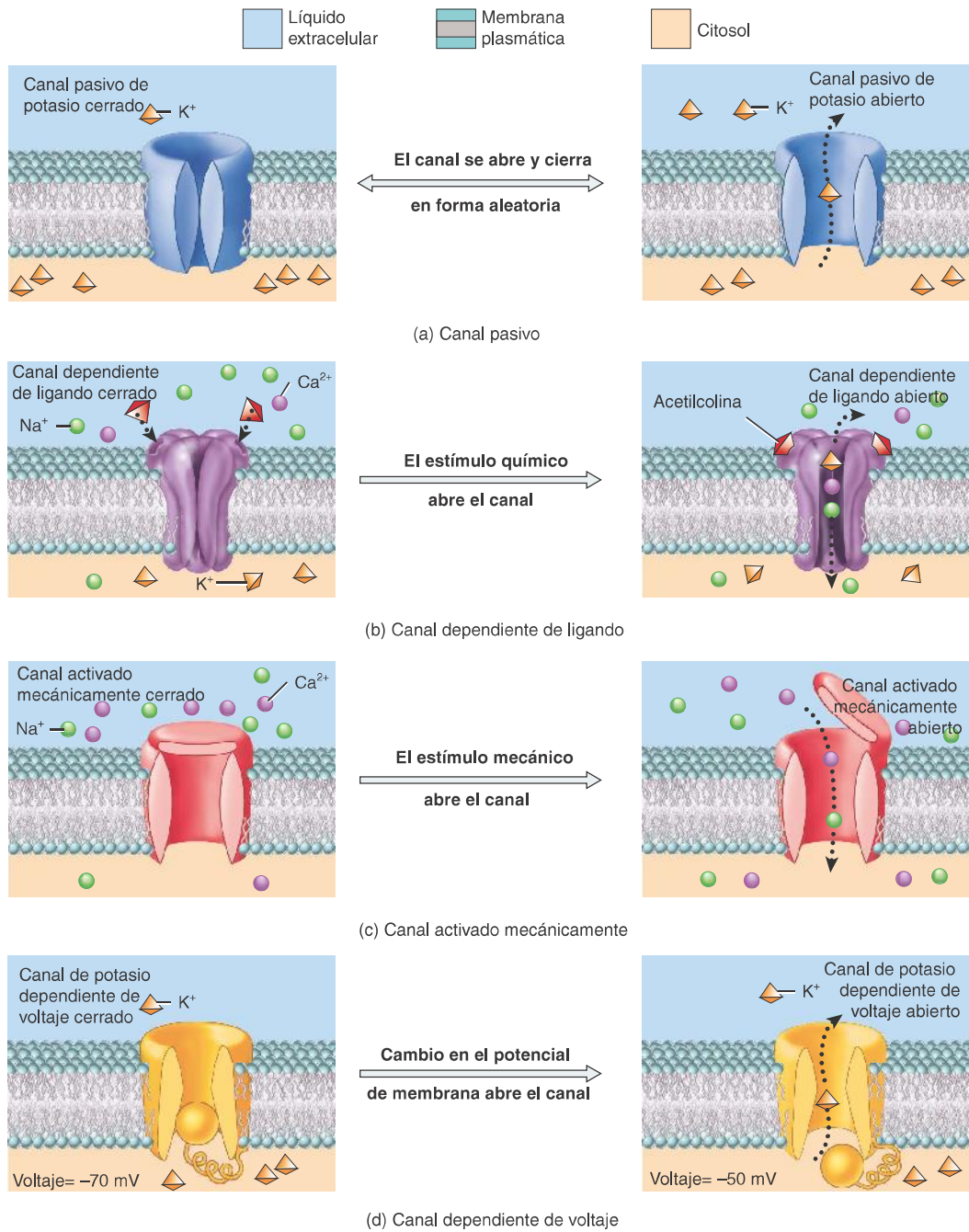
Potencial de membrana en reposo

El potencial de membrana en reposo es la consecuencia de la pequeña acumulación de iones negativos en el citosol a lo largo de la super-



Figura 12.11 Canales iónicos en la membrana plasmática: a) Los canales pasivos se abren y cierran al azar. b) Un estímulo químico (aquí, el neurotransmisor acetilcolina) abre un canal dependiente de ligando. c) Un estímulo mecánico abre un canal activado mecánicamente. d) Un cambio en el potencial de membrana abre los canales de K⁺ dependientes de voltaje durante un potencial de acción.

Las señales eléctricas producidas por neuronas y fibras musculares se basan en cuatro tipos de canales iónicos: canales pasivos, canales dependientes de ligando, canales activados mecánicamente y canales dependientes del voltaje.



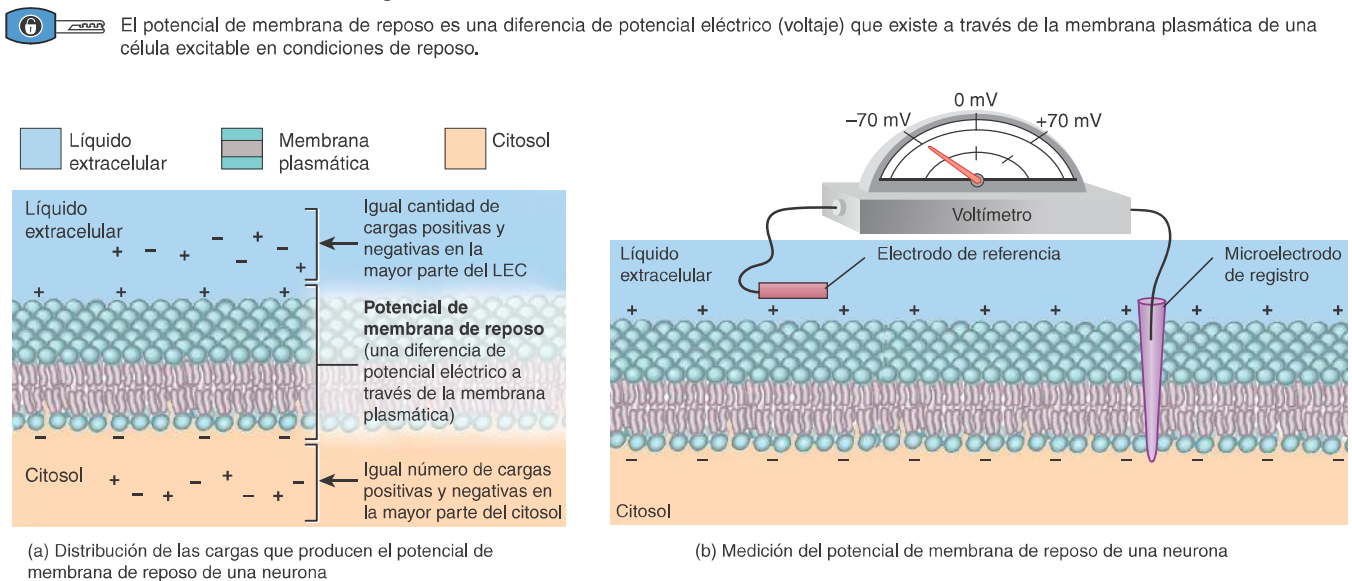
¿Qué tipo de canal con compuerta es activado por un roce en el brazo?

CUADRO 12.1		
Canales iónicos en las neuronas		
TIPO DE CANAL IÓNICO	DESCRIPCIÓN	LOCALIZACIÓN
Canales pasivos	Canales con compuerta que se abren y cierran de forma aleatoria.	Se encuentran en casi todas las células, incluidas las dendritas, los cuerpos celulares y los axones de todos los tipos de neuronas.
Canales dependientes de ligando	Canales con compuerta que se abren en respuesta a la unión del estímulo ligando (sustancia química).	Dendritas de algunas neuronas sensitivas como receptores del dolor, y dendritas y cuerpos celulares de interneuronas y neuronas motoras.
Canales activados mecánicamente	Canales con compuerta que se abren en respuesta al estímulo mecánico (como tacto, presión, vibración o estiramiento tisular).	Dendritas de algunas neuronas sensitivas como receptores del tacto, receptores de presión y algunos receptores del dolor.
Canales dependientes del voltaje	Canales con compuerta que se abren en respuesta a un estímulo de voltaje (cambio en el potencial de membrana).	Axones de todos los tipos de neuronas.

ficie interna de la membrana y de la acumulación semejante de iones positivos en el líquido extracelular, a lo largo de la superficie externa de la membrana (Figura 12.12a). Esta separación de cargas eléctricas positivas y negativas es una forma de energía potencial, que se mide en voltios o en milivoltios (1 mV = 0,001 V). Cuanto mayor sea la diferencia de cargas a través de la membrana, mayor será el potencial de membrana (voltaje). Obsérvese en la Figura 12.12a que la acumulación de cargas se produce solamente en las cercanías de la membrana. El citosol o líquido extracelular, en cualquier otro sector de la célula, contiene igual número de cargas positivas y negativas y es eléctricamente neutro.

El potencial de membrana en reposo de una célula puede medirse de la siguiente forma: se inserta el extremo de un microelectrodo de registro en el interior de la célula, y se coloca un electrodo de referencia por fuera de la célula en el líquido extracelular. Los *electrodos* son dispositivos que conducen cargas eléctricas. El microelectrodo de registro y el electrodo de referencia están conectados a un instrumento conocido como *voltímetro*, que detecta la diferencia eléctrica (voltaje) a través de la membrana plasmática (Figura 12.12b). En las neuronas, el potencial de membrana en reposo oscila entre -40 y -90 mV. Un valor típico sería -70 mV. El signo menos indica que el interior de la célula es negativo en relación con el exterior. Se dice que una célula

Figura 12.12 **Potencial de membrana de reposo.** Para medir el potencial de membrana de reposo, se inserta el extremo de un microelectrodo de registro en el interior de la neurona y se coloca el electrodo de referencia en el líquido extracelular. Se conectan los electrodos a un voltímetro que mide la diferencia en la carga a través de la membrana plasmática (en este caso el interior es -70 mV negativo).



? El potencial de membrana en reposo de una neurona típicamente es de -70 mV. ¿Qué significa?



la que tiene un potencial de membrana está **polarizada**. La mayoría de las células del cuerpo están polarizadas; los potenciales de membrana varían entre +5 mV y -100 mV en los diferentes tipos celulares.

El potencial de membrana de reposo se origina a partir de tres factores principales:

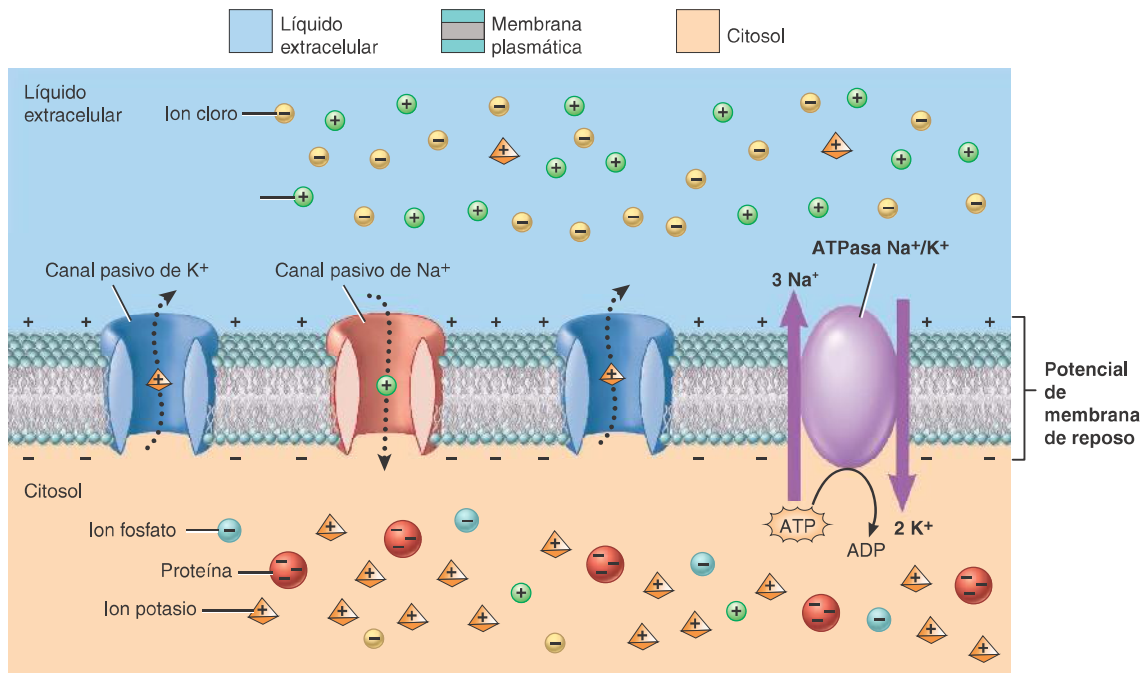
1. La distribución desigual de diversos iones en el líquido extracelular y en el citosol. Un factor importante que contribuye al potencial de membrana de reposo es la distribución desigual de distintos iones en el líquido extracelular y en el citosol (Figura 12.13). El líquido extracelular es rico en iones de Na⁺ y de cloruro (Cl⁻). En el citosol, sin embargo, el catión principal es el K⁺, y los dos aniones predominantes son los fosfatos que se unen a distintas moléculas, como los tres fosfatos en el ATP y los aminoácidos en las proteínas. Dado que la membrana plasmática típicamente tiene más

canales pasivos a los iones K⁺ que canales pasivos a los iones Na⁺, la cantidad de iones K⁺ que difunde a favor de su gradiente de concentración hacia afuera de la célula y adentro del líquido extracelular es mayor que la cantidad de iones Na⁺ que difunden a favor de su gradiente de concentración desde el líquido extracelular hacia la célula. El la medida en que cada vez más iones positivos de potasio abandonan la célula, el interior de la membrana se vuelve más negativo y el exterior, más positivo.

2. Incapacidad de la mayoría de los aniones para abandonar la célula. Otro factor contribuye a la negativización del interior: la mayoría de los iones con carga negativa que se encuentra dentro de la célula no puede abandonarla (Figura 12.13). No pueden seguir al K⁺ hacia el exterior de la célula, ya que están adheridos a moléculas no difusibles, como ATP y proteínas grandes.

Figura 12.13 Factores que contribuyen al potencial de membrana de reposo. Un factor importante que contribuye al potencial de membrana de reposo con el interior negativo de una célula es la distribución desigual de iones en el LCR y el citosol. El LCR es rico en iones Na⁺ y Cl⁻, y el citosol es rico en iones K⁺ y aniones como fosfatos en ATP y aminoácidos en proteínas. Dado que la membrana plasmática tiene más canales pasivos al K⁺ que canales pasivos al Na⁺, la cantidad de iones K⁺ que abandona la célula es mayor que la cantidad de iones Na⁺ que entra en ella. A medida que más iones K⁺ abandonan la célula, el interior de la membrana se torna cada vez más negativo y el exterior de la membrana cada vez más positivo. La incapacidad de la mayoría de los aniones para abandonar la célula también contribuye a la negatividad del potencial de membrana de reposo. Estos aniones atrapados no pueden seguir al K⁺ fuera de la célula porque están unidos a moléculas no difusibles, como ATP y proteínas grandes. La actividad de las ATPasas Na⁺/K⁺ es otro factor que contribuye al potencial de membrana de reposo. La ATPasa Na⁺/K⁺ expulsa 3 iones N⁺ por cada 2 iones K⁺ importados. Dado que la ATPasa Na⁺/K⁺ extrae más cargas positivas de la célula que las que lleva a su interior, es electrogénica y ayuda a establecer el potencial de membrana de reposo con el interior negativo.

El potencial de membrana de reposo está determinado por tres factores: 1) distribución desigual de los iones en el LEC y el citosol, 2) incapacidad de la mayoría de los aniones para abandonar la célula y 3) naturaleza electrogénica de las ATPasas Na⁺/K⁺.



? Supongamos que la membrana plasmática de una neurona tiene más canales pasivos al Na⁺ que canales pasivos al K⁺. ¿Qué efecto tendría esto sobre el potencial de membrana en reposo?

3. **La naturaleza electrogénica de las ATPasas Na^+/K^+ .** La permeabilidad de la membrana al Na^+ es muy baja, puesto que sólo existen unos pocos canales pasivos para el sodio. Sin embargo, el Na^+ se difunde lentamente hacia adentro de la célula, a favor de su gradiente de concentración. Si el ingreso pasivo de Na^+ no se controlase, podría, finalmente, eliminar el potencial de membrana en reposo. La pequeña cantidad de iones Na^+ que ingresan y de iones K^+ que salen en forma pasiva de la célula es compensada por las ATPasas Na^+/K^+ (bombas de sodio-potasio) (Figura 12.13). Estas bombas ayudan a mantener el potencial de membrana en reposo bombeando el Na^+ hacia el exterior de la célula a medida que éste ingresa pasivamente. Al mismo tiempo, las ATPasas Na^+/K^+ promueven el ingreso de iones K^+ . Sin embargo, los iones potasio finalmente salen de la célula a favor de su gradiente de concentración. Recuerde que las ATPasas Na^+/K^+ expulsan tres iones Na^+ por cada dos iones K^+ importados (véase la Figura 3.10). Dado que estas bombas extraen más cargas positivas de la célula de las que llevan hacia el interior, se dice que son *electrogénicas*, lo que significa que contribuyen a la negativización del potencial de membrana en reposo. Sin embargo, su contribución total es muy pequeña, solamente -3 mV del total de los -70 mV que tiene el potencial de membrana en reposo, en una neurona típica.

Potenciales graduados

Un **potencial graduado** es una pequeña desviación del potencial de membrana que hace que ésta se halle más polarizada (con el interior más negativo) o bien menos polarizada (con el interior menos negativo). Cuando la respuesta polariza aún más la membrana (y vuelve el interior más negativo), se denomina **potencial graduado hiperpolarizante** (Figura 12.14a). Cuando la respuesta torna a la membrana menos polarizada (hace el interior menos negativo), se denomina **potencial graduado despolarizante** (Figura 12.14b).

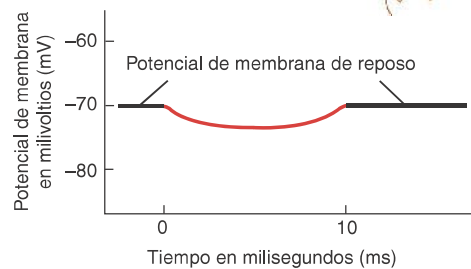
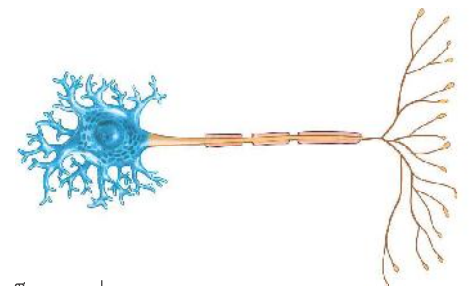
Un potencial graduado se produce cuando un estímulo hace que los canales activados mecánicamente o los canales dependientes de ligando se abran o cierren en la membrana plasmática de una célula excitable (Figura 12.15). En condiciones normales, los canales activados mecánicamente y aquellos dependientes de ligando pueden estar presentes en las dendritas de las neuronas sensitivas, y los canales dependientes de ligando son abundantes en las dendritas y en los cuerpos celulares de las interneuronas y las neuronas motoras. Por ende, los potenciales graduados se producen fundamentalmente en las dendritas y en el cuerpo celular de una neurona.

Decir que estas señales eléctricas están *graduadas* significa que varían en amplitud (tamaño) de acuerdo con la intensidad del estímulo (Figura 12.16). Según la cantidad de canales iónicos que se abran o cierren y de cuánto tiempo permanezcan abiertos, la señal será más intensa o más débil. La apertura o cierre de los canales iónicos altera el flujo de iones específicos a través de la membrana y produce un flujo de corriente *localizado*; esto significa que se propaga hacia regiones adyacentes a lo largo de la membrana plasmática en cualquier dirección desde el origen del estímulo, por una distancia corta en la membrana plasmática y luego desaparece gradualmente a medida que se pierden las cargas a través de la membrana, mediante los canales pasivos. Este modo de viajar, por medio del cual el potencial graduado desaparece a medida que se propaga a lo largo de la membrana, se conoce como **conducción decremental**. Como desaparecen a los pocos milímetros de su punto de origen, los potenciales graduados son útiles solamente para la comunicación a corta distancia.

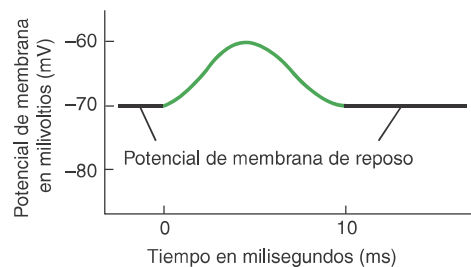
Figura 12.14 Potenciales graduados. La mayor parte de los potenciales graduados se producen en las dendritas y en el cuerpo celular (de color azul en la figura).



Durante un potencial graduado hiperpolarizante, la polaridad de la membrana se vuelve más negativa que durante el estado de reposo. Durante un potencial graduado despolarizante, la polaridad de la membrana se vuelve menos negativa que durante el estado de reposo.



(a) Potencial graduado hiperpolarizante



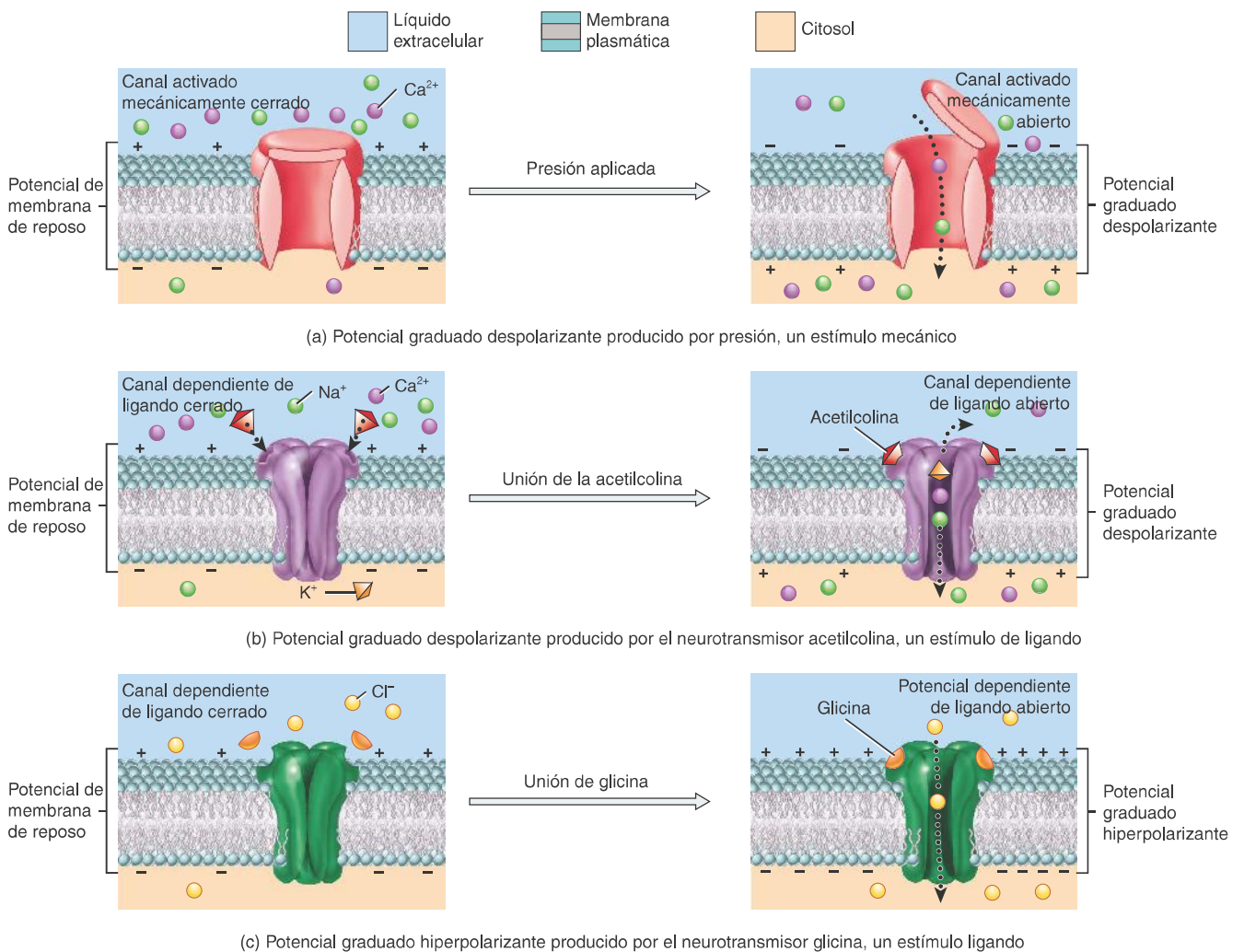
(b) Potencial graduado despolarizante

? ¿Qué tipo de potencial graduado describe un cambio en el potencial de membrana de -70 a -60 mV? ¿Y de -70 a -80 mV?



Figura 12.15 Generación de potenciales graduados en respuesta a la apertura de canales activados mecánicamente o canales dependientes de ligando. a) Un estímulo mecánico (presión) abre un canal activado mecánicamente que permite el pasaje de cationes (principalmente Na^+ y Ca^{2+}) hacia la célula; se produce un potencial graduado despolarizante porque el potencial de membrana se torna en el interior menos negativo que en reposo. b) El neurotransmisor acetilcolina (un estímulo ligando) abre un canal catiónico que permite el pasaje de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} ; el influjo de Na^+ es mayor que el influjo de Ca^{2+} o la salida de K^+ , y se produce un potencial graduado despolarizante porque el potencial de membrana se torna menos negativo en el interior que en reposo. c) El neurotransmisor glicina (un estímulo ligando) abre un canal de Cl^- que permite el pasaje de iones Cl^- hacia la célula; se produce un potencial graduado hiperpolarizante porque el potencial de membrana se vuelve más negativo en el interior que en reposo.

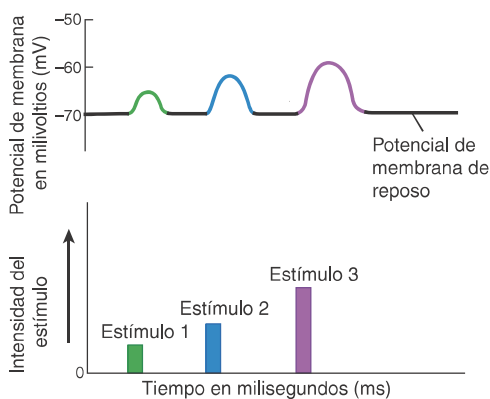
Un potencial graduado forma una respuesta a la apertura de los canales activados mecánicamente o los canales dependientes de ligando.



¿Qué partes de una neurona contienen canales activados mecánicamente? ¿Y canales dependientes de ligando?

Figura 12.16 Naturaleza graduada de los potenciales graduados. A medida que aumenta la intensidad del estímulo (estímulos 1, 2 y 3), se incrementa la amplitud (tamaño) de cada potencial graduado despolarizante resultante. Aunque no se muestra, existe una relación similar entre la intensidad del estímulo y la amplitud del potencial graduado hiperpolarizante.

La amplitud de un potencial graduado depende de la intensidad del estímulo. Cuanto mayor es la intensidad del estímulo, mayor es la amplitud del potencial graduado.



¿Por qué un estímulo más fuerte produce un potencial graduado más grande que un estímulo más débil?

Aunque un potencial graduado individual sufre conducción decremental, puede tornarse más fuerte y durar más por la sumación con otros potenciales graduados. **Sumación** es el proceso por medio del cual se suman los potenciales graduados. Si dos potenciales graduados despolarizantes se suman, el resultado neto es un potencial graduado despolarizante más grande (Figura 12.17). Cuando dos potenciales graduados hiperpolarizantes se suman, el resultado es un potencial graduado hiperpolarizante más grande. Cuando se suman dos potenciales graduados iguales pero opuestos (uno despolarizante y otro hiperpolarizante), se cancelan entre sí, y el potencial graduado global desaparece. Aprenderemos más acerca del proceso de sumación más adelante.

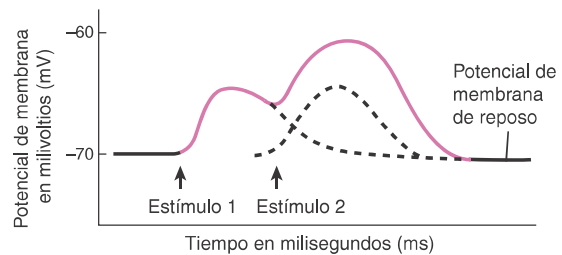
Los potenciales graduados toman distintos nombres, de acuerdo con el tipo de estímulo que los origina y el lugar donde se producen. Por ejemplo, cuando un potencial graduado se genera en las dendritas o el cuerpo celular de una neurona en respuesta a un neurotransmisor, se denomina *potencial postsináptico* (tratado más adelante). Por su parte, los potenciales graduados que se originan en las neuronas y en los receptores sensitivos se denominan *potenciales generadores* y *potenciales receptores* (tratados en el Capítulo 16).

Generación de los potenciales de acción

Un **potencial de acción (PA)** o **impulso nervioso** consiste en una secuencia de procesos que se suceden con rapidez y disminuyen o revierten el potencial de membrana y que, finalmente, lo restablecen

Figura 12.17 Sumación de potenciales graduados. La sumación de dos potenciales graduados despolarizantes se produce en respuesta a dos estímulos de la misma intensidad que aparecen muy próximos en el tiempo. Las líneas de rayas representan los potenciales graduados despolarizantes individuales que se formarían si se produjera suma-

ción. La sumación se produce cuando dos o más potenciales graduados se suman para tener mayor amplitud.



¿Qué sucedería si no ocurriera la sumación de potenciales graduados en una neurona?

al estado de reposo. Un potencial de acción tiene dos fases principales: una fase despolarizante y una fase de repolarización (Figura 12.18). Durante la **fase de despolarización**, el potencial de membrana negativo se vuelve menos negativo, llega a cero y luego se vuelve positivo. Durante la **fase de repolarización**, el potencial de membrana retorna a su estado de reposo de -70 mV. Después de la fase de repolarización puede haber una **fase de poshiperpolarización**, durante la cual el potencial de membrana se torna transitoriamente más negativo que el nivel de reposo. Durante un potencial de acción, se abren y luego se cierran dos tipos de canales dependientes del voltaje. Estos canales están presentes, fundamentalmente, en la membrana plasmática del axón y en los axones terminales. El primer canal que se abre, el canal de Na^+ , permite el ingreso rápido del Na^+ hacia el interior de la célula, lo que produce la fase de despolarización. Luego se abren los canales de K^+ y permiten el flujo hacia afuera del K^+ que genera la fase de repolarización. La fase de poshiperpolarización se produce cuando los canales de K^+ dependiente del voltaje se mantienen abiertos, una vez terminada la fase de repolarización.

Un potencial de acción se produce en la membrana del axón de una neurona cuando la despolarización alcanza cierto nivel denominado **umbral** (aproximadamente -55 mV en muchas neuronas). Diferentes neuronas pueden tener distintos umbrales para la generación de un potencial de acción, pero el umbral de una neurona en particular habitualmente es constante. La generación de un potencial de acción depende de que un estímulo particular sea capaz de llevar el potencial de membrana hasta el umbral (Figura 12.19). Un potencial de acción no ocurre en respuesta a un **estímulo subumbral**, un estímulo de despolarización débil, que no puede llevar el potencial de membrana hasta el umbral. Sin embargo, un potencial de acción se produce en respuesta a un **estímulo umbral**, el estímulo que es lo suficientemente intenso como para despolarizar la membrana hasta el umbral. Se forman varios potenciales de acción en respuesta a un **estímulo**

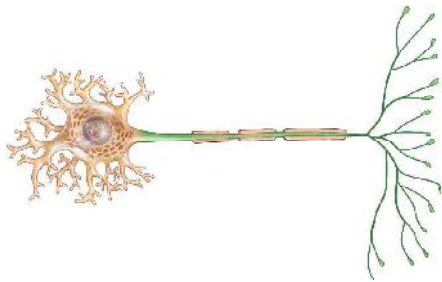
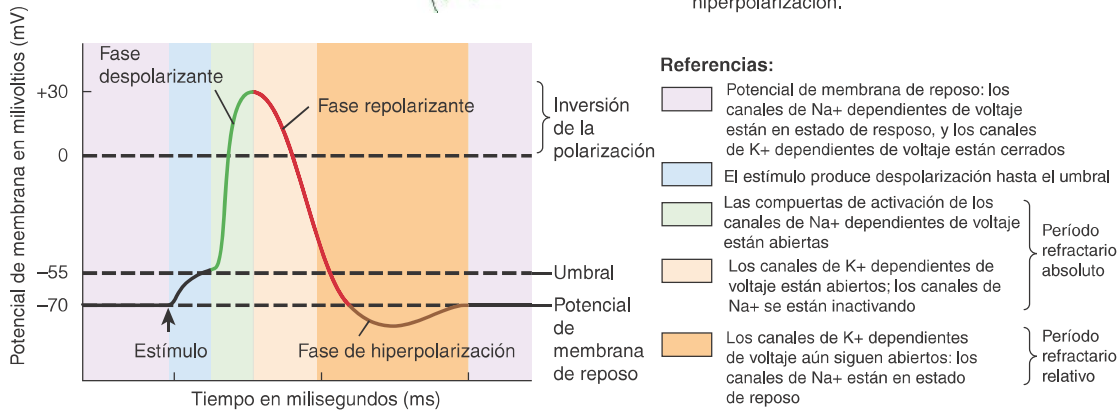


Figura 12.18 Potencial de acción (PA) o impulso. Cuando un estímulo despolariza la membrana hasta alcanzar el umbral (-55 mV), se genera un PA. El potencial de acción se origina en la zona gatillo (en este caso, en la unión del cono axónico y el segmento inicial) y luego se propaga a lo largo del axón hacia los axones terminales. Las regiones de color verde en la neurona indican sectores que, habitualmente, tienen canales de Na⁺ y de K⁺ dependientes del voltaje (membrana plasmática del axón y terminales axónicos).

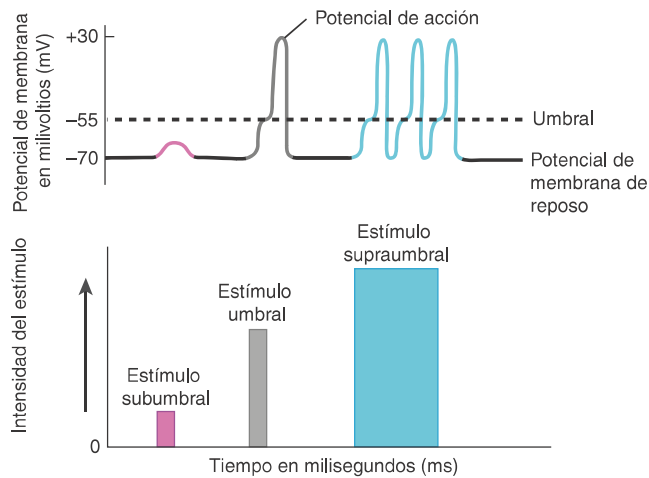
Un potencial de acción consiste en una fase de despolarización y una fase de repolarización, que pueden estar seguidas por una fase de hiperpolarización.



¿Qué canales permanecen abiertos durante la despolarización? ¿Cuáles durante la repolarización?

Figura 12.19 Intensidad del estímulo y generación de potenciales de acción. Un estímulo subumbral no produce un potencial de acción porque no lleva el potencial hasta el umbral. Sin embargo, un potencial de acción se produce en respuesta a un estímulo umbral porque este estímulo es lo suficientemente intenso como para despolarizar la membrana hasta el umbral. Se forman varios potenciales de acción en respuesta a un estímulo supraumbral, que despolariza la membrana por encima del umbral. Cada uno de los potenciales de acción producido por el estímulo supraumbral posee la misma amplitud (tamaño) que el potencial de acción causado por el estímulo umbral. Para simplificar, no se muestra la fase poshiperpolarizante del potencial de acción.

Un potencial de acción sólo se producirá una vez que el potencial de membrana alcance el umbral.



¿Se producirá un potencial de acción en respuesta a un potencial graduado hiperpolarizante que se propaga desde las dendritas o el cuerpo celular hacia la zona gatillo del axón de una neurona? ¿Por qué sí o por qué no?

supraumbral, aquel estímulo que es lo suficientemente intenso como para despolarizar la membrana *por encima* del umbral. Cada uno de los potenciales de acción que produce un estímulo supraumbra

l tiene la misma amplitud (tamaño) que un potencial de acción causado por un estímulo umbral. Por lo tanto, una vez generado un potencial de acción, su amplitud es siempre la misma y no depende de la intensidad del estímulo. En cambio, cuanto mayor sea la intensidad del estímulo por encima del umbral, mayor será la frecuencia de los potenciales de acción hasta que se alcance una frecuencia máxima determinada por el período refractario absoluto (descrito más adelante). Como acabamos de ver, un potencial de acción es generado en respuesta a un estímulo umbral, pero no se forma cuando existe un estímulo subumbral. En otras palabras, un potencial de acción ocurre totalmente o no ocurre en absoluto. Esta característica del potencial de acción se conoce como **principio del todo o nada**. Este principio del potencial de acción es similar a empujar la primera ficha del dominó en una larga hilera de fichas paradas. Cuando el empuje producido sobre la primera ficha sea lo suficientemente fuerte (cuando la despolarización alcanza el umbral) caerá sobre la segunda ficha y la hilera *entera* se derrumbará (se produce un potencial de acción). Las fuerzas más intensas ejercidas sobre la primera pieza producirán el efecto idéntico: la caída de toda la hilera. De este modo, al empujar la primera ficha tiene lugar un fenómeno de todo o nada: las piezas caerán en su totalidad o no caerá ninguna.

Fase de despolarización

Cuando un potencial graduado despolarizante o algún otro tipo de estímulo produce la despolarización de la membrana hasta el valor umbral, los canales de Na^+ dependientes del voltaje se abren rápidamente. Los gradientes, tanto eléctrico como químico, actúan a favor del ingreso de Na^+ , y la entrada consecuyente de Na^+ genera la fase despolarizante del potencial de acción (véase la [Figura 12.18](#)). El flujo de entrada del Na^+ modifica el potencial de membrana desde un valor de -55 mV hasta un valor de $+30$ mV. En el punto más alto del potencial de acción, la superficie interna de la membrana es 30 mV más positiva que la superficie externa.

Cada canal de Na^+ dependiente del voltaje tiene dos compuertas separadas: una *compuerta de activación* y una *compuerta de inactivación*. En el *estado de reposo* de los canales de Na^+ dependientes del voltaje, la compuerta de inactivación está abierta pero la compuerta de activación está cerrada (paso 1 en la [Figura 12.20](#)). Como resultado, el Na^+ no puede ingresar a la célula a través de estos canales. Al llegar al umbral, los canales son activados. En el estado activado de un canal de Na^+ dependiente del voltaje, tanto la compuerta de activación como la de inactivación se hallan abiertas y comienza la corriente de ingreso del Na^+ (paso 2 en la [Figura 12.20](#)). A medida que se abren más canales, el flujo del ingreso de Na^+ aumenta, la membrana se despolariza aun más, y todavía más canales de Na^+ se abren. Éste es un ejemplo de un mecanismo de retroalimentación positiva. Durante las escasas diez milésimas partes de segundo que el canal de Na^+ dependiente del voltaje permanece abierto, fluyen a través de la membrana aproximadamente $20\,000$ iones Na^+ y cambian considerablemente el potencial de membrana. A pesar de ello, la concentración de Na^+ se modifica muy poco porque en el líquido extracelular hay millones de iones de Na^+ . La bomba de sodio-potasio expelle fácilmente los $20\,000$ iones Na^+ que habían entrado en la célula durante ese único potencial de acción y mantiene así la baja concentración de Na^+ en el interior celular.

Fase de repolarización

Poco tiempo después de que se abren las compuertas de activación de los canales de Na^+ dependientes del voltaje, se cierran las compuertas

de inactivación (paso 3 en la [Figura 12.20](#)). Ahora el canal se encuentra en el *estado inactivado*. Además de la apertura de los canales de Na^+ dependientes del voltaje, una despolarización que alcance el nivel umbral también producirá la apertura de canales de K^+ (pasos 3 y 4 en la [Figura 12.20](#)). Dado que los canales de K^+ se abren más lentamente, su apertura se produce casi en el mismo momento en el que los canales de Na^+ se están cerrando. La apertura más lenta de los canales de K^+ y el cierre de los canales de Na^+ previamente abiertos produce la fase de repolarización del potencial de acción. A medida que los canales de Na^+ se inactivan, el ingreso de Na^+ disminuye. Al mismo tiempo, los canales de K^+ se están abriendo y se acelera de este modo la salida del K^+ . El ingreso más lento del Na^+ y la aceleración del flujo de egreso de K^+ causan una variación en el potencial de membrana que pasa de un valor de $+30$ mV a -70 mV. La repolarización también permite que los canales de Na^+ inactivos puedan volver al estado de reposo.

Fase de poshiperpolarización

Mientras que los canales de K^+ permanecen abiertos, el egreso del K^+ puede ser lo suficientemente importante como para causar una fase de poshiperpolarización del potencial de acción (véase la [Figura 12.18](#)). Durante esta fase, los canales de K^+ dependientes del voltaje se mantienen abiertos y el potencial de membrana se torna incluso más negativo (unos -90 mV). A medida que los canales de K^+ dependientes del voltaje se cierran, el potencial de membrana retorna a los valores de reposo de -70 mV. A diferencia de los canales de Na^+ dependientes del voltaje, la mayoría de los canales de K^+ no presentan un estado inactivo. En lugar de ello, alternan entre los estados cerrado (en reposo) y abierto (activo).

Período refractario

El tiempo luego del inicio de un potencial de acción durante el cual una célula excitable no puede generar otro potencial de acción se denomina **período refractario** (véase referencias de [Figura 12.18](#)). En el **período refractario absoluto** ni siquiera un estímulo muy intenso podrá iniciar un segundo potencial de acción. Este lapso coincide con el período de activación e inactivación de los canales de Na^+ (pasos 2-4 en la [Figura 12.20](#)). Los canales de Na^+ inactivos no se pueden volver a abrir; primero deben regresar a su estado de reposo (paso 1 en la [Figura 12.20](#)). A diferencia de los potenciales de acción, los potenciales graduados no tienen un período refractario.

Los axones de gran diámetro presentan una mayor área de sección y un período refractario corto de alrededor de $0,4$ ms. En estos axones son posibles hasta 1000 impulsos por segundo porque un nuevo impulso nervioso se puede originar con mucha rapidez. Los axones con un diámetro pequeño tienen períodos refractarios absolutos de casi 4 ms, lo que hace posible que transmitan un máximo de 250 impulsos por segundo. En condiciones normales, la frecuencia máxima de impulsos nerviosos en los distintos axones varía entre 10 y $1\,000$ por segundo.

El **período refractario relativo** es el intervalo de tiempo durante el cual un segundo potencial de acción puede ser iniciado, pero sólo por un estímulo más potente que lo normal. Coincide con el período en el cual los canales de K^+ están todavía abiertos, después de que los canales de Na^+ inactivos ya han vuelto a su estado de reposo (véase la [Figura 12.18](#)).

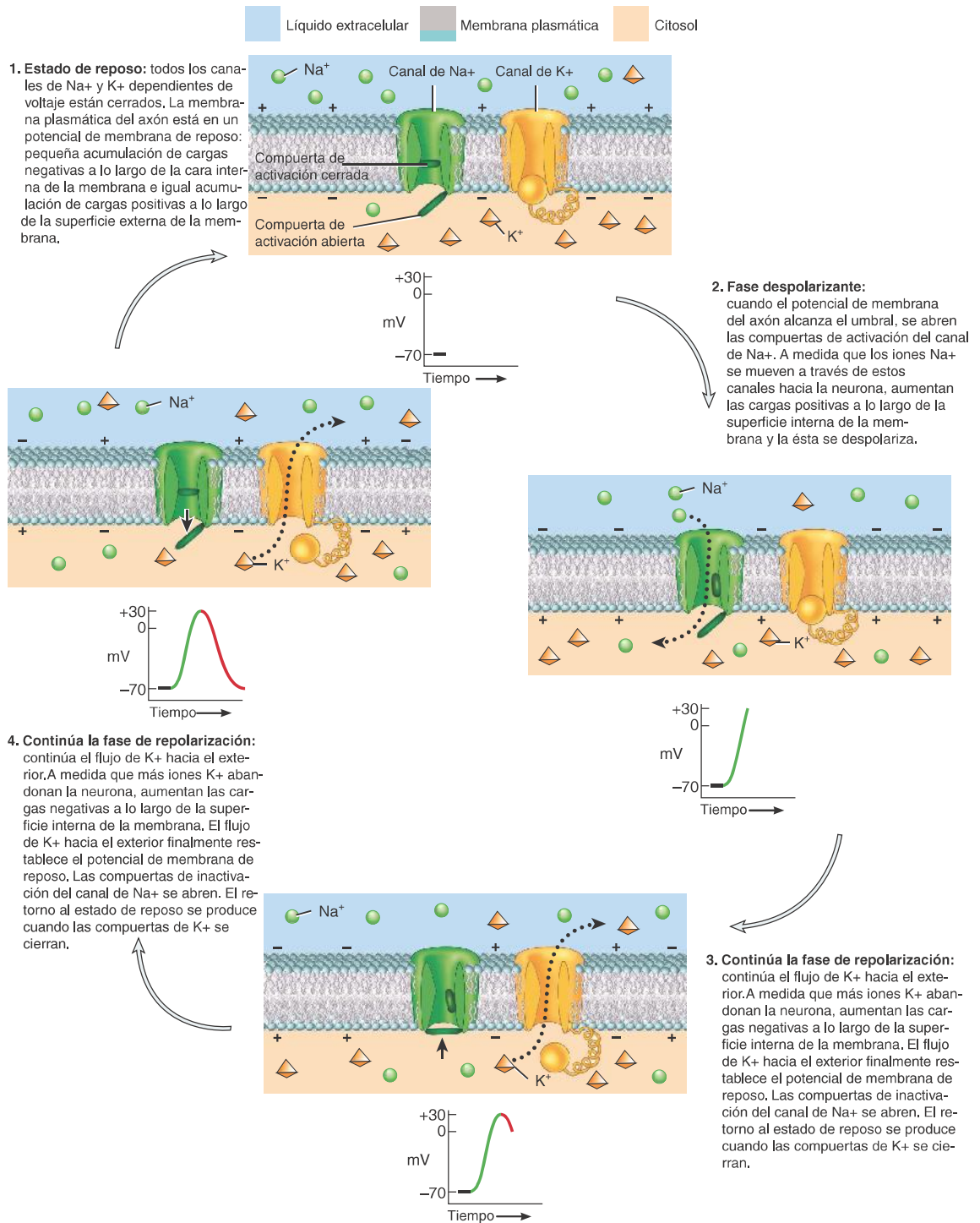
Propagación de los potenciales de acción

Para transmitir información entre distintos sectores del cuerpo, los potenciales de acción de una neurona deben trasladarse desde la zona gatillo, donde se originan, hasta los axones terminales. Al contrario del potencial graduado, un potencial de acción no es decremental (no



Figura 12.20 Cambios en el flujo iónico a través de los canales dependientes del voltaje, durante las fases de despolarización y repolarización de un potencial de acción. No se muestran los canales pasivos ni las bombas de sodio y potasio.

El ingreso de iones sodio (Na^+) produce la fase de despolarización, y la salida de iones potasio (K^+) genera la fase de repolarización de un potencial de acción.



¿Teniendo en cuenta que existen canales pasivos para el K^+ y para el Na^+ , ¿la membrana podría repolarizarse si los canales de K^+ dependientes del voltaje no existieran?

desaparece). En cambio, mantiene su intensidad a medida que se propaga a lo largo de la membrana. Esta forma de conducción se denomina **propagación** y depende de la retroalimentación positiva. Como ya hemos visto, cuando los iones de sodio ingresan en la célula, determinan la apertura de los canales de Na^+ dependientes del voltaje, que se hallan en los segmentos adyacentes de la membrana. De tal manera, el potencial de acción viaja a lo largo de la membrana en forma similar a lo que ocurriría con aquella larga hilera de piezas de dominó. En realidad, no es el mismo potencial de acción que se propaga a lo largo de todo el axón. En cambio, se regenera una y otra vez en regiones adyacentes de la membrana, a partir de la zona gatillo hasta los axones terminales. En una neurona, un potencial de acción puede propagarse en esta dirección solamente (no se puede propagar en dirección retrógrada hacia el cuerpo celular porque cualquier región de la membrana que acaba de sufrir un potencial de acción se encuentra transitoriamente en período refractario absoluto y no puede generar otro potencial de acción). Como los potenciales de acción pueden viajar a lo largo de una membrana sin desaparecer, funcionan en comunicación sobre largas distancias.



CORRELACIÓN CLÍNICA | Neurotoxinas y anestésicos locales

Algunos moluscos y otros organismos contienen **neurotoxinas**, sustancias químicas que producen sus efectos tóxicos actuando sobre el sistema nervioso. Una neurotoxina particularmente letal es la tetrodotoxina (TTX), presente en las vísceras del pez globo japonés. La TTX bloquea eficazmente los potenciales de acción introduciéndose los canales de Na^+ dependientes del voltaje, de manera que éstos no se pueden abrir.

Los **anestésicos locales** son fármacos que bloquean el dolor y otras sensaciones somáticas. Algunos ejemplos de esas sustancias son la procaina (Novocaína®) y la lidocaína, que pueden utilizarse para producir anestesia en la piel para suturar una herida, en la boca durante un arreglo dental o en la región inferior del cuerpo durante el parto. Como la TTX, estos fármacos actúan bloqueando la apertura de los canales de Na^+ . Los impulsos nerviosos no pueden propagarse a través de la región bloqueada, por lo que las señales de dolor no llegan al SNC.

El enfriamiento localizado de un nervio también puede producir un efecto anestésico, ya que los impulsos se propagan a través de los axones con una velocidad menor cuando éstos se enfrían. La aplicación de hielo sobre una herida puede reducir el dolor, como consecuencia del bloqueo parcial de la propagación de las sensaciones dolorosas a través de los axones.

Conducción continua y conducción saltatoria

Existen dos tipos de propagación: la conducción continua y la conducción saltatoria. El tipo de propagación de los impulsos que se ha descrito se denomina **conducción continua** e involucra despolarización y repolarización paso por paso de cada segmento adyacente de la membrana plasmática (Figura 12.11a). En la conducción continua, los iones fluyen a través de sus canales dependientes del voltaje en cada segmento adyacente de la membrana. Obsérvese que el potencial de acción se propaga sólo por una distancia relativamente corta en unos pocos milisegundos. La conducción continua se produce en los axones amielínicos y en las fibras musculares.

Los impulsos nerviosos se propagan con mayor rapidez en los axones mielínicos que en los amielínicos. Si se comparan las partes a y b de la Figura 12.21, se verá que el potencial de acción se propaga a

mayor distancia en el mismo período de tiempo en los axones mielínicos. La **conducción saltatoria**, un tipo especial de propagación de los impulsos que tiene lugar en los axones mielínicos, se produce por la distribución desigual de canales dependientes del voltaje. Algunos pocos de estos canales se localizan en la región del axolema cubierta por la vaina de mielina. En contraste, en los nodos de Ranvier (donde no hay vaina de mielina), el axolema tiene muchos canales dependientes del voltaje. Por lo tanto, la corriente producida por el Na^+ y el K^+ fluye a través de la membrana principalmente en esos nodos.

Cuando un potencial de acción se propaga a lo largo de un axón mielínico, una corriente eléctrica (transportada por iones) fluye a través del líquido extracelular que rodea la vaina de mielina y a través del citosol, desde un nodo al siguiente. El potencial de acción del primer nodo origina corrientes iónicas en el citosol y en el líquido extracelular; dichas corrientes despolarizan la membrana hasta el umbral y provocan la apertura de los canales de Na^+ dependientes del voltaje del segundo nodo. La corriente iónica que se establece a través de estos canales abiertos produce un impulso nervioso en el segundo nodo. Luego, el impulso nervioso genera en el nodo una corriente iónica que da lugar a la apertura de los canales de Na^+ dependientes del voltaje del tercer nodo, y así sucesivamente. Cada nodo se repolariza después de despolarizarse.

El flujo de corriente a través de la membrana que se produce sólo en los nodos de Ranvier tiene dos consecuencias:

1. El impulso parece “saltar” de un nodo al otro a medida que cada área del nodo se despolariza al alcanzar el umbral; de ahí el nombre de conducción “saltatoria”. Como un potencial de acción salta a lo largo de los extensos segmentos de axolema rodeados de mielina, a medida que la corriente fluye de un nodo al siguiente, se desplaza a mayor velocidad que en un axón amielínico del mismo diámetro.
2. La apertura de un número menor de canales y sólo a nivel de los nodos, en vez de producirse la apertura de muchos canales en cada segmento adyacente de la membrana, representa un modo de conducción más eficiente en cuanto al gasto de energía. Como sólo se despolarizan y repolarizan pequeñas regiones de la membrana cada vez que un impulso nervioso pasa por esa región, hay un ingreso mínimo de Na^+ y una salida también mínima de K^+ . De esa forma, se consume menos ATP en las bombas de sodio y potasio para mantener la baja concentración intracelular de Na^+ y la baja concentración extracelular de K^+ .

Factores que afectan la velocidad de propagación

La velocidad de propagación de un potencial de acción es afectada por tres factores principales: el grado de desmielinización, el diámetro del axón y la temperatura.

1. **Grado de desmielinización.** Como acabamos de explicar, los potenciales de acción se propagan más rápidamente a lo largo de los axones mielínicos que de los amielínicos.
2. **Diámetro del axón.** Los axones de mayor diámetro propagan los potenciales de acción más rápidamente que los más pequeños, debido a sus áreas de superficie mayores.
3. **Temperatura.** Los axones propagan los potenciales de acción a menor velocidad cuando se enfrían.

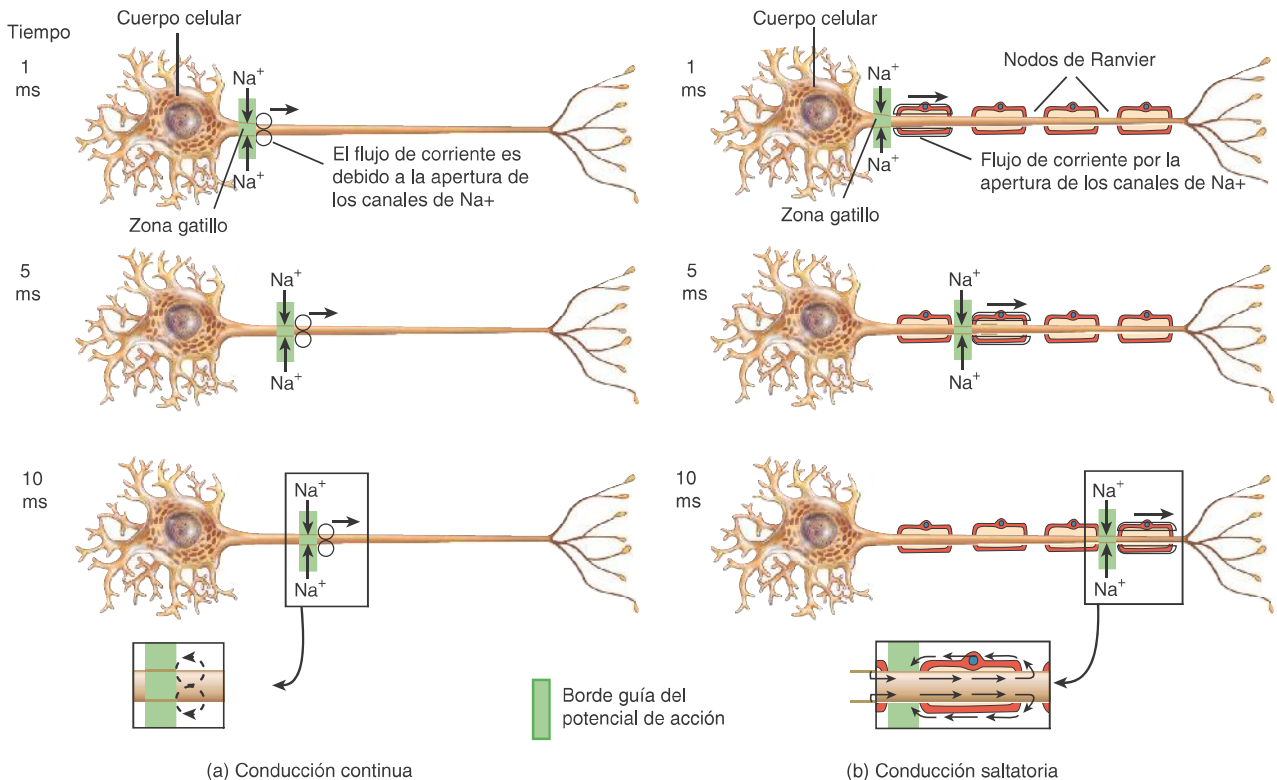
Clasificación de las fibras nerviosas

Los axones pueden ser clasificados en 3 grupos principales sobre la base del grado de mielinización, sus diámetros y sus velocidades de propagación:



Figura 12.21 Propagación de un potencial de acción en una neurona después de generarse en la zona gatillo. Las líneas punteadas indican la dirección del flujo de corriente iónica. Los gráficos muestran la vía que sigue la corriente iónica. a) En la conducción continua a lo largo de un axón amielínico, las corrientes de iones fluyen a través de cada segmento adyacente en la membrana. b) En la conducción saltatoria a lo largo de un axón mielínico, el impulso nervioso en el primer nodo genera una corriente iónica en el citosol y en el fluido intersticial que produce la apertura de los canales de Na^+ dependientes del voltaje ubicados en el segundo nodo, y así sucesivamente en cada nodo próximo.

 Los axones amielínicos muestran conducción continua; los axones mielínicos presentan conducción saltatoria.



? ¿Cuáles son los factores que determinan la velocidad de propagación de un impulso nervioso?

- Las **fibras A** son los axones de mayor diámetro (5-20 μm), que son mielínicos. Las fibras tipo A tienen un corto período refractario absoluto y conducen los impulsos nerviosos (potenciales de acción) a velocidades de 12 a 130 m/s. Los axones de las neuronas sensitivas que propagan los impulsos relacionados con el tacto, la presión, la posición de las articulaciones y algunas sensaciones térmicas, como también los axones de las neuronas motoras que conducen impulsos hacia los músculos esqueléticos son fibras de tipo A.
- Las **fibras B** son axones cuyos diámetros oscilan entre 2 y 3 μm . Como las fibras A, las fibras B son mielínicas y presentan conducción saltatoria con velocidades hasta de 15 m/s. Las fibras B tienen un período refractario absoluto algo más largo que las A. Conducen impulsos nerviosos sensitivos desde las vísceras hasta el encéfalo y la médula espinal. Además, constituyen todos los axones de las neuronas motoras autonómicas que se extienden desde el encéfalo y la médula hasta las estaciones de relevo del SNA llamadas ganglios autonómicos.
- Las **fibras C** son las de diámetro más pequeño (0,5 a 1,5 μm) y todas carecen de vaina de mielina. La velocidad de propagación de los impulsos nerviosos a lo largo de una fibra C es de 0,5 a 2 m/s. Las fibras C presentan los períodos refractarios absolutos más largos. Estos axones amielínicos conducen algunos impulsos sensitivos relacionados con el dolor, tacto, presión, calor y frío desde la piel, e impulsos dolorosos desde las vísceras. Las fibras motoras autonómicas que se extienden desde los ganglios autonómicos para estimular el corazón, el músculo liso y las glándulas son también fibras C. Entre los ejemplos de funciones motoras de las fibras B y C, encontramos la miosis y la midriasis pupilares, el aumento o disminución de la frecuencia cardíaca y la contracción o relajación de la vejiga.

Codificación de la intensidad del estímulo

¿Cómo hacen los sistemas sensoriales para detectar las diferencias de intensidad entre los estímulos, si todos los impulsos nerviosos tienen la misma amplitud? ¿Por qué un roce ligero se siente de diferente manera que una presión más firme? La respuesta principal a estas preguntas reside en la *frecuencia de los potenciales de acción*, la frecuencia con la que se generan en la zona gatillo. Un roce ligero origina potenciales de acción de baja frecuencia. Una presión más firme dispara impulsos nerviosos que pasan a través del axón a mayor frecuencia. Además de este “código de frecuencia”, hay un segundo factor que también participa en la codificación: el número de neuronas sensitivas reclutadas (activadas) por el estímulo. Una presión firme estimula un número mayor de neuronas sensibles a la presión que el que activaría un roce ligero.

Comparación entre las señales eléctricas producidas por las células excitables

Hemos visto que las células excitables (neuronas y fibras musculares) producen dos tipos de señales eléctricas, potenciales graduados y potenciales de acción (impulsos). Una diferencia obvia es que la propagación de los potenciales de acción permite la comunicación a través de largas distancias, mientras que los potenciales graduados sólo son funcionales en las comunicaciones a corta distancia, puesto que no son propagados. En el Cuadro 12.2, se presenta un resumen de las diferencias entre los potenciales graduados y los potenciales de acción.

Como se describió en el Capítulo 10, la propagación de un potencial de acción muscular a lo largo del sarcolema y dentro de los siste-

mas de túbulos T inicia los eventos de la contracción muscular. Aunque los potenciales de acción que se producen en las fibras musculares y en las neuronas son similares, existen algunas diferencias notables. El potencial de membrana de reposo típico de una neurona es de -70 mV, mientras que se acerca a los -90 mV en las fibras musculares esqueléticas y cardíacas. La duración de un impulso nervioso varía entre 0,5 y 2 ms, mientras que el potencial de acción muscular es considerablemente más prolongado, de alrededor de 1,0 a 5,0 ms para las fibras musculares esqueléticas y de entre 10 y 300 ms para las fibras musculares cardíacas y lisas. Finalmente, la velocidad de conducción de los potenciales de acción a lo largo de los axones mielínicos de mayor diámetro es aproximadamente 18 veces más rápida que la velocidad de conducción a lo largo del sarcolema de una fibra muscular esquelética.

✓ PREGUNTAS DE REVISIÓN

- Defina los términos potencial de membrana de reposo, despolarización, repolarización, impulso nervioso y período refractario e identifique los factores responsables de cada uno.
- ¿En qué difieren la conducción saltatoria y la conducción continua?
- ¿Qué efecto tiene la mielinización sobre la velocidad de propagación de un potencial de acción?
- ¿Por qué es posible reconocer la diferencia entre una caricia en la mejilla y una bofetada en la cara?

CUADRO 12.2

Comparación entre los potenciales graduados y los potenciales de acción

CARACTERÍSTICAS	POTENCIALES GRADUADOS	POTENCIALES DE ACCIÓN
Origen	Se originan principalmente en las dendritas y en el cuerpo celular.	Se originan en la zona gatillo y se propagan a lo largo del axón.
Tipos de canales	Canales dependientes de ligandos o accionados mecánicamente.	Canales de Na^+ y de K^+ dependientes del voltaje.
Conducción	Decrementales (no se propagan); permiten la comunicación a corta distancia.	Son propagados y permiten la comunicación a largas distancias.
Amplitud (tamaño)	Depende de la intensidad del estímulo, y varía entre menos de 1 mV y más de 50 mV.	Del tipo todo o nada; habitualmente alrededor de 100 mV.
Duración	Habitualmente más prolongada, desde varios milisegundos hasta varios minutos.	Menor, desde 0,5 hasta 2 ms.
Polaridad	Pueden ser hiperpolarizantes (inhiben la generación de un potencial de acción) o despolarizantes (estimulan la generación de un potencial de acción).	Constituidos siempre por una fase despolarizante seguida por una fase repolarizante y el retorno al potencial de membrana de reposo.
Período refractario	No está presente; por lo que pueden producirse las sumas.	Presente, por lo que no se puede producir la suma de los impulsos.



12.4 TRANSMISIÓN DE SEÑALES EN LAS SINAPSIS

OBJETIVOS

- Explicar los fenómenos de la transmisión de señales en las sinapsis eléctricas y químicas.
- Distinguir entre sumación espacial y sumación temporal.
- Dar ejemplos de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, y describir cómo actúa cada uno.

En el Capítulo 10 se explica que una sinapsis es una región en la que se produce la comunicación entre dos neuronas o entre una neurona y una célula efectora (célula muscular o célula glandular). El término **neurona presináptica** (*pre-*, antes) se refiere a una célula nerviosa que transporta el impulso nervioso hacia la sinapsis. Una **célula postsináptica** es la célula que recibe una señal. Puede ser una célula nerviosa denominada **neurona postsináptica** (*post-*, después) que transmite un impulso nervioso lejos de la sinapsis o una célula efectora que responde al impulso en la sinapsis.

La mayoría de las sinapsis pueden clasificarse en **axodendríticas** (entre un axón y una dendrita), mientras que otras son **axosomáticas** (entre un axón y el cuerpo celular o soma) o **axoaxónicas** (entre axones). Además, las sinapsis pueden ser eléctricas o químicas y difieren tanto estructural como funcionalmente.

En el Capítulo 10 se describen los fenómenos que tienen lugar en un tipo de sinapsis, la unión neuromuscular. En este capítulo nos enfocaremos en las comunicaciones sinápticas que se producen entre los miles de millones de neuronas del sistema nervioso. Las sinapsis son esenciales para la homeostasis, ya que permiten que la información pueda ser filtrada e integrada. Durante el aprendizaje, la estructura y la función de determinadas sinapsis se modifican. Estos cambios pueden permitir que algunas señales se transmitan y que otras sean bloqueadas. Por ejemplo, el resultado de sus exámenes de anatomía y fisiología dependerá de los cambios que se produzcan en sus sinapsis como consecuencia del estudio! Asimismo, es importante tener en cuenta el mecanismo de las sinapsis por el hecho de que ciertas enfermedades y trastornos neurológicos derivan de anomalías en la comunicación sináptica, y muchas sustancias químicas terapéuticas y adictivas afectan al cuerpo en estas uniones.

Sinapsis eléctricas

En una **sinapsis eléctrica**, los potenciales de acción (impulsos) se transmiten directamente entre las membranas plasmáticas de células adyacentes, a través de estructuras llamadas **uniones comunicantes** o **en hendidura**. Cada unión en hendidura contiene alrededor de 100 *conexiones* tubulares, que actúan como conductos para conectar directamente el citosol de las dos células (véase la **Figura 4.2c**). A medida que los iones fluyen de una célula a la siguiente a través de los conexiones, el potencial de acción se propaga de célula en célula. Las uniones en hendidura son frecuentes en el músculo liso visceral, el músculo cardíaco y el embrión en desarrollo. También se encuentran presentes en el encéfalo.

Las sinapsis eléctricas tienen dos ventajas principales:

1. **Comunicación más rápida.** Como los potenciales de acción se transmiten directamente a través de las uniones en hendidura, las sinapsis eléctricas son más rápidas que las sinapsis químicas. En una sinapsis eléctrica, el potencial de acción pasa directamente de la célula presináptica a la célula postsináptica. Los fenómenos que tie-

nen lugar en una sinapsis química llevan un poco más de tiempo y retardan ligeramente la comunicación.

2. **Sincronización.** Las sinapsis eléctricas pueden sincronizar (coordinar) la actividad de un grupo de neuronas o de fibras musculares. En otras palabras, un número importante de neuronas o de fibras musculares pueden producir potenciales de acción al unísono, si es que están interconectadas por uniones en hendidura. El valor que tienen estos potenciales de acción sincronizados en el corazón o en el músculo liso visceral se ve reflejado en la contracción coordinada de estas fibras para producir un latido cardíaco o para facilitar la progresión del alimento a lo largo del tubo digestivo.

Sinapsis químicas

A pesar de la cercanía entre las membranas plasmáticas de las neuronas presinápticas y postsinápticas en una **sinapsis química**, ambas no se tocan. Están separadas por la **hendidura sináptica**, un espacio de 20 a 50 nm* lleno de líquido intersticial. Los impulsos nerviosos no pueden ser conducidos a través de la hendidura sináptica, por lo que se produce una forma de comunicación alternativa indirecta. En respuesta a un impulso nervioso, la neurona presináptica libera un neurotransmisor que se difunde a través del líquido de la hendidura sináptica y se une a receptores específicos en la membrana plasmática de la neurona postsináptica. La neurona postsináptica recibe la señal química y, como resultado, produce un **potencial postsináptico**, un tipo de potencial graduado. De esta forma, la neurona presináptica convierte una señal eléctrica (el impulso nervioso) en una señal química (el neurotransmisor liberado). La neurona postsináptica recibe esta señal química y, en respuesta, genera una señal eléctrica (el potencial postsináptico). El tiempo que se requiere para llevar a cabo estos procesos en una sinapsis química, el **retardo sináptico** de alrededor de 0,5 ms, es la razón por la cual las sinapsis químicas retransmiten las señales más lentamente que las sinapsis eléctricas.

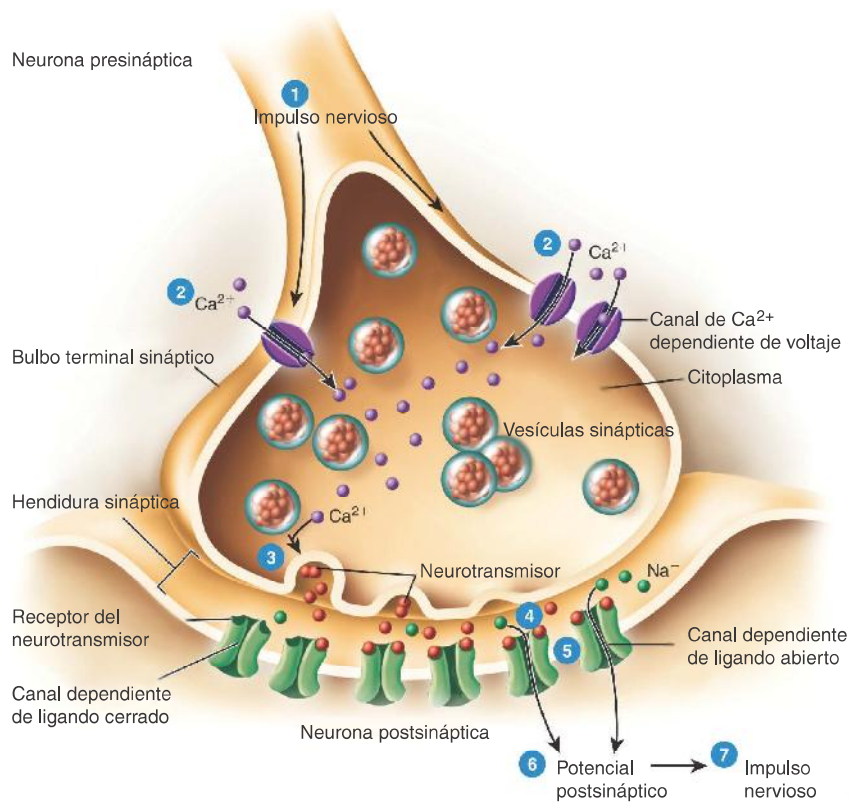
Una sinapsis química típica genera la transmisión de una señal de la siguiente manera (**Figura 12.22**):

- 1 Un impulso nervioso arriba al bulbo terminal sináptico (o a una varicosidad) de un axón presináptico.
- 2 La fase de despolarización del impulso nervioso abre los **canales de Ca²⁺ dependientes del voltaje** que están en la membrana plasmática de los bulbos sinápticos. Dado que la concentración de iones de calcio es mayor en el líquido extracelular, el Ca²⁺ fluye hacia el interior de la célula a través de los canales abiertos.
- 3 El aumento en la concentración de Ca²⁺ dentro de la neurona presináptica actúa como una señal que desencadena la exocitosis de las vesículas sinápticas. A medida que la membrana de las vesículas se fusiona con la membrana plasmática, las moléculas de neurotransmisores contenidos dentro de estas vesículas se liberan hacia la hendidura sináptica. Cada vesícula sináptica contiene varios miles de moléculas de neurotransmisor.
- 4 Las moléculas del neurotransmisor difunden a través de la hendidura sináptica y se unen a los **receptores de los neurotransmisores** localizados en la membrana plasmática de la neurona postsináptica. El receptor ilustrado en la **Figura 12.22** forma parte de un canal dependiente del ligando (véase la **Figura 12.11b**); pronto veremos que este tipo de receptor de neurotransmisor se denomina **receptor ionotrópico**. No todos los neurotransmisores se unen a receptores ionotrópicos; algunos se unen a **receptores metabotrópicos** (descritos más adelante).

*1 nanómetro (nm) = 10⁻⁹ (0,000000001) metro.

Figura 12.22 Transmisión de señales en una sinapsis química. A través de la exocitosis de vesículas sinápticas, una neurona presináptica libera moléculas neurotransmisoras. Después de difundirse a través de la hendidura sináptica, el neurotransmisor se une a receptores en la membrana plasmática de la neurona postsináptica y produce un potencial postsináptico.

En una sinapsis química, una neurona presináptica convierte una señal eléctrica (impulso nervioso) en una señal química (liberación del neurotransmisor). Luego, la neurona postsináptica convierte esta señal química nuevamente en una señal eléctrica (potencial postsináptico).



? ¿Por qué una sinapsis eléctrica puede funcionar en ambas direcciones, pero una sinapsis química sólo puede transmitir señales en forma unidireccional?

5 La unión de las moléculas de neurotransmisor con sus receptores en los canales dependientes del ligando provoca la apertura de éstos y permite el flujo de determinados iones a través de la membrana.

6 A medida que los iones fluyen a través de los canales abiertos, se producen cambios en el voltaje de la membrana. Este cambio en el voltaje constituye un **potencial postsináptico**. Según el tipo de iones que permita pasar el canal, el potencial postsináptico puede ser despolarizante (excitación) o hiperpolarizante (inhibición). Por ejemplo, la apertura de los canales de Na^+ hace posible el ingreso de este ion, que produce la despolarización. Sin embargo, la apertura de los canales de Cl^- o de K^+ genera hiperpolarización. La apertura de los canales de Cl^- permite el ingreso de este ion en la célula, mientras que la apertura de los canales de K^+ da lugar a su salida; en cualquiera de los dos casos, el interior de la célula se vuelve más negativo.

7 Cuando un potencial postsináptico despolarizante alcanza el umbral, desencadenará un potencial de acción en el axón de la neurona postsináptica.

En la mayoría de las sinapsis químicas, la *transferencia de información es unidireccional*, desde una neurona presináptica hacia una neurona postsináptica o hacia un efector, como una fibra muscular o una célula glandular. Por ejemplo, la transmisión sináptica en una sinapsis o unión neuromuscular se dirige de una neurona motora somática a una fibra muscular esquelética (pero nunca en la dirección opuesta). Solamente los bulbos terminales sinápticos de las neuronas presinápticas pueden liberar neurotransmisores, y sólo en la membrana de la neurona postsináptica se hallan las proteínas receptoras que pueden reconocer el neurotransmisor y unirse a éste. En consecuencia, los potenciales de acción se propagan sólo en una dirección.



Potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios

Un neurotransmisor puede producir un potencial graduado excitatorio o inhibitorio. Un neurotransmisor que *despolarice* la membrana postsináptica es excitatorio porque el valor del potencial de membrana se acerca al valor umbral (véase la [Figura 12.14b](#)). Un potencial postsináptico despolarizante se denomina, en consecuencia, **potencial postsináptico excitatorio (PPSE)**. A pesar de que un único PPSE normalmente no inicia un impulso nervioso, la célula postsináptica se vuelve más excitable. Como está parcialmente despolarizada, es más probable que pueda alcanzar el umbral cuando se produzca el siguiente PPSE.

El neurotransmisor que produce *hiperpolarización* de la membrana postsináptica (véase la [Figura 12.14a](#)) es inhibitorio. Durante la hiperpolarización, la generación de un impulso nervioso se vuelve más difícil que lo normal, debido a que el potencial de membrana se torna más negativo y, de esta forma, se aleja aún más del umbral que en el estado de reposo. El potencial postsináptico hiperpolarizante se denomina **potencial postsináptico inhibitorio (PPSI)**.

Estructura de los receptores de neurotransmisores

Como ya explicamos, los neurotransmisores liberados desde una neurona presináptica se unen a **receptores de neurotransmisores** en la membrana plasmática de una célula postsináptica. Cada tipo de receptor de neurotransmisores tiene uno o más sitios de unión, donde se une el neurotransmisor específico. Cuando un neurotransmisor se une al receptor correcto, se abre un canal iónico y se forma un potencial postsináptico (ya sea un PPSE o un PPSI) en la membrana de la célula postsináptica. Los receptores de neurotransmisores se clasifican como receptores ionotrópicos o metabotrópicos; dicha clasificación se basa en la unión del neurotransmisor y el canal iónico, en la medida en que éstos sean componentes de la misma proteína o de proteínas diferentes.

Receptores ionotrópicos

Un **receptor ionotrópico** es un tipo de receptor de neurotransmisor que contiene un sitio de unión y un canal iónico. En otras palabras, el sitio de unión del neurotransmisor y el canal iónico son componentes de la *misma* proteína. Un receptor ionotrópico es un tipo de canal dependiente de ligando (véase [Figura 12.11b](#)). En ausencia del neurotransmisor (el ligando), se cierra el componente de canal iónico del receptor ionotrópico. Cuando el neurotransmisor correcto se une al receptor ionotrópico, el canal iónico se abre y acontece un PPSE o un PPSI en la célula postsináptica.

Muchos neurotransmisores excitatorios se unen a receptores ionotrópicos que contienen canales catiónicos ([Figura 12.23a](#)). Los PPSE son el resultado de la apertura de estos canales. Cuando los canales catiónicos se abren permiten el pasaje de los tres cationes más abundantes (Na^+ , K^+ y Ca^{2+}) a través de la membrana de la célula postsináptica, pero el influjo de Na^+ es mayor que el influjo de Ca^{2+} o el eflujo de K^+ , y el interior de la célula postsináptica se torna menos negativo (despolarizado).

Muchos neurotransmisores inhibitorios se unen a receptores ionotrópicos que contienen canales de cloruro ([Figura 12.23b](#)). Los PPSI son el resultado de la apertura de los canales de Cl^- . Cuando estos canales se abren, una cantidad mayor de iones cloruro difunden hacia el interior. El flujo hacia el interior de los iones Cl^- hace que el interior de la hendidura postsináptica se torne más negativo (hiperpolarizado).

Receptores metabotrópicos

Un **receptor metabotrópico** es un tipo de receptor de neurotransmisor que contiene un sitio de unión, pero carece de un canal iónico como parte de su estructura. Sin embargo, un receptor metabotrópico está acoplado a un canal iónico separado por un tipo de proteína de membrana denominada *proteína G*. Cuando un neurotransmisor se une a un receptor metabotrópico, la proteína G abre (o cierra directamente) el canal iónico; o bien puede actuar de forma indirecta activando otra molécula, un “segundo mensajero”, en el citosol, el que a su vez abre (o cierra) el canal iónico (véase una explicación detallada de las proteínas G en el Capítulo 18). Por lo tanto, un receptor metabotrópico difiere de un receptor ionotrópico en que el sitio de unión del neurotransmisor y el canal iónico son componentes de proteínas *diferentes*.

Algunos neurotransmisores inhibitorios se unen a receptores metabotrópicos que están conectados con canales de K^+ ([Figura 12.23c](#)). La apertura de estos canales de K^+ produce los PPSI. Cuando los canales de K^+ se abren, una mayor cantidad de iones potasio difunde hacia afuera. El flujo hacia afuera de los iones K^+ hace que la célula postsináptica se torne más negativa (hiperpolarizada).

Efectos postsinápticos diferentes para el mismo neurotransmisor

El mismo neurotransmisor puede ser excitatorio en algunas sinapsis e inhibitorio en otras, y esto depende de la estructura del receptor del neurotransmisor a la que se une. Por ejemplo, en algunas sinapsis excitatorias la acetilcolina (ACh) se une a receptores ionotrópicos que contienen canales catiónicos que se abren y posteriormente generan PPSE en la célula postsináptica ([Figura 12.23a](#)). Por el contrario, en algunas sinapsis inhibitorias la ACh se une a receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G que abren canales de K^+ , lo que conduce a la formación de PPSI en la célula postsináptica ([Figura 12.23c](#)).

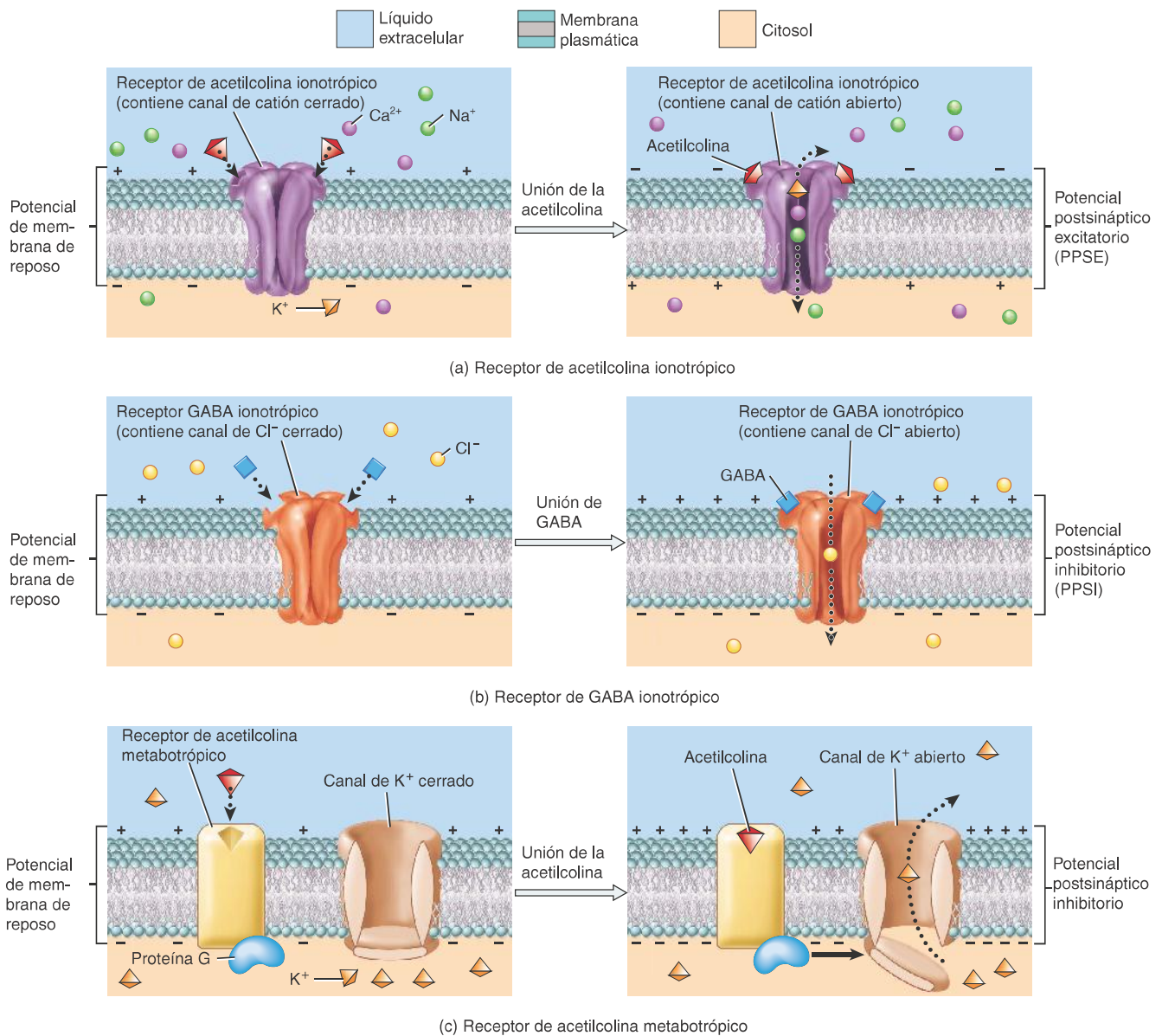
Eliminación de los neurotransmisores

La eliminación de los neurotransmisores de la hendidura sináptica es esencial para la función sináptica normal. Si un neurotransmisor persistiera en la hendidura sináptica, produciría una estimulación interminable en la neurona postsináptica, en la fibra muscular o en la célula glandular. La eliminación de los neurotransmisores se produce por medio de tres vías:

1. **Difusión.** Una parte de las moléculas neurotransmisoras liberada en la sinapsis difunde hacia afuera de la hendidura sináptica. Una vez que una molécula neurotransmisoras no está dentro del alcance de sus receptores, pierde la capacidad para producir algún efecto.
2. **Degradación enzimática.** Ciertos neurotransmisores son inactivados a través de la degradación enzimática. Por ejemplo, la enzima acetilcolinesterasa hidroliza la acetilcolina en la hendidura sináptica.
3. **Recaptación celular.** Muchos neurotransmisores son transportados activamente hacia el interior de las neuronas que los liberaron (recaptación). Otros son transportados hacia las células gliales adyacentes (captación). Las neuronas que liberan noradrenalina, por ejemplo, recaptan rápidamente este neurotransmisor, lo reciclan y lo almacenan en nuevas vesículas sinápticas. Las proteínas de membrana que realizan esta recaptación se denominan *transportadores de neurotransmisores*.

Figura 12.23 **Receptores ionotrópicos y metabotrópicos de los neurotransmisores.** a) El receptor ionotrópico de acetilcolina (ACh) contiene dos sitios de unión para el neurotransmisor ACh y un canal catiónico. La unión de ACh a este receptor hace que el canal catiónico se abra. La apertura del canal catiónico permite el pasaje de los tres cationes más abundantes (Na^+ , K^+ y Ca^{2+}) a través de la membrana de la célula postsináptica, pero el ingreso de Na^+ es mayor que el ingreso de Ca^{2+} o la salida de K^+ y se genera un potencial postsináptico excitatorio (PPSE). b) El receptor ionotrópico de ácido gamma-aminobutírico (GABA) con tiene dos sitios de unión para el neurotransmisor GABA y un canal de Cl^- . La unión de GABA a este receptor hace que el canal del Cl^- se abra. La apertura del canal de Cl^- permite que una mayor cantidad de iones cloruro difundan hacia el interior y se genera un potencial postsináptico inhibitorio (PPSI). c) El receptor metabotrópico de acetilcolina (ACh) contiene un sitio de unión para el neurotransmisor ACh. La unión de ACh a este receptor activa una proteína G, la que a su vez abre un canal de K^+ . La apertura del canal de K^+ permite que una mayor cantidad de iones K^+ difunda fuera de la célula y se forma un PPSI.

Un receptor ionotrópico es un tipo de receptor de neurotransmisores que contiene un sitio de unión para el neurotransmisor y un canal iónico; un receptor metabotrópico es un tipo de receptor de neurotransmisores que contiene un sitio de unión para el neurotransmisor y está acoplado a un canal iónico separado por una proteína G.



? El neurotransmisor acetilcolina (ACh) es excitatorio en algunas sinapsis e inhibitorio en otras, ¿Cómo es posible?



Sumación espacial y sumación temporal de los potenciales postsinápticos

Una neurona típica del SNC recibe aferencias de 1 000 a 10 000 sinapsis. La integración de estas aferencias involucra la sumación de los potenciales postsinápticos que se forman en la neurona postsináptica. Recuerde que sumación es el proceso por medio del cual se suman los potenciales graduados. Cuanto mayor sea la suma de los PPSE, mayor será la posibilidad de que se alcance el umbral. En el umbral, se producirán uno o más impulsos nerviosos (potenciales de acción).


Existen dos tipos de sumación: sumación espacial y sumación temporal. La **sumación espacial** es la sumación de potenciales postsinápticos, en respuesta a estímulos que ocurren en diferentes *localizaciones* en la membrana de una célula postsináptica al mismo tiempo. Por ejemplo, la sumación espacial es el resultado de la acumulación de neurotransmisores liberados por *varios* bulbos terminales presinápticos (Figura 12.24a). La **sumación temporal** es la sumación de potenciales postsinápticos, en respuesta a estímulos que ocurren en la misma localización en la membrana de la célula postsináptica pero en *diferentes* momentos. Por ejemplo, la sumación temporal es el resultado de la acumulación de neurotransmisores liberados por un *único* bulbo terminal presináptico dos o más veces en rápida sucesión

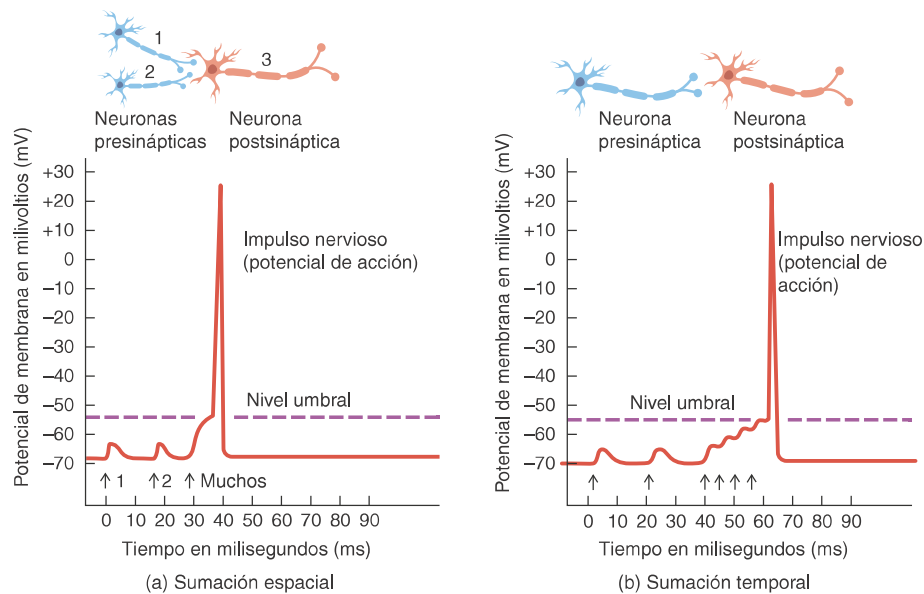
(Figura 12.24b). Como un PPSE típico dura alrededor de 15 ms, la segunda liberación de neurotransmisor debe ocurrir rápidamente después de la primera, si es que se ha de producir la sumación temporal. La sumación es algo similar a una votación por Internet. La situación en la cual muchas personas están votando al mismo tiempo por “sí” o por “no” acerca de un tema puede ser comparada con la sumación espacial. Una persona que vota repetida y rápidamente es comparable con la sumación temporal. La mayor parte del tiempo, las sumaciones espacial y temporal actúan en forma conjunta para influir sobre la posibilidad de que una neurona desencadene un impulso.

Una única neurona postsináptica recibe aferencias de muchas neuronas presinápticas; algunas de ellas liberan neurotransmisores excitatorios, y otras liberan neurotransmisores inhibitorios (Figura 12.25). La suma de todos los efectos excitatorios e inhibitorios, en un momento dado, determinará el resultado final en la neurona postsináptica, que puede responder de los modos siguientes:

1. **PPSE.** Si los efectos excitatorios totales son mayores que los efectos inhibitorios totales pero sin alcanzar el umbral para la estimulación, el resultado será la generación de PPSE que no alcancen el umbral. Después de un PPSE, los estímulos siguientes podrán generar impulsos nerviosos con mayor facilidad por medio de la sumación, ya que la neurona se encuentra parcialmente despolarizada.

Figura 12.24 Sumación espacial y sumación temporal. a) Cuando las neuronas presinápticas 1 y 2 causan separadamente PPSE (flechas) en la neurona postsináptica 3, en ésta no se alcanza el nivel umbral. La sumación espacial sólo puede ocurrir cuando las neuronas 1 y 2 actúan simultáneamente sobre la neurona 3; sus PPSE se suman, se llega de esta forma al nivel umbral y se desencadena un impulso nervioso. b) La sumación temporal tiene lugar cuando un estímulo aplicado al mismo axón en rápida sucesión (flechas) ocasiona la superposición de los PPSE, que en consecuencia se suman. Cuando la despolarización alcanza el nivel umbral, se genera un impulso nervioso.


 La sumación espacial es el resultado de la acumulación del neurotransmisor liberado simultáneamente por varios bulbos terminales sinápticos; la sumación temporal es el resultado de la acumulación del neurotransmisor liberado por un único bulbo terminal sináptico dos veces o más en sucesión rápida.

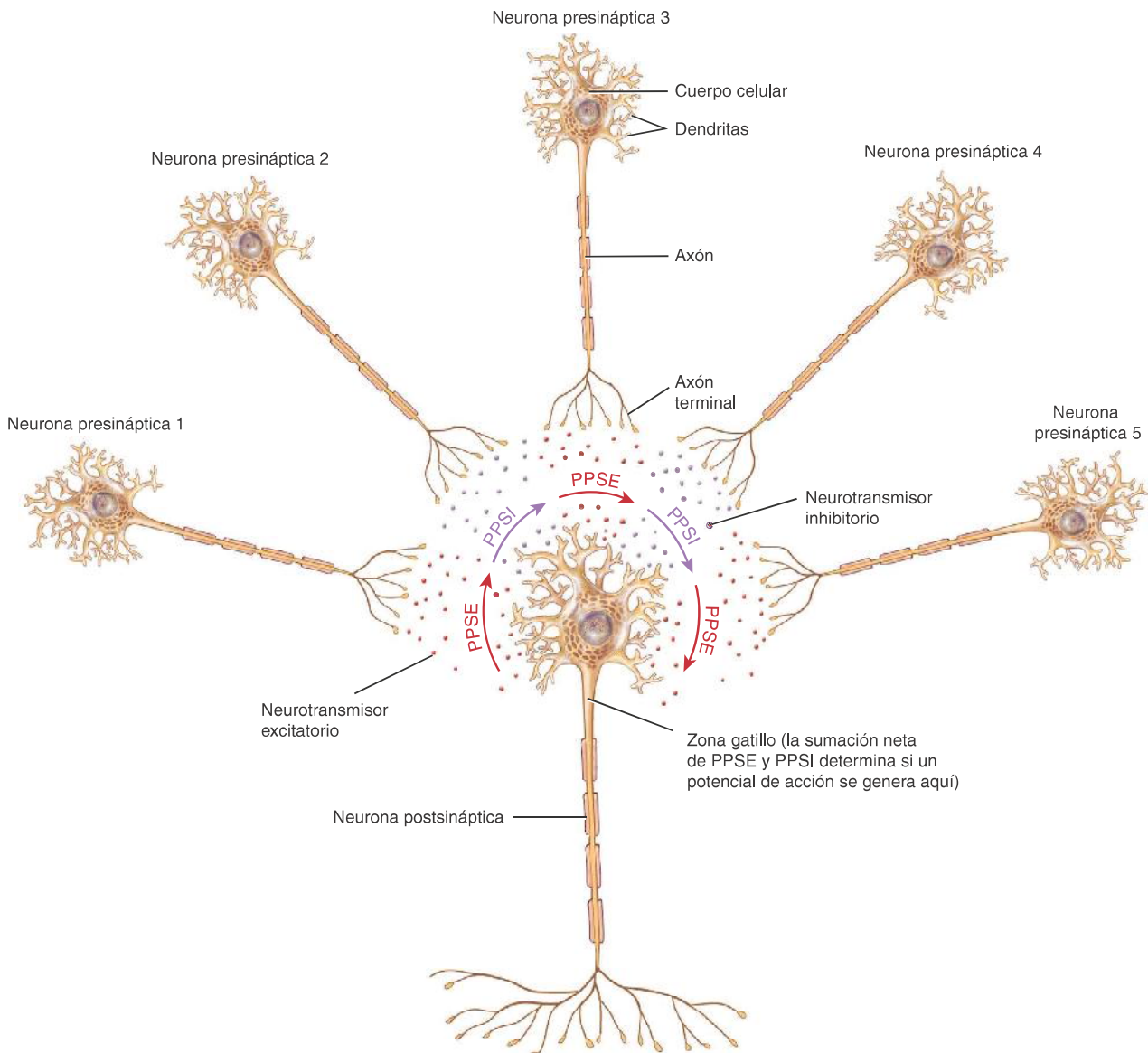



-  Suponga que los PPSE se suman en una neurona postsináptica en respuesta a la estimulación simultánea por los neurotransmisores glutamato, serotonina y acetilcolina liberados por tres neuronas presinápticas separadas. ¿Es un ejemplo de sumación espacial o temporal?

2. **Impulso/s nervioso/s.** Si los efectos excitatorios totales son más importantes que los efectos inhibitorios totales y se alcanza el umbral, se dispararán uno o más impulsos nerviosos (potenciales de acción). La generación de los impulsos continuará siempre que el PPSE alcance el valor umbral o se halle por encima de éste.
3. **PPSI.** Si los efectos inhibitorios totales son más importantes que los efectos excitatorios, se producirá la hiperpolarización de la membrana (PPSI). El resultado será la inhibición de la neurona postsináptica y la incapacidad consecuente para generar un impulso nervioso.

Figura 12.25 Sumación de potenciales postsinápticos en la zona gatillo de una neurona postsináptica. Las neuronas presinápticas 1, 3 y 5 liberan neurotransmisores excitatorios (puntos rojos) que generan potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) (flechas rojas) en la membrana de una neurona postsináptica. Las neuronas presinápticas 2 y 4 liberan neurotransmisores inhibitorios (puntos púrpura) que generan potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI) (flechas púrpura) en la membrana de la neurona postsináptica. La sumación neta de estos PPSE y PPSI determina si se genera un potencial de acción en la zona gatillo de la neurona postsináptica.

 Si la sumación neta de PPSE y PPSI es una despolarización que alcanza el umbral, se producirá un potencial de acción en la zona gatillo de una neurona postsináptica.



 Suponga que la sumación neta de los PPSE y los PPSI, que se muestra en la figura, es una despolarización que lleva el potencial de membrana de la zona gatillo de la neurona postsináptica hasta -60 mV. ¿Se producirá un potencial de acción en la neurona postsináptica?



CORRELACIÓN CLÍNICA | Envenenamiento con estriquina

La importancia de las neuronas inhibitorias se puede apreciar en toda su magnitud cuando se observa qué sucede cuando su actividad es bloqueada. Normalmente, las neuronas inhibitorias de la médula espinal llamadas *células de Renshaw* liberan el neurotransmisor glicina en las sinapsis inhibitorias entre esas células y las neuronas motoras somáticas. Esta aferencia inhibitoria hacia las neuronas motoras impide la contracción excesiva de los músculos esqueléticos. La **estriquina** es un veneno letal utilizado principalmente como pesticida para controlar ratas,

topos, ardillas terrestres y coyotes. Cuando es ingerida, se une a los receptores de glicina y los bloquea. En consecuencia, se pierde el delicado equilibrio entre la excitación y la inhibición en el SNC, y las neuronas motoras generan impulsos nerviosos sin ninguna restricción. Todos los músculos esqueléticos, incluso el diafragma, se contraen completamente y permanecen en ese estado. Como el diafragma no puede relajarse, la víctima pierde su capacidad de inspirar y se produce, como consecuencia, la asfixia por sofocación.

En el Cuadro 12.3, se resumen los elementos estructurales y funcionales de la neurona.

✓ PREGUNTAS DE REVISIÓN

- ¿Por qué mecanismos se produce la eliminación del neurotransmisor de la hendidura sináptica?
- ¿En qué se asemejan y en qué difieren los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios?
- ¿Por qué se dice que los potenciales de acción son del tipo "todo o nada"? ¿Por qué los PPSE y los PPSI se describen como "graduados"?

12.5 NEUROTRANSMISORES

● OBJETIVO

- Describir los distintos tipos de neurotransmisores y sus funciones.

Existen alrededor de 100 sustancias químicas conocidas como neurotransmisores o que presuntamente lo son. Algunos se unen a receptores específicos y actúan rápidamente abriendo o cerrando canales iónicos de la membrana. Otros actúan con más lentitud, a través de los sistemas de segundos mensajeros, para influir en las reacciones químicas.

CUADRO 12.3

Resumen de las estructuras y funciones de la neurona

	ESTRUCTURA	FUNCIONES
	Dendritas	Reciben los estímulos a partir de la activación de canales iónicos dependientes de ligando o de canales mecánicamente regulados; en las neuronas sensitivas, produce potenciales receptores o generadores; en las neuronas motoras y en las interneuronas, da lugar a potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios (PPSE y PPSI).
	Cuerpo celular	Recibe estímulos y produce PPSE y PPSI, a través de la activación de canales iónicos dependientes de ligando.
	Unión del cono axónico con el segmento inicial del axón	Zona gatillo en muchas neuronas; integra los PPSE y PPSI, y si la suma da como resultado una despolarización que alcanza el umbral, inicia el potencial de acción (impulso nervioso).
	Axón	Propaga (conduce) los impulsos nerviosos desde el segmento inicial (o desde las dendritas de las neuronas sensitivas) hasta los terminales axónicos de manera autorregenerativa; la amplitud del impulso no varía a medida que éste se propaga a lo largo del axón.
	Axones terminales y bulbos terminales sinápticos (o varicosidades)	La entrada de Ca^{2+} provocada por la fase de despolarización del impulso nervioso desencadena la exocitosis de neurotransmisores desde las vesículas sinápticas.

Referencia:

- La membrana plasmática incluye canales activados químicamente
- La membrana plasmática incluye canales de Na^+ y de K^+ dependientes del voltaje
- La membrana plasmática incluye canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje

micas intracelulares. El resultado de cualquiera de estos procesos puede ser la excitación o la inhibición de las neuronas postsinápticas. Muchos neurotransmisores actúan también como hormonas y son liberados en el torrente sanguíneo por células endocrinas distribuidas en distintos órganos del cuerpo. Dentro del cerebro, ciertas neuronas, denominadas **células neurosecretoras**, también secretan hormonas. Los neurotransmisores pueden dividirse en dos grupos, según su tamaño: neurotransmisores de moléculas pequeñas y neuropéptidos (Figura 12.26).

Neurotransmisores de moléculas pequeñas

En este grupo se encuentran la acetilcolina, los aminoácidos, las aminas biógenas, el ATP y otras purinas, el óxido nítrico y el monóxido de carbono.

Acetilcolina

El neurotransmisor mejor estudiado es la **acetilcolina (ACh)**, liberada por muchas neuronas en el SNP y algunas neuronas en el SNC. La ACh se comporta como un neurotransmisor excitatorio en ciertas sinapsis, como la unión neuromuscular, donde la asociación de la ACh a los receptores ionotrópicos produce la apertura de canales catiónicos (véase la Figura 12.23a). También puede ser un neurotransmisor inhibitorio en otras sinapsis, donde se une a receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G, que abren canales de K^+ (véase la Figura 12.23c). Por ejemplo, la ACh disminuye la frecuencia cardíaca por su acción en las sinapsis inhibitorias que establecen las neuronas parasimpáticas del nervio vago (X). La enzima *acetilcolinesterasa (AChE)* inactiva la ACh mediante su escisión en los fragmentos de acetato y colina.

Aminoácidos

Varios aminoácidos actúan como neurotransmisores en el SNC. El **glutamato** (ácido glutámico) y el **aspartato** (ácido aspártico) poseen efectos excitatorios potentes. Casi todas las neuronas excitatorias del SNC y quizá tal vez, la mitad de las sinapsis en el encéfalo, se llevan a cabo por medio del glutamato. En algunas sinapsis glutamatérgicas, la unión del neurotransmisor a los receptores ionotrópicos abre los canales catiónicos. El ingreso consecuente de cationes (principalmente de iones Na^+) produce un PPSE. La inactivación del glutamato tiene lugar a través de la recaptación. Los transportadores de glutamato devuelven activamente el glutamato hacia los bulbos terminales sinápticos y a las células gliales adyacentes.

El **ácido gammaaminobutírico (GABA)** y la **glicina** son neurotransmisores inhibitorios importantes. En muchas sinapsis, la unión del GABA a los receptores ionotrópicos produce la apertura de canales de Cl^- (véase la Figura 12.23b). El GABA se encuentra limitado al SNC, donde es el neurotransmisor inhibitorio más frecuente. Hasta la tercera parte de todas las sinapsis encefálicas utilizan GABA. Los fármacos ansiolíticos, como el diazepam (Valium®), aumentan la acción del GABA. Al igual que el GABA, la unión de la glicina a los receptores ionotrópicos produce la apertura de canales de Cl^- . Alrededor de la mitad de las sinapsis inhibitorias presentes en la médula espinal se produce gracias al aminoácido glicina; en el resto, se utiliza GABA.

causa más frecuente de excitotoxicidad es la falta de aporte de oxígeno al encéfalo a causa de isquemia (flujo sanguíneo insuficiente), como sucede durante un accidente cerebrovascular. La carencia de oxígeno produce la falla de los transportadores de glutamato, por lo cual el glutamato se acumula en los espacios intersticiales entre las neuronas y las células gliales y, literalmente, conduce a éstas hacia la muerte. Hay ensayos clínicos que se hallan en curso para determinar si los fármacos antiglutamato administrados después de un accidente cerebrovascular pueden ofrecer alguna protección frente a la excitotoxicidad.

Aminas biógenas

Ciertos aminoácidos son modificados y descarboxilados (se elimina el grupo carboxilo) para producir las aminas biógenas. Entre los más abundantes en el sistema nervioso, se encuentran la noradrenalina, la adrenalina, la dopamina y la serotonina. La mayoría de las aminas biógenas pueden generar tanto excitación como inhibición, según el tipo de receptor metabotrópico presente en la sinapsis.

La **noradrenalina (NA)** cumple una función importante en el despertar (después de un sueño profundo), en la actividad onírica y en la regulación del estado de ánimo. Un número menor de neuronas encefálicas utiliza **adrenalina** como neurotransmisor. Tanto la adrenalina como la noradrenalina actúan como hormonas. Las células de la médula suprarrenal, la porción interna de la glándula suprarrenal, las liberan en la sangre.

Las neuronas encefálicas que contienen el neurotransmisor **dopamina (DA)** son activadas durante las respuestas emocionales, los comportamientos adictivos y las experiencias placenteras. Además, las neuronas que liberan dopamina ayudan a regular el tono de los músculos voluntarios y algunos aspectos del movimiento, por medio de la contracción de los músculos esqueléticos. La rigidez muscular que se instala en la enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de las neuronas que liberan dopamina (véase Trastornos: Desequilibrios homeostáticos en el Capítulo 16). Una de las formas de esquizofrenia es causada por la acumulación excesiva de dopamina.

La noradrenalina, la dopamina y la adrenalina se clasifican químicamente como **catecolaminas**. Todas tienen un grupo amino ($-NH_2$) y un anillo catecol compuesto por seis carbonos y dos grupos hidroxilo ($-OH$) adyacentes. Las catecolaminas se sintetizan a partir del aminoácido tirosina. La inactivación de las catecolaminas se produce a través de la recaptación por los bulbos terminales sinápticos. Luego, pueden ser recicladas y almacenadas nuevamente en las vesículas sinápticas o ser destruidas por diferentes enzimas. Las dos enzimas que desdoblan las catecolaminas son la **catecol-O-metiltransferasa (COMT)** y la **monoaminoxidasa (MAO)**.

La **serotonina**, también conocida como **5-hidroxitriptamina (5-HT)**, se encuentra concentrada en las neuronas de la zona del encéfalo llamada núcleos del rafe. Se piensa que este neurotransmisor interviene en la percepción sensorial, la regulación de la temperatura, el control del estado de ánimo, el apetito y la inducción al sueño.

CORRELACIÓN CLÍNICA | Excitotoxicidad

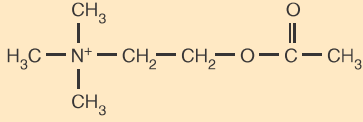
La presencia de altos niveles de glutamato en el líquido intersticial del SNC ocasiona **excitotoxicidad**, una destrucción de neuronas a partir de la activación prolongada de la transmisión sináptica excitatoria. La

CORRELACIÓN CLÍNICA | Depresión

La **depresión** es un trastorno que afecta a más de 18 millones de personas por año en los Estados Unidos. Los individuos deprimidos se sienten tristes y desesperanzados; muestran falta de interés por las actividades que antes disfrutaban y experimentan pensamientos suicidas. Existen varios tipos de depresión. Una persona que presenta una **depresión mayor** experimenta síntomas que duran más de dos sema-

NEUROTRANSMISORES DE MOLÉCULA PEQUEÑA

Acetilcolina



Óxido nítrico

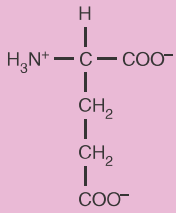


Monóxido de carbono

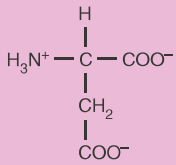


Aminoácidos

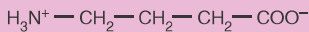
Glutamato



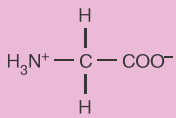
Aspartato



Ácido gamma aminobutírico (GABA)

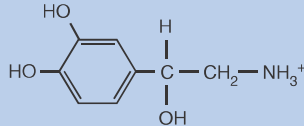


Glicina

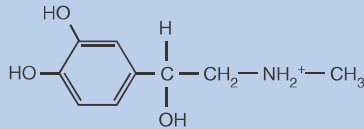


Aminas biógenas

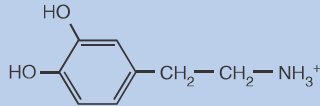
Noradrenalina



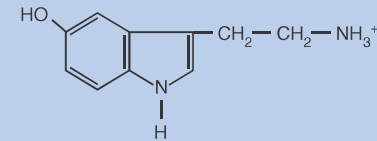
Adrenalina



Dopamina

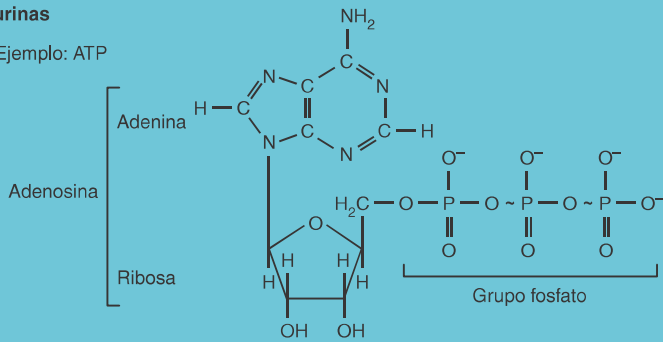


Serotonina



Purinas

Ejemplo: ATP



Neuropéptidos

Ejemplo: sustancia P

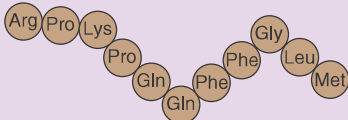


Figura 12.26 Neurotransmisores. Los neurotransmisores se dividen en dos tipos principales, según su tamaño: neurotransmisores de molécula pequeña y neuropéptidos. Los neurotransmisores de molécula pequeña incluyen: acetilcolina, aminas biógenas, purinas, óxido nítrico y monóxido de carbono. El neuropéptido que se muestra es la sustancia P, que consiste en 11 aminoácidos unidos por enlaces peptídicos en el orden siguiente: arginina (Arg), prolina (Pro), lisina (Lys), prolina, glutamina (Gln), glutamina, fenilalanina (Phe), fenilalanina, glicina (Gly), leucina (Leu) y metionina (Met).

Los neurotransmisores son sustancias químicas que utilizan las neuronas para comunicarse con otras neuronas, fibras musculares y glándulas.

¿Por qué la noradrenalina, la adrenalina, la dopamina y la serotonina son clasificadas como aminas biógenas?

nas. Un individuo con **distimia** experimenta episodios de depresión que alternan con períodos en los que se siente bien. Un sujeto que padece un **trastorno bipolar**, o *enfermedad maniaco-depresiva*, experimenta episodios recurrentes de depresión y euforia (manía) extremas. Aquellos que presentan **trastorno afectivo estacional** experimentan depresión durante los meses invernales, cuando la duración del día es breve (véase Correlación clínica: Trastorno afectivo estacional y desfase por vuelo en el Capítulo 18). Aunque se desconoce la causa exacta de la depresión, la investigación sugiere que está vinculada a un desequilibrio de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina y dopamina en el encéfalo. Los factores que pueden contribuir a la depresión incluyen herencia, estrés, enfermedades crónicas, algunos rasgos particulares de la personalidad (como baja autoestima) y cambios hormonales. Los fármacos constituyen el tratamiento más frecuente de la depresión. Por ejemplo, los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** son fármacos que proporcionan alivio para algunas formas de depresión. Al inhibir la recaptación de serotonina por los transportadores del neurotransmisor, los ISRS prolongan su actividad en las sinapsis del encéfalo. Algunos de estos fármacos son fluoxetina (Prozac[®]), paroxetina (Paxil[®]) y sertralina (Zoloft[®]).

ATP y otras bases púricas

La característica estructura anular de la porción adenosa del ATP (Figura 12.26) se denomina anillo púrico. La adenosina en sí misma y sus derivados trifosfato, difosfato y monofosfato (ATP, ADP y AMP) actúan como neurotransmisores excitatorios, tanto en el SNC como en el SNP. La mayoría de las vesículas sinápticas que contienen ATP también contienen otros neurotransmisores. En el SNP, algunas neuronas simpáticas liberan noradrenalina junto con ATP; ciertas neuronas parasimpáticas liberan ATP y acetilcolina en las mismas vesículas.

Óxido nítrico

El **óxido nítrico (NO)**, un gas simple, es un importante neurotransmisor secretado en el encéfalo, en la médula espinal, en las glándulas suprarrenales y en los nervios del pene; y produce varios efectos en el cuerpo. Está constituido por un único átomo de nitrógeno, en contraste con el óxido nítrico (N_2O) o gas hilarante, que tiene dos átomos de nitrógeno. El N_2O se utiliza en ocasiones como anestésico durante procedimientos dentales.

La enzima **óxido nítrico sintetasa (NOS)** cataliza la formación del NO a partir del aminoácido arginina. Sobre la base de la presencia de la NOS, se estima que más del 2% de las neuronas encefálicas producen NO. A diferencia de todos los neurotransmisores conocidos, el NO no se sintetiza de antemano ni se acumula en vesículas sinápticas. En cambio, la producción de NO se regula según la demanda y actúa en forma inmediata. Sus efectos son breves, ya que el NO es un radical libre altamente reactivo. Se mantiene menos de 10 segundos antes de combinarse con oxígeno y agua para formar nitratos y nitritos inactivos. Dado que el NO es una molécula soluble en lípidos, se difunde desde las células que lo producen hacia las células vecinas, donde activa una enzima que comienza la producción de un segundo mensajero denominado GMP cíclico. Algunas investigaciones sugieren que el NO desempeña una función importante en la memoria y en el aprendizaje.

La primera vez que se reconoció el NO como una molécula reguladora fue cuando se descubrió, en 1987, que una sustancia química denominada factor relajante derivado del endotelio (EDRF) era en realidad NO. Las células endoteliales de la pared de los vasos sanguíneos liberan NO; éste difunde hacia las células musculares lisas adya-

centes y provoca su relajación. El resultado es la vasodilatación, es decir, un aumento en el diámetro del vaso sanguíneo. Los efectos de la vasodilatación pueden variar desde una disminución de la tensión arterial hasta la erección del pene en los hombres. El sildenafil (Viagra[®]) mejora la disfunción eréctil (impotencia) al aumentar el efecto del NO. En cantidades mayores, el NO es sumamente tóxico. Las células fagocíticas, como los macrófagos y ciertos leucocitos de la sangre, producen NO para eliminar microorganismos y células tumorales.

Monóxido de carbono

El monóxido de carbono (CO), al igual que el NO, no es producido por adelantado ni empaquetado en vesículas sinápticas. También es formado según la necesidad y difunde hacia afuera de las células que lo producen, en las células adyacentes. El CO es un neurotransmisor excitatorio producido en el encéfalo y en respuesta a algunas funciones neuromusculares y neuroglandulares. El CO podría proteger contra la actividad neuronal y podría estar relacionado con dilatación de los vasos sanguíneos, memoria, (sentido del olfato), visión, termorregulación, liberación de insulina y actividad antiinflamatoria.

Neuropéptidos

Los **neuropéptidos** son numerosos neurotransmisores constituidos por entre 3 y 40 aminoácidos unidos por enlaces peptídicos ampliamente distribuidos, tanto en el SNC como en el SNP. Los neuropéptidos se unen a receptores metabotrópicos y tienen acciones tanto inhibitorias como excitatorias, dependiendo del tipo de receptor metabotrópico en la sinapsis. Los neuropéptidos se forman en el cuerpo celular de la neurona, se acumulan en el interior de vesículas y son transportados hacia los axones terminales. Además de su función como neurotransmisores, muchos neuropéptidos también actúan como hormonas que regulan las respuestas fisiológicas en otras partes del cuerpo.

Los científicos han descubierto que ciertas neuronas encefálicas poseen receptores en su membrana plasmática para drogas opiáceas, como la morfina y la heroína. La búsqueda para encontrar los ligandos naturales de estos receptores trajo a la luz los primeros neuropéptidos: dos moléculas, cada una formada por una cadena de cinco aminoácidos, denominadas **encefalinas**. Su potente efecto analgésico (supresión del dolor) es 200 veces más potente que el de la morfina. Entre estos denominados *peptidos opioides* se hallan las **endorfinas** y las **dinorfinas**. Se piensa que los péptidos opioides son los analgésicos naturales del cuerpo. La base de la acción analgésica (pérdida de la sensación dolorosa) de la acupuntura residiría en la liberación de opioides endógenos. Estos neuropéptidos también han sido relacionados con el aumento de la memoria y el aprendizaje, con sentimientos de placer o euforia, con el control de la temperatura corporal, con la regulación de las hormonas que afectan el comienzo de la pubertad, la actividad sexual y la reproducción, y con enfermedades mentales como la depresión y la esquizofrenia.

Otro neuropéptido, la **sustancia P**, es liberado por neuronas que transmiten aferencias relacionadas con el dolor, desde los receptores nociceptivos periféricos hacia el sistema nervioso central y aumentan la percepción del dolor. Las encefalinas y las endorfinas suprimen la liberación de sustancia P, que causan una disminución del número de impulsos nerviosos relacionados con sensaciones dolorosas que son retransmitidos hacia el encéfalo. Se ha demostrado también que la sustancia P contrarresta los efectos de ciertos elementos químicos nocivos para los nervios, y esto condujo a la especulación sobre si podría ser útil en el tratamiento de procesos de degeneración nerviosa.



En el Cuadro 12.4 se presenta una descripción concisa de estos neuropéptidos, como también de otros que serán descritos más adelante.



CORRELACIÓN CLÍNICA I Modificación de los efectos de los neurotransmisores

Algunas sustancias naturalmente presentes en el cuerpo, como también ciertas drogas y toxinas, pueden **modificar los efectos de los neurotransmisores** de varias maneras:

1. La síntesis de neurotransmisores puede ser estimulada o inhibida. Por ejemplo, muchos pacientes que presentan enfermedad de Parkinson (véase Trastornos: Desequilibrios hemostáticos en el Capítulo 16) se benefician por la acción del fármaco L-dopa, ya que éste actúa como precursor de la dopamina. Por un período limitado, la administración de L-dopa aumenta la producción de dopamina en las áreas encefálicas afectadas.
2. La liberación de neurotransmisores puede ser aumentada o bloqueada. Las anfetaminas promueven la liberación de dopamina y de noradrenalina. La toxina botulínica provoca parálisis, por el bloqueo de la liberación de acetilcolina desde las neuronas motoras somáticas.
3. Los receptores de los neurotransmisores pueden ser activados o bloqueados. Los agentes que se unen a los receptores y aumentan o imitan los efectos del neurotransmisor natural se denominan **agonistas**. El isoproterenol (Isuprel®) es un potente agonista de la adrenalina y de la noradrenalina. Puede ser utilizado para dilatar las vías aéreas durante un ataque de asma. Los agentes que se unen y bloquean el receptor de un neurotransmisor reciben el nombre de **antagonistas**. La olanzapina (Zyprexa®), un fármaco que se prescribe para el tratamiento de la esquizofrenia, es un antagonista de la serotonina y de la dopamina.
4. La eliminación de los neurotransmisores puede ser estimulada o inhibida. Por ejemplo, la cocaína produce euforia (sentimientos intensamente placenteros) por el bloqueo de los transportadores para la recaptación de la dopamina. Esta acción permite que la dopamina permanezca más tiempo en la hendidura sináptica y produzca una estimulación excesiva de ciertas regiones encefálicas.

✓ PREGUNTAS DE REVISIÓN

16. ¿Cuáles son los neurotransmisores que tienen actividad excitatoria? ¿Cuáles son los que tienen actividad inhibitoria? ¿Cómo ejercen estos efectos?
17. ¿En qué aspectos el óxido nítrico difiere de todos los neurotransmisores conocidos previamente?

12.6 CIRCUITOS NERVIOSOS

■ OBJETIVO

- Identificar los diferentes tipos de circuitos presentes en el sistema nervioso.

El SNC contiene miles de millones de neuronas organizadas en complejas redes que se denominan **circuitos nerviosos**, grupos funcionales de neuronas que procesan tipos específicos de información. En un **circuito simple en serie**, una neurona presináptica estimula una única neurona postsináptica. La segunda neurona estimulará luego a otra, y así sucesivamente. La mayoría de los circuitos nerviosos son, sin embargo, mucho más complejos.

Una única neurona presináptica puede hacer sinapsis con varias neuronas postsinápticas. Este tipo de organización, denominado **divergencia**, permite que una neurona presináptica pueda influir sobre varias neuronas postsinápticas (o varias fibras musculares o células glandulares) al mismo tiempo. En un **circuito divergente**, el impulso nervioso proveniente de una única neurona presináptica genera la estimulación de un número cada vez mayor de células, a lo largo del circuito (Figura 12.27a). Por ejemplo, un pequeño número de neuronas encefálicas que coordinan un movimiento específico de una parte del cuerpo pueden estimular a un número mucho mayor de neuronas de la médula espinal. Las señales sensoriales también están organizadas en circuitos divergentes, y permiten que un impulso sensorial sea retransmitido a diversas regiones del encéfalo. Este tipo de organización amplifica la señal.

CUADRO 12.4

Neuropéptidos

SUSTANCIA	DESCRIPCIÓN
Sustancia P	Se encuentra en las neuronas sensitivas, en las vías de la médula espinal y en regiones del encéfalo que se asocian con el dolor; aumenta la percepción del dolor.
Enkefalinas	Inhiben los impulsos dolorosos por la supresión de la liberación de la sustancia P; podrían cumplir una función en la memoria, en el aprendizaje, en el control de la temperatura corporal, en la actividad sexual y en las enfermedades mentales.
Endorfinas	Inhiben los impulsos dolorosos por la supresión de la liberación de la sustancia P; podrían cumplir una función en la memoria, en el aprendizaje, en el control de la temperatura corporal, en la actividad sexual y en las enfermedades mentales.
Dinorfinas	Podrían estar relacionadas con el control del dolor y el registro de las emociones.
Hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras	Producidas por el hipotálamo, regulan la liberación de hormonas por parte de la adenohipófisis.
Angiotensina II	Estimula la sed; podría regular la presión arterial en el encéfalo. Como hormona, causa vasoconstricción y promueve la liberación de aldosterona, que aumenta la reabsorción de sal y agua a nivel renal.
Colecistocinina (CCK)	Se encuentra en el encéfalo y en el intestino delgado; podría regular la alimentación, al actuar como una señal de detención. Como hormona, regula la secreción pancreática de enzimas durante la digestión y la contracción del músculo liso en el tubo digestivo.