

UNED

PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA

Paloma Collado Guirao (*Coordinadora*)
Antonio Guillamón Fernández
Javier Ortiz-Caro Hoyos
Francisco Claro Izaguirre
Mónica Rodríguez Zafra
Helena Pinos Sánchez
Beatriz Carrillo Urbano



Nueva edición modificada en 2017





Psicología Fisiológica

PALOMA COLLADO GUIRAO (coord.)
ANTONIO GUILLAMÓN FERNÁNDEZ
JAVIER ORTIZ-CARO HOYOS
FRANCISCO CLARO IZAGUIRRE
MÓNICA RODRÍGUEZ ZAFRA
HELENA PINOS SÁNCHEZ
BEATRIZ CARRILLO URBANO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA

PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA
6201204GR02B01

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo públicos.

© Universidad Nacional de Educación a Distancia
Madrid 2017

*Librería UNED: c/ Bravo Murillo, 38 - 28015 Madrid
Tels.: 91 398 75 60 / 73 73
e-mail: libreria@adm.uned.es*

© Paloma Collado (coord.), Antonio Guillamoón, Francisco Claro,
Mónica Rodríguez, Helena Pinos, Beatriz Carrillo y Javier Ortiz-Caro

*ISBN: 978-84-362-7209-3
Depósito legal: M-23031-2017*

Primera edición: agosto de 2017

*Maquetación: UNED
Impreso en España - Printed in Spain*

*Impresión y encuadernación: Imprenta Nacional de la AEBOE
Avda. de Manoteras, 54 - 28050 Madrid*



Índice

Capítulo 1. Introducción a la Psicología Fisiológica	11
1. Las líneas de pensamiento científico que conforman la psicología fisiológica actual	13
2. Los determinantes de la conducta	16
3. Las técnicas de investigación en psicología fisiológica	17
4. Gestión de la información en psicología fisiológica	21
4.1. Necesidad de una buena gestión de la información en Psicología Fisiológica	21
4.2. Las bases de datos más importantes para el estudio de la Psicología Fisiológica	22
Bibliografía	23
Capítulo 2. Dormir y soñar	25
1. Los registros electroencefalográficos durante la vigilia	27
2. EEG durante el sueño	28
3. Las diferencias entre las fases REM y NREM de sueño	30
4. ¿Por qué se tiene sueño, y para qué se duerme?	32
4.1. Efectos de la privación de sueño	32
4.1.1. La privación total de sueño durante períodos largos en ratas tiene efectos muy graves	32
4.1.2. Los efectos de la privación total de sueño en humanos	35
4.1.3. Los efectos de la restricción de sueño en humanos	37
5. El modelo de dos procesos de la regulación del sueño	39
5.1. La adenosina es uno de los sustratos fisiológicos del proceso homeostático que impulsa el sueño ..	41
5.2. El núcleo supraquiasmático dirige el proceso circadiano del ciclo sueño-vigilia	43
5.2.1. La secreción nocturna de melatonina está gobernada por el NSQ y contribuye a sincronizar el reloj circadiano	47
6. El circuito neural del ciclo sueño-vigilia	48
6.1. En la zona subparaventricular se distribuye el output del NSQ	50
6.2. El núcleo dorsomedial del hipotálamo contribuye a sincronizar el ciclo de sueño-vigilia con los períodos de alimentación, y distribuye el output circadiano entre un centro hipotalámico de la vigilia y otro del sueño	50
6.3. La actividad de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral impulsa el despertar	52
6.4. Los núcleos tronco encefálicos y diencefálicos que sintetizan aminas y acetilcolina impulsan la vigilia	54
6.5. El núcleo ventrolateral del área preóptica (VLPO) promueve el sueño	55
6.6. El modelo de biestable o flip-flop entre la vigilia y el sueño	57
6.7. NEI SLD del puente promueve el sueño REM (REM-on) y la SGPAvl del mesencéfalo lo previene (REM-off)	58
7. Fisiología y función de los sueños	61
7.1. Los sueños se generan por la actividad REM-on en el tronco del encefalo, el tálamo, la corteza cerebral y el sistema límbico, mientras otras regiones cerebrales se desactivan y se inhibe la musculatura voluntaria	62
7.2. ¿Qué impulsa los sueños?	63
7.2.1. La teoría psicodinámica de Freud	63
7.2.2. La teoría de activación-síntesis de Hobson y McCarley y sus desarrollos	64

7.2.3. Los modelos neurocognitivos de los sueños	66
8. Trastornos del sueño	67
8.1. El insomnio	67
8.2. Las apneas del sueño	68
8.3. La narcolepsia con cataplexia	69
8.4. Los trastornos del sueño por alteraciones del ritmo circadiano	69
8.5. Las parasomnias de la fase NREM: sonambulismo y terrores nocturnos, y de la fase REM: trastorno conductual del sueño REM y pesadillas nocturnas	70
Bibliografía	72

Capítulo 3. Conductas reproductoras 79

1. Dimorfismo sexual	81
1.1. Qué es el dimorfismo sexual	81
1.2. Observación y medida de las conductas reproductoras en el laboratorio	81
1.2.1. Conducta sexual	81
1.2.2. Conducta parental	83
2. Diferenciación y desarrollo sexual dimorfo del sistema reproductor	85
2.1. La diferenciación del testículo y el ovario	86
2.2. Diferenciación de los órganos sexuales internos	89
2.3. Diferenciación de los genitales externos	90
3. Dimorfismo sexual en el cerebro	92
3.1. Mecanismos evolutivos, genéticos y epigenéticos del dimorfismo sexual y la conducta sexual	92
3.2. Características del dimorfismo sexual en el cerebro	94
3.3. Control hormonal del dimorfismo sexual en el cerebro	98
3.4. Dimorfismo sexual en el cerebro humano	103
4. Trastornos de la diferenciación sexual del sistema reproductor y su repercusión en el cerebro y la conducta sexual	104
4.1. Clasificación de los Trastornos del Desarrollo Sexual	104
4.2. Trastornos cromosómicos	104
4.2.1. Mujeres X0 (Síndrome de Turner) (ST)	104
4.2.2. Hombres XXY (Síndrome de Klinefelter) (SK)	106
4.3. Trastornos relacionados con los receptores o el metabolismo de los andrógenos en hombres XY y mujeres XX	106
4.3.1. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA)	106
4.3.2. Síndrome de hiperplasia adrenal congénita (HAC)	107
4.4. Disruptores endocrinos	108
4.5. Qué nos enseñan los trastornos del desarrollo sexual	109
5. Pubertad y desarrollo sexual	110
5.1. Caracterización e inicio de la pubertad	110
5.2. Control genético y endocrino del desarrollo en la pubertad	110
5.3. Cambios cerebrales durante la adolescencia	113
6. Control neurohormonal de la conducta sexual de la hembra	114
6.1. La hembra muestra el reflejo de lordosis poco después de nacer	115
6.2. Control hormonal de la conducta sexual de la hembra	115
6.2.1. Activación hormonal de la conducta sexual de la hembra	115
6.2.2. Función organizadora de las hormonas durante la gestación y la época perinatal	121
6.3. Control neural de la conducta sexual de la hembra	121
6.3.1. Control neural de la lordosis en la rata	122
7. Control neurohormonal de la conducta sexual del macho	126
7.1. Mecanismos básicos de la erección y la eyaculación	126
7.2. Control hormonal de la conducta sexual del macho	128
7.3. Control neural de la conducta sexual del macho	130

7.4. El periodo refractario posteyaculación del macho	133
8. La activación cerebral durante la excitación sexual y el orgasmo	134
8.1. La activación sexual en el hombre y la mujer	136
8.1.1. La activación sexual en el hombre	136
8.1.2. La activación sexual en la mujer	136
8.2. Regiones cerebrales relacionadas con el orgasmo	137
9. Identidad de género y orientación sexual	139
9.1. Identidad de género	139
9.2. Orientación sexual	144
10. Conducta parental	150
10.1. Control hormonal de la conducta maternal	150
10.1.1. Estudios en roedores	150
10.1.2. Estudios en primates y humanos	152
10.2. Mecanismos cerebrales de la conducta maternal	154
10.2.1. Información sensorial	154
10.2.2. Mecanismos cerebrales	155
10.3. Conducta paternal	157
Bibliografía	158

Capítulo 4. Conducta de ingesta 169

1. Introducción	171
2. Homeostasis: el equilibrio del medio interno	172
3. Características generales del metabolismo y aporte de energía al organismo	174
4. Control neuroendocrino de la conducta de ingesta	179
4.1. Señales periféricas que determinan el comienzo de la ingesta	179
4.1.1. Factores ambientales y sociales	179
4.1.2. Factores sensoriales: El olor y el sabor de los alimentos	181
4.1.3. Factores digestivos I: componentes básicos de los nutrientes, la glucosa y los lípidos	182
4.1.4. Factores digestivos II: péptidos gastrointestinales	184
4.2. Señales periféricas que determinan la finalización de la ingesta	185
4.3. Señales centrales que controlan el inicio de la ingesta	189
4.3.1. Vías de transmisión de las señales de inicio de la ingesta: Vía de acción de la leptina y la insulina. Vía de acción de la grelina	190
4.4. Señales centrales que controlan el cese de la ingesta	192
4.5. Integración de las señales de inicio y cese de la ingesta en el ARC	194
4.6. Participación del NTS en la regulación de la ingesta	196
4.7. Contribución del circuito de recompensa en el control de la alimentación	198
4.8. Integración de las señales energéticas y de recompensa	203
4.9. Sistemas de neurotransmisión implicados en la ingesta	204
5. Programación del circuito de la ingesta	205
6. Trastornos alimentarios	206
6.1. Por exceso: obesidad	206
6.1.1. El Síndrome Metabólico, la insulinorresistencia y el fenotipo ahorrador	208
6.1.2. Obesidad y circuito de recompensa	210
6.1.3. Factores genéticos que pueden contribuir al desarrollo de la obesidad	214
6.1.4. Factores de desarrollo que podrían determinar la aparición de la obesidad	216
6.1.5. Tratamiento de la obesidad	218
6.2. Por defecto: Anorexia nerviosa y Bulimia	220
6.2.1. Anorexia nerviosa	220
6.2.2. Bulimia nerviosa	226
Bibliografía	228

Capítulo 5. Psicobiología de las emociones	237
1. Introducción	239
1.1. Qué son las emociones y sentimientos	239
1.2. La función adaptativa de las emociones y los sentimientos	240
1.3. Clasificación de las emociones. ¿Las emociones son específicas y universales?	241
2. Historia del estudio psicobiológico de las emociones	242
2.1. Primeros estudios sobre la psicobiología de la emoción	242
2.2. Teoría de Darwin sobre la evolución de la emoción	243
2.3. Teorías fisiológicas: James-Lange y Cannon-Bard	245
2.3.1. Teorías fisiológicas: James-Lange	245
2.3.2. Teorías fisiológicas: Cannon-Bard	246
2.4. Primeras aportaciones neuroanatómicas	250
2.4.1. Aportaciones de Cannon-Bard	250
2.4.2. El descubrimiento del sistema límbico	251
2.4.3. La descripción del síndrome de Klüver-Bucy	252
2.4.4. La función de la corteza prefrontal	252
2.4.5. La hipótesis de cerebro triuno de MacLean	253
2.4.6. Primeras propuestas integradoras: Aportaciones de Schachter y Singer y de Arnold	254
3. Aportaciones actuales al estudio psicobiológico de las emociones	255
3.1. Neuroanatomía de las emociones	256
3.1.1. Función de la Corteza Prefrontal	256
3.1.2. Función de la Corteza de la ínsula	261
3.1.3. Función de la amígdala	262
3.2. Vías de procesamiento de las emociones	267
3.3. La hipótesis del marcador somático	270
3.4. Procesos psicológicos que intervienen en la toma de decisiones	271
4. Psicobiología de la expresión emocional	274
4.1. ¿Se puede controlar la expresión emocional?	274
4.2. Lateralización de la expresión emocional	274
4.3. ¿La expresión emocional está culturalmente determinada?	275
5. Psicobiología de las emociones más directamente implicadas en la supervivencia del individuo y de la especie	276
5.1. Miedo	277
5.2. Enfado	278
5.3. Asco	279
5.4. Amor	279
5.5. Empatía	280
5.6. Alegría	281
6. Propuestas teóricas integradoras actuales	282
6.1. Una teoría neurofuncional e integradora de las emociones humanas	282
6.2. Modelo integrador multi-jerárquico de los de los procesos corporales de la emoción	283
Bibliografía	286
Capítulo 6. Comunicación humana	293
1. Introducción	295
2. Lenguaje humano y hominización	296
2.1. Definición y componentes del lenguaje	296
2.2. Cuándo y cómo aparece el lenguaje	297
2.3. ¿Existe un gen del lenguaje?	299
3. Lateralización cerebral en el lenguaje	302
3.1. Asimetrías morfológicas relacionadas con el lenguaje	304
3.2. Asimetrías funcionales	306

3.3. ¿Qué hace el hemisferio derecho con respecto al lenguaje?	309
4. Procesamiento cerebral del lenguaje oral: bases neurales	310
4.1. Datos provenientes de pacientes con Afasia	311
4.1.1. Primeros modelos	312
4.1.2. Modelo de procesamiento del lenguaje de Wernicke-Geschwind	314
4.2. Modelos actuales del procesamiento del lenguaje	315
4.2.1. Modelo de doble ruta de Hickok y Poeppel (2007)	316
4.2.1.1. La corriente dorsal	316
4.2.1.2. La ruta ventral	317
5. Procesamiento del lenguaje escrito	320
5.1. Definición y componentes del lenguaje escrito	320
5.2. Tipos y modelos de lectura	320
5.2.1. Modelo doble vía de Coltheart y cols., (2001)	321
5.2.2. Modelo del triángulo	322
5.3. Procesamiento cerebral del lenguaje escrito: bases neurológicas de la lectura	323
5.3.1. Datos obtenidos con los estudios de neuroimagen	324
6. Dislexia	326
6.1. Dislexias adquiridas	326
6.1.1. Dislexias periféricas	326
6.1.2. Dislexias centrales	326
6.2. Dislexia del desarrollo	327
6.2.1. ¿Cuál es el origen de la dislexia del desarrollo?	330
6.3. Alteraciones cerebrales relacionadas con la dislexia	330
6.3.1. Datos anatómicos	330
6.3.2. Datos funcionales	331
Bibliografía	334

Capítulo 7. Neurología del aprendizaje y la memoria **339**

1. Mecanismos celulares de la plasticidad neural	341
1.1. Potenciación a largo plazo PLP (<i>long-term potentiation, LTP</i>)	342
1.1.1. Desencadenando la PLP	345
1.1.2. Papel crítico de los receptores NMDA y del catión Ca^{2+}	345
1.1.3. May the Force be with you (célebre frase utilizada en la ficción de Star Wars) ¡Que la fuerza te acompañe!	349
1.1.4. Unas proteínas del citoesqueleto celular ponen a buen recaudo nuestros recuerdos	352
1.1.5. Otras actrices... las Rho GTPasas (guanosina trifosfatasa)	353
1.2. El mensajero retrógrado	356
1.3. Depresión a largo plazo (DLP)	358
1.3.1. Inducción de PLP frente a la inducción de DLP	358
1.3.2. ¿Es el Ca^{2+} el que decide si se desencadena la PLP o la DLP?	359
1.3.3. Alois Alzheimer y el acúmulo anómalo de la proteína β -amiloide, $A\beta$	361
1.4. Memoria implícita y plasticidad	361
2. La memoria	362
2.1. Taxonomía de la memoria	363
2.1.1. Dependiendo del tiempo durante el cual es eficaz	363
2.1.2. Dependiendo de la naturaleza de lo que recordamos (Categorica)	365
2.1.3. La amnesia	366
2.2. Localización de la memoria: Karl Lashley y Donald Hebb	366
2.2.1. Circuito reverberante	367
2.2.2. Estudio del paciente H.M. (Henry Gustav Molaison) y la memoria declarativa	368
2.2.3. Los lóbulos temporales mediales	368
2.2.4. Casos R.B.; L.M. y W.H.	370

2.2.5. Papel del diencéfalo	370
2.2.6. Corteza cerebral y memoria declarativa	370
2.2.7. Endel Tulving y las memorias episódicas y semánticas	372
2.3. Memoria espacial	373
2.3.1. David Olton y Richard Morris, y sus laberintos	375
2.3.2. Tolman, los mapas cognitivos, y las células de lugar de John O'Keefe	376
2.3.3. El matrimonio Moser: May-Britt y Edward, y las células de rejilla/malla (grid cells)	378
2.4. Reconsolidación de la memoria	380
2.5. Memoria no declarativa	381
2.5.1. Priming. Memoria perceptiva	381
2.5.2. Condicionamiento clásico. Ivan Pavlov	382
2.5.3. Condicionamiento instrumental u operante. Edward Thorndike y Burrhus Skinner	382
2.5.4. Aprendizaje procedimental	383
2.6. El refuerzo	383
2.6.1. Sistema de recompensa y sistema de placer	384
2.6.2. James Olds y Peter Milner y el placer de la autoadministración de descargas eléctricas en el cerebro	384
2.6.3. Vías dopaminérgicas	384
2.6.4. El núcleo accumbens	385
2.7. En busca del rastro molecular del engrama	389
2.7.1. La optogenética de Karl Deisseroth en Standfor	390
3. La epigenética o el por qué somos tan distintos del chimpancé aunque compartamos el 98% de nuestro ADN con él	392
3.1. Las modificaciones covalentes de la cromatina pueden silenciar o activar genes	393
3.2. Moléculas mnemogénicas en la cromatina	397
3.3. ¿Podemos heredar el temor de nuestros padres, o incluso, el de nuestros abuelos?	399
4. El factor neurotrófico derivado del cerebro: la epigenética y la plasticidad sináptica	404
Bibliografía	409

Abreviaturas	417
---------------------------	------------

Capítulo 1

Introducción

Antonio Guillamón

Paloma Collado

Francisco Claro

La Psicología Fisiológica tiene como objeto el estudio de los mecanismos cerebrales que gobiernan la conducta y la cognición en cualquier momento del ciclo vital del organismo. Desde su nacimiento en el último tercio del siglo XIX hasta nuestros días, su objeto de estudio se ha mantenido constante, pero el avance tecnológico y la influencia de distintas corrientes de pensamiento a lo largo de estos años han modulado la forma de abordar el estudio del cerebro en relación con la conducta. En la actualidad el cerebro se investiga tanto como variable independiente como dependiente, empleando técnicas provenientes de muy diversas disciplinas, principalmente la neurociencia pero también la física, la química, la tecnología o la informática, para lograr avances en la comprensión del funcionamiento cerebral y la explicación de la conducta.

1. LAS LÍNEAS DE PENSAMIENTO CIENTÍFICO QUE CONFORMAN LA PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA ACTUAL

La Psicología Fisiológica (PF) tiene como objeto el estudio de los mecanismos cerebrales que gobiernan la conducta en cualquier momento del ciclo vital del organismo. Por tanto, no es un mero nexo de unión entre la fisiología y la psicología, sino una forma de entender la conducta y la psicología que hunde sus raíces en el método científico y la biología.

Aunque la PF siempre se concibió en el marco de las ciencias naturales, el método y el objeto de estudio ha cambiado a lo largo de casi un siglo y medio influenciado por las corrientes epistemológicas en psicología y por los avances de la Neurociencia.

Señalar el origen del término PF es sencillo. Sin embargo, trazar su recorrido desde los comienzos hasta la actualidad es más complejo. Esto se debe a que desde mediados del pasado siglo la PF está inextricablemente unida a la Neurociencia. Es más, la misma Neurociencia, que emerge como campo unitario de especialidades como neurofisiología, neuroquímica, neuroanatomía, etcétera, dedicadas a la investigación sobre el sistema nervioso, ha incorporado la conducta como objeto último de su estudio. Esta evolución de la Neurociencia sitúa a la Psicología Fisiológica en el centro de aquella porque la PF llevaba decenios indagando sobre el control cerebral de los procesos psicológicos, es decir, de cómo en el cerebro están organizados los mecanismos que resultan en la percepción, las conductas motivadas, la emoción, el aprendizaje y la cogni-

ción, y de cómo estos procesos psicológicos, a su vez, afectan y modifican aquellos mecanismos cerebrales. Por eso, al trazar este breve recorrido histórico de la PF hay que recordar de forma ineludible etapas de integración y hallazgos que también están en el origen de la Neurociencia. En grande líneas, se pueden distinguir tres etapas en la evolución de la PF: a) los orígenes históricos; b) el cambio de enfoque debido a la influencia del conductismo y el neoconductismo y, c) la inmersión en la Neurociencia. Curiosamente en la primera etapa se fija el objeto de estudio en la mente, en la segunda el objeto de estudio cambiará a la conducta observable y, en la tercera, utilizando criterios objetivos y científicos, recuperará el estudio de la mente.

Los orígenes históricos

El origen de la Psicología Fisiológica tiene lugar en el último tercio del siglo XIX y coincide con los primeros pasos de la psicología científica. Todo ello ocurre en un clima intelectual en el que las ideas mecanicistas influyen en médicos y fisiólogos y estos las aplican a la clínica y al conocimiento del funcionamiento de los sistemas corporales, entre los que se incluye el sistema nervioso. Estos focos de pensamiento se localizan fundamentalmente en Alemania, Reino Unido y Francia. Es en este contexto como surge la Psicología Fisiológica.

Para un mejor encuadre del recorrido de la PF, hay que destacar que, a partir de mediados del siglo XIX, se aprecia la existencia de dos corrientes de pensamiento que se han perpetuado desde entonces. Las corrientes reduccionista y holista. El reduccionismo pretende alcanzar la explicación a partir del estudio de las par-

tes. En este sentido los trabajos de **Santiago Ramón y Cajal** (1852-1934) son paradigmáticos al señalar a la neurona como la unidad fundamental del sistema nervioso y los de **Charles Sherrington** (1857-1952) al definir la sinapsis como zona de comunicación de las neuronas. De aquí arrancará el recorrido reduccionista de la Neurociencia hasta nuestros días. Por el contrario, la línea holística, aborda la explicación de la conducta a través del estudio del organismo en su conjunto. Sus exponentes destacados por aquella época fueron **Paul Broca** (1824-1880) y **Carl Wernike** (1848-1905) al localizar las regiones de la corteza cerebral ligadas a la producción y comprensión del habla.

Es dentro de la corriente holística donde surge el término Psicología Fisiológica que se debe a **Wilhelm Maximilian Wundt** (1832-1920). Wundt, que es considerado el padre de la psicología experimental, tenía una sólida formación en fisiología y evolucionó hacia la psicología. En los dos volúmenes de sus *Principios de Psicología Fisiológica* (1873-1874) deja claro que el rigor de la fisiología puede ser utilizado en el dominio de la experiencia subjetiva y, por tanto, el método de las ciencias naturales puede ser aplicado por la psicología.

Según Wundt, la psicología debía dirigirse a investigar los procesos conscientes en su propio contexto por medio de la experimentación y la introspección, o mejor, la auto-observación controlada. Wundt enfocó sus investigaciones al estudio de la sensación y la percepción. Para él las sensaciones y el sistema somato sensorial eran cruciales para su proyecto de PF porque pensaba que las sensaciones son los puntos de contacto entre lo físico y lo psicológico.

Sin embargo, con el descrédito de la introspección como método científico y el surgimiento de la psicología conductista, la Psicología Fisiológica giró hacia derroteros diferentes a los defendidos por el fundador de la psicología experimental.

La influencia de la psicología conductista y neoconductista y los laboratorios de fisiología

El segundo periodo está marcado por dos grandes líneas conceptuales provenientes de la psicología y la fisiología. La vía de la psicología está definida por dos hechos: la introducción del conductismo que señala que solo la conducta observable y medible puede ser objeto de estudio de la psicología, y la evolución de esta corriente hacia el neoconductismo y el cognitivismo. Por su parte, la fisiología aportó el estudio de las funciones cerebrales y las técnicas precisas para relacionar

cerebro y conducta.

Al primer conductismo y, posteriormente, al más radical, no le interesaba el estudio del cerebro, sino examinar cómo los estímulos externos controlaban la probabilidad de determinadas conductas. Sin embargo, dentro del conductismo, es la línea abierta por **Clark Leonard Hull** (1884-1952) en sus *Principles of Behavior* (1943) la que da acceso a la fisiología en el estudio de la conducta. La teoría matemático-deductiva construida por Hull, al considerar la importancia del «drive», la necesidad, la privación, la conducta motivada dirigida a una meta y la emoción, condujo el estudio de la conducta hacia la morfología y la fisiología del sistema nervioso. De aquí partirá el interés por la participación de la corteza cerebral y las estructuras subcorticales en las conductas emocionales y motivadas.

El interés de la PF por la cognición recorre un hilo que parte del pensamiento de **Edward Chace Tolman** (1886-1959) sobre conducta propositiva y mapas cognitivos, se vincula al estudio del cerebro con **Donald O. Hebb** (1904-1985), que mostró el camino para relacionar patrones de actividad neuronal con procesos superiores de representación y procesamiento de la información, y se completa, entre otros, con **John O'Keefe**, **May Britt Moser** y **Edvard Moser**, recientes premios Nobel de medicina o fisiología en 2014, al demostrar la implicación del hipocampo en la generación de mapas cognitivos. Este recorrido enfoca de nuevo a la PF hacia el estudio de la mente.

Con relación al estudio de las funciones cerebrales, lo primero que se abordó fueron las funciones motoras de la corteza. Hacia 1870, **Gustav Theodor Fritsch** (1838-1927) y **Eduard Hitzig** (1839-1907) emplearon corrientes eléctricas débiles para estimular la corteza cerebral de perros y descubrieron que estos movían determinados músculos de las extremidades según la localización de la estimulación, y cuando estimulaban áreas corticales próximas se afectaban los músculos adyacentes. En la misma década, el neurólogo **David Ferrier** (1843-1928), que trabajaba con perros y monos y empleaba técnicas de lesión y estimulación de la corteza cerebral, demostró que las neuronas de la corteza motora, cuya excitación determina la contracción de los músculos del cuerpo, se encuentran topográficamente organizadas formando una especie de mapa de dicha musculatura. Más tarde, **Clinton Woolsey** (1904-1993) y **Philip Bard** (1898-1977), a finales de los años treinta y principio de los cuarenta del pasado siglo, estimulando en la piel y recogiendo la actividad eléctrica en distintas regiones de la

corteza cerebral, proporcionaron el primer mapa cortical de localización somatotópica de la sensibilidad cutánea en el gato y el mono, que el neurocirujano **Wilder Penfield** (1891-1976) completaría en humanos.

El interés por las funciones conductuales de las estructuras subcorticales también presenta una estrategia holística. Su origen es posible que se sitúe en los intentos de falsación experimental de la teoría de las emociones de **William James** (1842-1910), que establecía que las respuestas fisiológicas y conductuales preceden a la experiencia subjetiva. Aunque el artículo de James en la revista *Mind* era puramente teórico, señalaba que la percepción de los cambios viscerales era un aspecto importante en la emoción. Fue **Walter Cannon** (1871-1945) quien comunicó que la separación sensorial y motora entre las vísceras y el sistema nervioso central no alteraba la conducta emocional. Además, como observó que animales decorticados eran capaces de manifestar respuestas emocionales, propuso que, al organizarse la respuesta en la corteza cerebral, se producía una activación de procesos en el tálamo que añadían la cualidad emocional. **Philip Bard** (1898-1977), años más tarde, realizó experimentos de decorticación y de secciones que separaban el tálamo del hipotálamo o el hipotálamo del mesencéfalo, y observó que los gatos eran capaces de manifestar respuestas emocionales cuando las secciones conservaban el hipotálamo y la región dorsal del tálamo. Todo ello condujo a la búsqueda de las regiones del cerebro relacionadas con el control de la emoción y la motivación. Que el hipotálamo participa en la regulación de las respuestas viscerales (presión arterial, frecuencia cardíaca, motilidad intestinal, piloerección, etc.) relacionadas con la emoción fue demostrado por **Stephen Walter Ranson** (1880-1942), que estimuló eléctricamente el hipotálamo de gatos anestesiados y observó las respuestas vegetativas. También por esa época, **Walter Hess** (1881-1973), estimulando eléctricamente el hipotálamo de animales sin anestesiar, confirmó las respuestas del sistema nervioso autónomo descritas por Ranson y describió reacciones defensivas en los gatos. De alguna forma el hipotálamo se convirtió en el foco de la investigación cuando, además de su participación en la regulación de las emociones, fue asociado con la motivación por comer (**Hetherington y Ranson**, 1940) y con la conducta sexual de la rata macho por **Knut Larsson** (1922-).

Es difícil decidir si la investigación de la PF en la segunda época se realiza en laboratorios de fisiología o

de psicología. Sea como quiera, se caracteriza por los siguientes aspectos: la utilización de animales como modelos para el estudio de los procesos psicológicos, el empleo de las técnicas de lesión y estimulación eléctrica intracraneal, la recogida de señales eléctricas del cerebro, la administración de sustancias farmacológicas y las intervenciones endocrinas. Con los años, como se comprobará a lo largo del texto, todas estas técnicas se han ampliado y sofisticado adquiriendo cada vez más precisión.

Es claro que, en épocas pasadas, la utilización de las citadas técnicas impedía trabajar con sujetos humanos, y este aspecto ha contribuido a que hasta hace poco tiempo la PF estuviese constreñida a producir modelos animales explicativos u orientativos de la conducta humana. En la actualidad, el desarrollo de las técnicas de estimulación transcraneal en humanos y las de neuroimagen funcional permiten abordar los procesos psicológicos en nuestra especie. Esto no quiere decir que se haya producido un salto desde los modelos animales a la especie humana. Más bien se están integrando los conocimientos, y los investigadores en psicología fisiológica se mueven cada vez con más facilidad utilizando estas dos estrategias.

La Psicología Fisiológica en el núcleo de la Neurociencia o el paso del reduccionismo al holismo

La tercera etapa está señalada por el nacimiento de la Society for Neuroscience, fundada por el neurofisiólogo norteamericano **Ralph W. Gerard** (1900-1974) en 1969. Esta sociedad ha conseguido aglutinar todas las ramas y especialidades para «el avance en el entendimiento del cerebro y el sistema nervioso».

El acceso de la PF al núcleo de la Neurociencia está marcado por la publicación de dos libros. En primer lugar, la publicación de *The Neurophysiological Basis of Mind - Principles of Neurobiology* (1953), de **John Eccles** (1903-1997), donde el título ya señala la intención del autor de proporcionar una relación entre mente y cerebro. Treinta años más tarde se publica la primera edición de *Principles of Neural Science* de **Eric Kandel** (1929) y **James Schwartz** (1933-2006). En este libro sus autores señalan que el objetivo de la Neurociencia es «entender la mente», cómo percibimos, nos movemos, pensamos y recordamos. De una manera explícita se está señalando que la Neurociencia asume el objetivo de la Psicología Fisiológica, que no es otro que explicar cómo el cerebro controla la conducta y, más recién-

temente, la actividad mental. Esta tercera etapa en la que nos encontramos asume los objetivos de las dos primeras. Se vuelve a estudiar en humanos lo «psíquico», la mente, y se continúa produciendo hipótesis, modelos y explicaciones con animales utilizando las técnicas de laboratorio. En definitiva, la PF acerca las corrientes de pensamiento reduccionista y holista.

Del recorrido histórico-conceptual de la PF se desprende que en la actualidad la PF se caracteriza por dos estrategias, en las que el cerebro se investiga tanto como variable independiente como dependiente, y para ello se utilizan todas las especies, incluida la humana, dentro de principios éticos sólidos y el cumplimiento escrupuloso de la legislación sobre experimentación con animales y en estudios con humanos. Por último, está abierta a la utilización de todas las técnicas propias de la Psicología y la Neurociencia. Todo ello hace de la PF una materia central en el conocimiento de la naturaleza humana y de la evolución.

2. LOS DETERMINANTES DE LA CONDUCTA

¿De dónde procede la conducta?, ¿cuáles son sus antecedentes? **Ernst Mayr** (1904-2005) señalaba que el estudio de la conducta conduce a dos clases de preguntas, las dirigidas a las causas próximas y las que se interesan en las causas últimas. Las primeras se preocupan de *cómo* se produce una conducta y orientan la investigación hacia los mecanismos fisiológicos. Las segundas indagan en el *por qué* y llevan al estudio de la evolución de la conducta. Entender el cómo y el porqué es imprescindible para explicar la conducta. La explicación fisiológica debe ser completada por la explicación evolucionista.

En un primer momento pudiera parecer que la PF está enfocada únicamente hacia las causas próximas, a la fisiología de la conducta. Sin embargo no es así, porque la PF, cuando indaga los mecanismos cerebrales que gobiernan cualquier conducta emocional, motivada o cognitiva, siempre debe tener en cuenta que hay una serie de antecedentes filogenéticos, genéticos y de desarrollo, y que la conducta observada ocurre en un momento dado de las oscilaciones de los biorritmos del organismo. En PF esta secuencia se ha de tener en cuenta permanentemente.

Los antecedentes filogenéticos de la conducta se fundamentan en la evolución y hacen referencia a que los mecanismos cerebrales y del sistema nervioso que gobiernan la conducta han sido decantados por la se-

lección natural. Por tanto, la relación evolutiva entre las especies fundamenta que la PF pueda utilizar cualquier especie animal en el estudio de la conducta y la utilización de modelos animales para aproximarse a la conducta de nuestra especie. Por ejemplo, los mecanismos neuronales implicados en aprendizajes simples como la habituación, la sensibilización y el condicionamiento clásico fueron estudiados por Eric Kandel, premio Nobel de medicina o fisiología el año 2000, en la *aplysia*, una especie de molusco gasterópodo alejada en la escala filogenética de los vertebrados empleados en los modelos experimentales más habituales. Filogenia y genoma están íntimamente relacionados, y la conservación de los mismos genes en especies diversas facilita que se pueda trabajar con diferentes modelos animales.

Los antecedentes genéticos de la conducta sugieren una pregunta: ¿Controlan los genes la conducta de forma directa? ¿Constituyen los genes un programa cerrado de conducta? Una conducta particular no la controla el programa genético como tal, sino un programa conductual que es consecuencia del programa genético más la experiencia adquirida por el organismo desde su concepción. Por tanto, factores hereditarios, innatos, congénitos y constitucionales determinan en último término la conducta (figura 1). Las proteínas codificadas en los genes actúan en momentos diferentes del desarrollo y a distintos niveles estructurales y fisiológicos sobre el cerebro que recibe información y la procesa. La epigenética, una disciplina reciente, estudia los efectos del medio ambiente y de la conducta de un organismo capaces de modificar la actividad de sus genes que, sin alterar la secuencia del ADN, pueden mantenerse en el tiempo e incluso transmitirse por herencia a la siguiente generación.

Mutación genética: Alteración de la secuencia de nucleótidos del ADN.

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

Aunque la observación directa parece que lo contradice, los organismos presentan cambios morfológicos y fisiológicos continuos. Estos cambios son de dos tipos. Unos ocurren a lo largo de toda la vida y nos referimos a ellos como cambios debidos al desarrollo. Por ejemplo, el grosor de la corteza cerebral humana dismi-

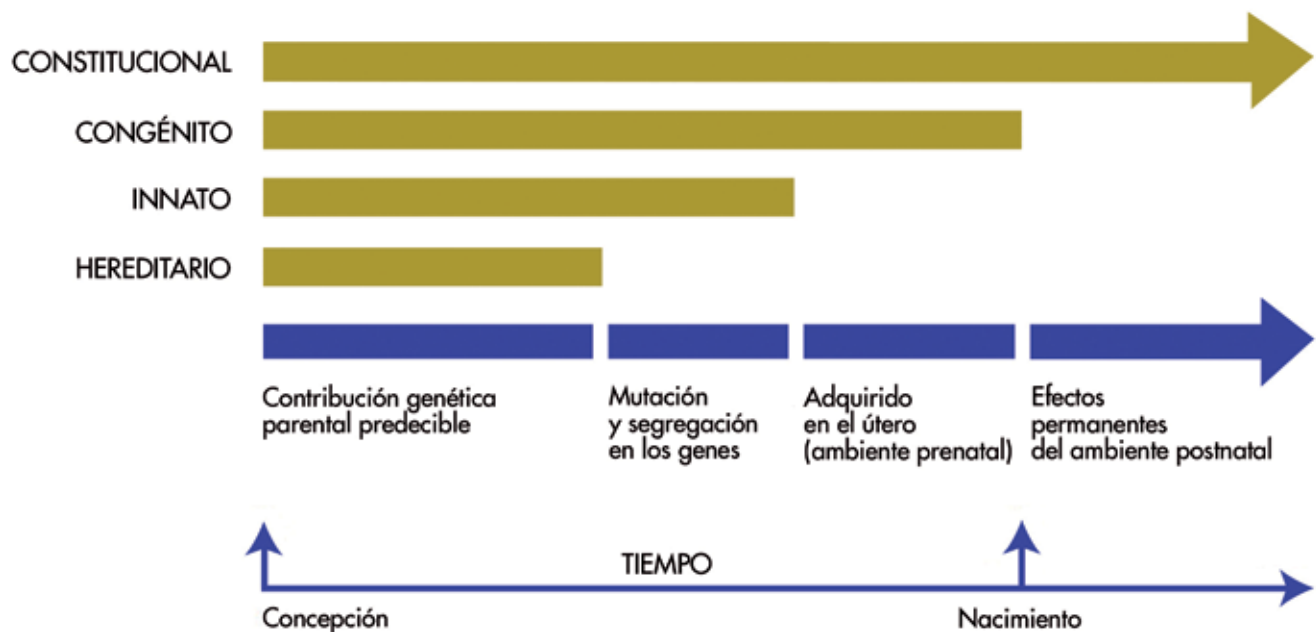


Figura 1. Representación esquemática de la contribución genética y ambiental en la génesis de la conducta, sobre una contribución genética de los padres que es predecible. Desde la fertilización hasta el nacimiento, la mutación y segregación de genes y el ambiente del embrión en el útero pueden modificar el desarrollo de éste. A partir del nacimiento es el ambiente postnatal lo que continúa moldeando la conducta sobre los pasos anteriores. Cuando se habla de ambiente nos referimos a todo lo que puede afectar al sujeto antes y después del nacimiento. Antes del nacimiento la conducta de la madre es decisiva. Después del nacimiento el sujeto vive en continua interacción con el ambiente.

nuye con la edad a partir de la pubertad, reflejando modificaciones morfológicas. Otros cambios, sin embargo, se presentan como oscilaciones diarias, mensuales, estacionales o anuales, y son los biorritmos. Es más, este discurrir en el tiempo de los organismos presenta formas peculiares para los machos y las hembras. Por todos estos motivos, cuando la PF estudia una conducta, ha de tener en cuenta el desarrollo y los biorritmos. La edad, la hora de la recogida de los datos, el sexo de los individuos, la época del año son, por tanto, datos esenciales en la investigación.

3. LAS TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN EN PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA

Antes se ha visto que la Neurociencia y la PF están íntimamente relacionadas. De todas formas, el objeto tradicional de estudio de la primera es la morfología y el funcionamiento del sistema nervioso. Por su parte, el objeto de estudio de la PF es la conducta. Es aquí donde se produce la coincidencia al incluir la Neurociencia, también como objeto de estudio, la mente y la conducta. En consecuencia, todas las técnicas que se utilizan en la

Neurociencia, y las distintas especialidades de la misma (neuroanatomía, neurofisiología, neuroquímica, neurofarmacología, neuroendocrinología, neuroinmunología, etcétera) son susceptibles de ser utilizadas por la PF. De hecho, cuando a estas especialidades de la Neurociencia les interesa aclarar aspectos neuroquímicos, neuroendocrinos, neurofarmacológicos o neuroinmunológicos de la conducta aparecen otras especialidades: las «psico», psicofarmacología, psiconeuroendocrinología, psicoimmunología, etcétera. La PF no es una «psico» más, ni es la «psico» que le correspondería a la neurofisiología. La PF es el núcleo central de los estudios de la conducta puesto que aborda la explicación neurobiológica de todos los procesos emocionales, motivacionales y cognitivos, lo que hace de ella una disciplina molar mientras que todas las «neuro» de la Neurociencia son reduccionistas y, por tanto, moleculares.

El planteamiento anterior permite ver lo extenso y complejo que es tratar de las técnicas en PF. Incluso abordarlas por las especialidades de la Neurociencia requeriría varios volúmenes. Por tanto, en primer lugar, lo que importa al estudioso de la PF es conocer la estrategia global de los diseños experimentales. Esta estrate-

gia de la PF es muy sencilla, el cerebro puede ser, según el diseño, variable independiente o dependiente con respecto a la conducta. A lo largo del texto, el lector debe distinguir qué experimentos de PF se ubican en una de estas dos categorías.

El segundo objeto de esta sección es subrayar que el avance tecnológico y la combinación de conocimientos de las más variadas especialidades de todos los campos del conocimiento es lo que se empieza a notar en la actualidad y va a dirigir la génesis de nuevas técnicas en el futuro.

Aunque el tema de las técnicas es complejo, la mayoría de ellas se pueden agrupar en una de estas cuatro clases: lesión, estimulación, registro eléctrico y cuantificación de sustancias (neurotransmisores, hormonas, moléculas de cualquier tipo, etcétera). La utilización de las dos primeras se remonta al siglo XIX, las dos siguientes se comienzan a utilizar a partir del primer tercio del siglo pasado (Hans Berger, 1873-1941). Puede llamar la atención que la clase de técnicas no haya variado a lo largo de más de cien años. Sin embargo, lo que sí se ha modificado es la precisión de todas ellas debido a la incorporación de hallazgos y desarrollos tecnológicos de los campos de la física, la química, la ingeniería y, más recientemente la informática. Generalmente estos adelantos han estado dirigidos a la mejora del diagnóstico y tratamiento de enfermedades cerebrales y también han sido útiles para la investigación en PF.

Un ejemplo ilustrativo de cómo un avance instrumental modifica el panorama de la investigación e inicia una cadena de acontecimientos que genera nuevos equipos, y el desarrollo de nuevas técnicas, se puede apreciar en el aparato de estereotaxis. Hasta principios del siglo XX las lesiones cerebrales se realizaban abriendo toda la bóveda craneal y actuando directamente sobre el cerebro para lesionar tejido, la mayoría de las veces utilizando un sistema de succión del tejido cerebral por medio de la creación de vacío. En 1903 Robert H. Clarke comenzó a colaborar con el neurocirujano Víctor Horsley (1857-19016), ambos del University College de Londres, y desarrollaron un aparato que denominaron «instrumento estereotáxico rectilíneo» (conocido como aparato de Horsley-Clarke o aparato de estereotáxico) que describieron en 1908. Este aparato cambió por completo la forma de acceso al cerebro porque permite acceder de forma precisa a cualquier estructura cerebral, es mínimamente invasivo y no es necesario levantar toda la bóveda craneal para acceder

al cerebro porque con un torno se realizan agujeros por los que se introducen los electrodos de lesión o de estimulación o las pipetas. El aparato de estereotaxia (figura 2) fue el instrumento que revolucionó la investigación en la Psicología Fisiológica y, en la clínica, las intervenciones en Neurocirugía.

La cirugía estereotáxica precisa de dos elementos, el aparato estereotáxico y el atlas estereotáxico. El aparato estereotáxico está concebido para fijar la cabeza del animal o la persona y poder intervenir sobre el cerebro basándose en tres coordenadas (los ejes x, y, z) que proporcionan la posición de cualquier estructura con respecto a un eje lateral (x), dorso-ventral (y) y rostro-caudal (z). Los atlas de estereotaxis proporcionan imágenes seriadas del cerebro con las coordenadas



Figura 2. Aparato de estereotaxis para roedores. Obsérvese el sistema de fijación de la cabeza y la barra para deslizar el carro que porta los electrodos que se puede deslizar siguiendo el eje rostro caudal (coordenada z). El carro está preparado para deslizar el electrodo lateralmente (coordenada x) y bajarlo hasta alcanzar la estructura (eje dorso-ventral, coordenada y).

de cada estructura. Con una mínima acción invasiva, bajo anestesia general, se puede acceder a cualquier estructura cerebral para producir lesiones, administrar sustancias, recoger la actividad eléctrica, la producción de neurotransmisores o cualquier metabolito que interese estudiar. Como es lógico, los aparatos de estereotaxis se fabrican para cada especie porque el tamaño y la forma de la cabeza son diferentes.

En la experimentación animal, después de realizar la lesión o estimular eléctrica o farmacológicamente el cerebro se sacrifica al animal, se extrae el cerebro, y con técnicas histológicas se localiza la señal que deja la posición del electrodo, o la pipeta, para saber si la posición de éstos era correcta. Como es obvio, esto no es posible en humanos.

El desarrollo técnico de la cirugía estereotáxica ha estado ligado a la neurocirugía y a la necesidad absoluta de precisión para alcanzar cualquier región del cerebro humano. A partir de los principios del aparato de Horsley-Clarke, Spigel y Wycis desarrollaron un nuevo instrumento para la especie humana a finales de los años cuarenta del siglo pasado. Desde esa época se produce una convergencia entre la radiología y la estereotaxia, a la que más recientemente se ha agregado la informática. El paso definitivo en la estereotaxia se debe a la colaboración de Trent Well (ingeniero biomédico), Russell Brown (médico y matemático) y Theodore Roberts (neurocirujano) que crearon el sistema estereotáxico BRW que, inicialmente, utilizaba la tomografía axial computarizada (TAC) para guiar la cirugía estereotáxica. Este sistema proporciona un número infinito de posiciones para alcanzar un punto en el espacio definido por los ejes x, y, z. Como las imágenes obtenidas por TAC, resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones (TEP) son bidimensionales, para que puedan guiar un sistema estereotáxico es preciso convertirlas a un sistema tridimensional. La aportación de Brown consistió en diseñar un dispositivo, denominado localizador N (por su forma), que realiza la conversión

La cirugía estereotáxica en humanos se utiliza para muchos fines (biopsias, extirpar tumores primarios o metástasis, tratamiento de malformaciones arterio-venosas, etcétera). Posteriormente, estos pacientes pueden ser estudiados para comprobar si los procesos conductuales están afectados después de la lesión. Que la lesión sea precisa no solo es necesario para el tratamiento sino también es muy importante para interpretar los resultados conductuales en estudios en los que en hu-

manos el cerebro es la variable independiente. Gracias a todos estos desarrollos, en las últimas décadas, se pudo abordar el estudio de las funciones cognitivas.

Se ha visto cómo el avance tecnológico de la radiología, la informática y la neuroimagen mejoran el diseño de aparatos e instrumentos utilizados para el tratamiento de enfermedades y la investigación del cerebro. La misma capacidad de invención la observamos con respecto a las técnicas de lesión que se utilizan por medio de la cirugía estereotáxica. Los primeros estudios realizados en animales utilizaban la electricidad para lesionar distintas regiones cerebrales y fueron eficaces para determinar qué estructuras podrían estar involucradas en el control de determinados comportamientos. Sin embargo, estos primeros ensayos tenían limitaciones considerables y, en ocasiones, llevaron a conclusiones que posteriormente tuvieron que ser matizadas y completadas. Cuando se introdujo la radiofrecuencia para producir la lesión mejoró el control del tamaño de la misma. No obstante, la destrucción de una estructura cerebral provoca también la desaparición de las fibras de paso y, en ocasiones, de grupos celulares próximos. Desarrollos posteriores permitieron ir refinando las técnicas, lo que tuvo como consecuencia que el nivel de detalle del funcionamiento cerebral fuera cada vez más preciso. Así, la utilización de sustancias químicas neurotóxicas, como el ácido iboténico, aplicadas al tejido cerebral dañan selectivamente determinadas neuronas sin afectar las fibras de paso, lo que permite extraer conclusiones más fiables sobre los efectos de las lesiones. El empleo de neurotoxinas que destruyen de forma selectiva células que expresan algún tipo de neurotransmisor también ha supuesto un avance en el campo de las técnicas de lesión. Por ejemplo, utilizando el aparato estereotáxico se puede infundir 6-hidroxi-dopamina en la sustancia negra y conseguir la destrucción de las vías dopaminérgicas. Otro avance en las técnicas de lesión consistió en producir «lesiones transitorias» inyectando pequeñas cantidades de alguna sustancia anestésica en alguna región del cerebro que se pretendía inhibir temporalmente.

Neurotoxinas: Sustancias químicas que atraviesan la barrera hematoencefálica y dañan al cerebro.

Finalmente, otro ejemplo de avance técnico lo proporcionan las técnicas optogenéticas. Estas combinan la genética, las propiedades de la fibra óptica y la utili-

zación de la luz para inhibir o activar grupos de neuronas. Boyden y colaboradores publicaron en 2005 los resultados de sus investigaciones dando a conocer los fundamentos de esta técnica, basada en añadir al ADN de grupos concretos de neuronas genes procedentes de algas verdes unicelulares que van a expresar en la membrana neuronal canales iónicos cuya conductancia depende de que se iluminen con luz de una determinada longitud de onda. Esa preparación permite controlar de forma muy precisa la actividad del grupo de neuronas en cuyas membranas se encuentren los canales iónicos sensibles, que son estimulados o inhibidos mediante la luz guiada por cables de fibra óptica.

La importancia de esta técnica radica en su capacidad de resolución espacio-temporal. Cuando se utiliza la estimulación eléctrica para activar o inhibir un grupo de neuronas el límite espacial de la estimulación es impreciso. Una forma más selectiva de estimular o inhibir una región cerebral es la infusión de fármacos o alguna sustancia química que tenga un efecto agonista o antagonista sobre los receptores de las neuronas. Sin embargo, este procedimiento produce sus efectos de forma lenta y no coincide con la rapidez con la que trabajan los circuitos neuronales y, en consecuencia, su resolución temporal es pobre. Las técnicas optogenéticas superan estas dificultades, ya que la observación en los experimentos es en las mismas escalas de tiempo de milisegundos en que las neuronas se activan o se desactivan en condiciones fisiológicas. La optogenética supera bastantes de las limitaciones de las técnicas clásicas de lesión y estimulación eléctrica o química del cerebro en animales. Dado el poco tiempo que ha transcurrido desde su puesta a punto, y los resultados que se han obtenido hasta la fecha, expertos en esta área están de acuerdo en que futuros desarrollos de esta técnica podrán abrir nuevas aplicaciones que permitirán profundizar en la investigación sobre las posibles funciones de las diferentes redes neurales que controlan la conducta (Boyden et al, 2005; Deisseroth, 2015; Krug et al, 2015; Morgado, 2016).

4. GESTIÓN DE LA INFORMACIÓN EN PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA

4.1. Necesidad de una buena gestión de la información en Psicología Fisiológica

Como se ha señalado en las secciones anteriores, la investigación en Psicología Fisiológica tiene como obje-

to el estudio del comportamiento y la cognición y utiliza una estrategia básica que consiste en considerar al cerebro como variable independiente o dependiente.

El estudioso de la Psicología Fisiológica se enfrenta a un inmenso océano de conceptos, mecanismos cerebrales y conductuales y a infinidad de técnicas anatómicas, bioquímicas, fisiológicas, farmacológicas, endocrinas, inmunológicas y psicométricas, entre otras. En consecuencia, la única forma de salir airoso ante semejante reto es saber buscar y gestionar la información.

Toda búsqueda bibliográfica parte de los conocimientos previos que sobre un tema tiene quien la realiza y tiende a responder a las siguientes preguntas:

1. ¿Qué necesito saber? Esta pregunta hay que transformarla en palabras clave (*key words* en inglés).
2. ¿Qué tipo de información estoy buscando?
 - Artículos de investigación o revisiones.
 - Estudios en humanos o con otras especies.
 - Durante qué periodo de tiempo: un año, cinco años, todo lo publicado hasta el presente.
3. ¿Qué fuentes o bases de datos son más apropiadas para encontrar la información?
4. ¿Cuál es la disponibilidad y/o coste de consultar esas fuentes?: en pocas palabras: si es gratuito o de pago.
5. ¿Qué idioma manejo? En Psicología Fisiológica el idioma de publicación es el inglés, sobre todo si se quiere acceder a la información de primera mano. No es necesario ser bilingüe o tener un conocimiento avanzado de ese idioma para poder abordar la literatura científica y profesional porque la terminología que se utiliza es muy parecida a la que se emplea en castellano en el presente texto. Lo único que es necesario es un buen diccionario y la perseverancia en el esfuerzo.

De la bibliografía en general

Puede constar de todo tipo de documentos y formatos, lo que incluye artículos de revistas, libros, capítulos, páginas web, blogs y material multimedia. Lo más habitual en Psicología Fisiológica es trabajar con artículos científicos y revisiones. Cuando uno se acerca por primera vez a un tema, lo lógico es comenzar por las revisiones y, en un segundo paso, ir directamente a los artículos de investigación que habitualmente aparecen citados en esas revisiones.

Hay dos tipos de revisiones fundamentales, aquellas que recogen lo más significativo que se ha publicado de una forma ordenada con algún comentario, y las que se llaman conceptuales. Estas últimas debaten de forma crítica la bibliografía sobre un tema nuevo e incluso proponen nuevos conceptos e interpretaciones.

Otro tipo de revisiones es el de las que adoptan como estrategia el meta-análisis. Estas son de gran utilidad porque primero establecen los criterios de análisis y después someten a un análisis estadístico los datos procedentes de muchos experimentos o estudios sobre un tema específico.

Al comienzo de la indagación bibliográfica hay que detectar buenas revisiones conceptuales y meta-análisis. ¿Cómo tener una idea aproximada de la calidad de este tipo de trabajos? Por el impacto científico de las revistas y el ranking que ocupan en la Web of Science¹

Una vez que las revisiones y los meta-análisis familiarizan con el territorio, es posible acceder a los artículos científicos. En todo caso siempre es necesario adquirir habilidad en la utilización de las palabras clave.

Las palabras clave

Las palabras clave son aquellas con contenido semántico que nos describen un tema. Pueden consistir en una palabra o un grupo de palabras. Lo importante es que sirvan para caracterizar el contenido de la búsqueda. Por ejemplo², si se quiere averiguar sobre los modelos animales de la depresión se utilizarían como palabras claves **depresión** (*depression*) y **modelos animales** (*animal models*) o si se quiere saber lo publicado sobre el núcleo supraquiasmático y el sueño se utilizan las palabras clave **sueño** (*sleep*) y **núcleo supraquiasmático** (*suprachiasmatic nucleus*). Se pueden utilizar más de dos palabras clave. También se pueden utilizar como palabras clave los nombres de los autores si se quiere conocer la producción científica de alguien o interesa seguir la investigación de algún autor.

¹ Es un servicio en línea de información científica que contiene tres grandes bases de datos: Science Citation Index (SCI); Social Science Citation Index (SSCI) y Arts and Humanities Citation Index (A&HCI) (<http://ipsience.thomsonreuters.com/product/web-of-science/>). En nuestra materia se utilizan las dos primeras bases de datos. SCI y SSCI proporcionan un ranking de las revistas (JCR) y una puntuación (índice h de los autores).

² En la preparación de este apartado se ha utilizado material docente de Rosa Sánchez y Alexis Moreno de la Biblioteca de la UNED.

4.2. Las bases de datos más importantes para el estudio de la Psicología Fisiológica²

La base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos³. Posiblemente es la base de datos que más se utiliza en Psicología Fisiológica. El acceso a esta base es gratuito desde cualquier buscador. Esta base proporciona los resúmenes de cerca de 40 millones de artículos de ciencias de la salud desde 1899 hasta la actualidad. También facilita el acceso directo y gratuito a todo el artículo en un número considerable de los casos. Cuando no es así, siempre se puede escribir por medio de correo electrónico a alguno de los autores y solicitar que tenga la amabilidad de enviar el artículo en formato pdf.

Un ejemplo de cómo se utiliza PubMed. Supongamos que interesa conocer la función de la dopamina en la recompensa y la motivación. Seguiríamos los pasos siguientes:

1. Teclear en Google: PubMed.
2. Pinchar para acceder a PubMed.
3. Escribir en el espacio de búsqueda las palabras clave en inglés: *dopamine reward motivation*.
4. Pinchar Search, y aparecerán los títulos y los autores de más de 1200 artículos ordenados de más recientes a más antiguos.
5. Pinchar en el título y se despliega el abstract. La lectura del abstract normalmente nos indica si el artículo nos interesa o no.

Es muy difícil, casi imposible, manejarse con la información de más de 1200 artículos (teclea como palabra clave «Parkinson» y comprobará que se superan los 72000 artículos científicos). Para superar este obstáculo, a la izquierda de la página existen una serie de filtros. Hemos comentado antes que lo más útil es comenzar por revisiones, por tanto pinchamos en Reviews; también nos interesarán todas las revisiones que se ofrecen gratuitas, pinchar en Free full text, comprobarán que se superan las 120 revisiones. Si la persona que realiza la búsqueda considera que son demasiadas, puede utilizar más filtros: últimos cinco años (5 years); sólo humanos (Humans). El número se reduce a poco más de 40. Una vez leídos los resúmenes, se pueden bajar los artículos completos que interesen.

³ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), o simplemente teclear PubMed en el buscador. También es accesible desde la tablet y el móvil.

6. Finalmente, cuando se despliega el abstract de un artículo, a la derecha aparecen los títulos de otros relacionados.

Este buscador es más que suficiente para seguir y ampliar todos los temas de Psicología Fisiológica.

La base de datos PsycINFO

Es la principal base de datos de la American Psychological Association (APA). Actualmente ofrece más de 4 millones de registros de publicaciones académicas, artículos científicos (80%), libros, capítulos de libros, congresos y tesis doctorales en el campo de la Psicología y ciencias afines. Es la base de datos de psicología más importante a nivel mundial e incluye obras desde el siglo XVII, aunque de forma sistemática desde el siglo XIX. Incluye documentos en 29 lenguas.

PsycINFO ofrece todavía más: PsyARTICLES: acceso al texto completo de las revistas de la APA; PsycCRITIQUES: crítica de libros y películas; PsycEXTRA: informes técnicos y gubernamentales.

Linceo+: el buscador de la Biblioteca de la UNED

Linceo+ es un portal de acceso a los recursos (fundamentalmente bases de datos y revistas electrónicas) de la Biblioteca de la UNED. Linceo+ tiene dos características importantes: 1, es un metabuscador, es decir, permite buscar en varios recursos mediante una única consulta y 2, permite un fácil acceso al texto completo de los documentos electrónicos suscritos por la Biblioteca (medio millón de libros, 28491 revistas en formato electrónico y 5796 en formato papel). En la página de la Biblioteca de la UNED se ofrece una Guía de uso de Linceo (https://www.youtube.com/watch?v=UG5ELdwTg80&list=PLLxGBNWsqTEC-_lfzVnU-5BkHnDCmdoLEf)

El buscador Google Académico

Finalmente, el buscador Google Académico (scholar.google.es) resulta muy útil tanto para conseguir artículos completos, como cuando se desea rastrear la evolución, el impacto y las críticas a esos artículos, pues ofrece los documentos, con frecuencia completos, en los que cada artículo aparece citado desde su publicación hasta la actualidad, y estos a su vez con sus citas.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBRIGHT TD, JESSELL TM, KANDEL, ER y POSNER, MI. Neural Science: a century of progress and mysteries that remain. *Cell*, 100, S1-S55, 2000.
- BOYDEN, E. S., ZHANG, F., BAMBERG, E., NAGEL, G. Y DEISSEROTH, K. (2005). Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature Neuroscience.*, 8, 1263-1268.
- DEISSEROTH, K. (2015). Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nature Neuroscience*, 18, 1213-1225.
- DEWSBURY, D. A. (1991). *Psychobiology*. American Psychologist, 46, 198.
- GRAY, JA, *La Psicología del Miedo*. Madrid, Guadarrama, 1971.
- HETHERINGTON AW Y RANSON SW (1940). Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anatomical Record*. 78, 149-172.
- KRUG, K., SALZMAN, C. D. y WADDELL, S. (2015). Understanding the brain by controlling neural activity. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 370, 20140201.
- MAYR, E. Concepts in the study of animal behavior. En J S Rosenblatt y BR Komisaruk (Eds.) *Reproductive behaviour and evolution*. Nueva York, Plenum Press, pp. 1-16, 1977.
- MORGADO, I. (2016). Optogenética: historia, fundamentos y relevancia presente y futura. *Rev. Neurol.*, 62, 123-128 ■

Referencia de este capítulo:

Guillamón, A., Collado, P. y Claro, F. (2016). Introducción. En Paloma Collado (coord.), *Psicología Fisiológica* (pp 1-12). Madrid: UNED.

Capítulo 2

Dormir y soñar

Francisco Claro

ÍNDICE

1.- Los registros electroencefalográficos durante la vigilia.....	3
2.- EEG durante el sueño.....	4
3.- Las diferencias entre las fases REM y NREM de sueño.....	7
RESUMEN INTERMEDIO.....	8
4.- ¿Por qué se tiene sueño, y para qué se duerme?.....	8
4.1.- Efectos de la privación de sueño.....	10
4.1.1.- La privación total de sueño durante períodos largos en ratas tiene efectos muy graves.....	10
4.1.2.- Los efectos de la privación total de sueño en humanos..	12
4.1.3.- Los efectos de la restricción de sueño en humanos.....	14
5.- El modelo de dos procesos de la regulación del sueño.....	15
5.1.- La adenosina es uno de los sustratos fisiológicos del proceso homeostático que impulsa el sueño.....	17
5.2.- El núcleo supraquiasmático dirige el proceso circadiano del ciclo sueño–vigilia.....	20
5.2.1.- La secreción nocturna de melatonina está gobernada por el NSQ y contribuye a sincronizar el reloj circadiano.....	24
RESUMEN INTERMEDIO.....	25
6.- El circuito neural del ciclo sueño–vigilia.....	25
6.1.- En la zona subparaventricular se distribuye el <i>output</i> del NSQ...	27
6.2.- El núcleo dorsomedial del hipotálamo contribuye a sincronizar el ciclo de sueño–vigilia con los períodos de alimentación, y distribuye el <i>output</i> circadiano entre un centro hipotalámico de la vigilia y otro del sueño.....	27
6.3.- La actividad de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral impulsa el despertar.....	30

6.4.- Los núcleos tronco encefálicos y diencefálicos que sintetizan aminas y acetilcolina impulsan la vigilia.....	32
6.5.- El núcleo ventrolateral del área preóptica (VLPO) promueve el sueño.....	33
6.6.- El modelo de biestable o <i>flip-flop</i> entre la vigilia y el sueño.....	35
6.7.- El SLD del puente promueve el sueño REM (REM-on) y la SGPA _{vl} del mesencéfalo lo previene (REM-off).....	36
RESUMEN INTERMEDIO.....	39
7.- Fisiología y función de los sueños.....	39
7.1.- Los sueños se generan por la actividad REM-on en el tronco del encefálo, el tálamo, la corteza cerebral y el sistema límbico, mientras otras regiones cerebrales se desactivan y se inhibe la musculatura voluntaria.....	40
7.2.- ¿Qué impulsa los sueños?.....	41
7.2.1. La teoría psicodinámica de Freud.....	41
7.2.2.- La teoría de activación–síntesis de Hobson y McCarley y sus desarrollos.....	42
7.2.3.- Los modelos neurocognitivos de los sueños.....	44
8.- Trastornos del sueño.....	45
8.1.- El insomnio.....	45
8.2.- Las apneas del sueño.....	46
8.3.- La narcolepsia con cataplexia.....	47
8.4. – Los trastornos del sueño por alteraciones del ritmo circadiano....	47
8.5.- Las parasomnias de la fase NREM: sonambulismo y terrores nocturnos, y de la fase REM: trastorno conductual del sueño REM y pesadillas nocturnas.....	48
RESUMEN INTERMEDIO.....	49
BIBLIOGRAFÍA.....	50

Cuando anochece, los mamíferos terrestres diurnos y otros animales sienten un poderoso impulso para buscar un lugar recogido y seguro donde poder echarse y dormir. Las personas pasamos un tercio de nuestra vida durmiendo, y en épocas y culturas anteriores a la luz eléctrica, cuando una vez puesto el sol había poco que hacer en las casas y ciudades, todavía se dedicaba más tiempo a estar acostado y a dormir. Los sueños, o los ensueños, han llamado siempre la atención de la humanidad que les ha atribuido diferentes funciones y significados, a veces de carácter mágico o supersticioso, coherentes con las distintas culturas y formas de entender el mundo. Menos atención se ha prestado a las posibles funciones del comportamiento diario y habitual de tener sueño e irse a dormir, quizá por el hecho de que una persona durmiendo aparentemente no hace nada, no está atenta ni despierta, y solo permanece pasiva y descansa. La psicología del significado y la función de los sueños tiene su hito más influyente en el siglo XX en la publicación en 1900 de la obra *La interpretación de los sueños* de Sigmund Freud (1856 – 1939), fundador del psicoanálisis, mientras que, desde un enfoque diferente, la neurofisiología del dormir y del soñar, que es lo que más nos va a interesar en este capítulo, comienza sus investigaciones en las primeras décadas de ese siglo a partir de la invención del electroencefalógrafo, avance tecnológico fundamental que permitió el descubrimiento de la actividad eléctrica cerebral durante el sueño y la vigilia, hizo cambiar radicalmente la consideración pasiva del dormir y abrió una perspectiva nueva para estudio del sueño y de los sueños.

1. LOS REGISTROS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS DURANTE LA VIGILIA

El electroencefalógrafo funciona registrando las señales electrofisiológicas que se generan en el encéfalo por la suma de las corrientes eléctricas de millones de neuronas. Esas señales en forma de cambios de voltaje se recogen mediante electrodos, se amplifican

y se representan en gráficas que se denominan registros electroencefalográficos o electroencefalogramas (EEG). En ratas y otros animales empleados en investigación, los EEG se obtienen mediante electrodos implantados en el interior del cerebro, mientras que en seres humanos se obtienen normalmente mediante electrodos superficiales adheridos al cuero cabelludo.

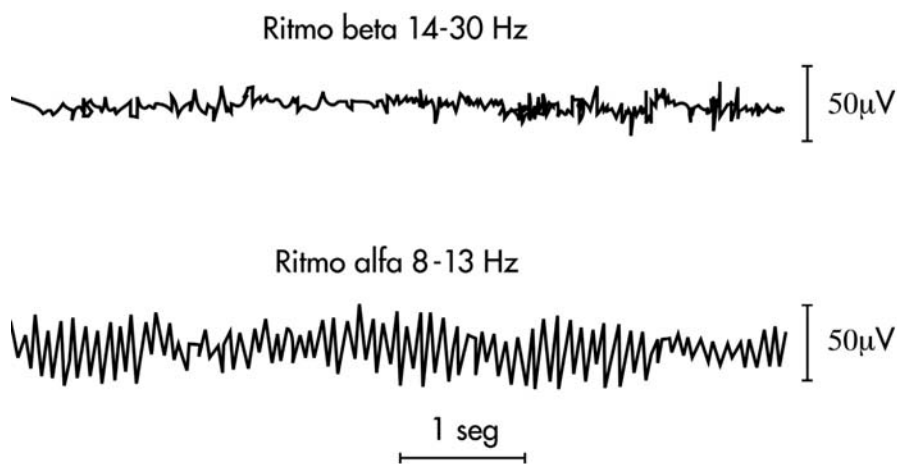


Figura 1. Ondas beta y alfa EEG, características del estado de vigilia.

Al registrar el EEG de una persona en vigilia se obtienen gráficas similares a las de la figura 1

Cuando la persona a la que se practica el EEG está despierta, con los ojos abiertos y pensando activamente en sus cosas o realizando alguna tarea mental, se observan ondas beta, que se caracterizan por una frecuencia elevada, entre 14 y 30 hertzios, y una amplitud baja. Si a la persona se le pide entonces que cierre los ojos y se relaje, aparecen en el EEG ondas de frecuencia más baja, entre 8 y 13 hertzios, y mayor amplitud. Estas ondas propias de la vigilia distendida y relajada se denominan ondas alfa.

Puesto que el EEG representa la suma de los cambios de voltaje a lo largo del tiempo de los cientos de millones de neuronas de la corteza cerebral situadas bajo los electrodos de registro, la frecuencia alta de bajo voltaje propia del ritmo beta se interpreta como el resultado conjunto de la actividad eléctrica de muchos circuitos neurales dedicados a diferentes funciones a la vez. Y eso es lo que sucede en la vigilia activa, durante la que los diferentes sistemas sensoriales están normalmente dedicados a percibir el entorno (el procesamiento visual ocupa una gran parte del cerebro sensitivo humano) al mismo tiempo que se consideran y se evalúan posibilidades de acción. O cuando se está intentando resolver un problema aritmético, tal como se suele pedir a los sujetos en las situaciones experimentales. En contraste, cuando se cierran los ojos y, aun permaneciendo despierta, la persona se relaja, la actividad de esos diferentes circuitos de neuronas de la corteza alcanza mayor sincronía, y por eso el promedio de sus cambios de voltaje presenta el aspecto del ritmo alfa EEG, de frecuencia baja y amplitud un poco mayor.

2. EEG DURANTE EL SUEÑO

Los estudios psicofisiológicos sobre el sueño se hacen en laboratorios de sueño, ubicados normalmente en centros de investigación universitarios o en hospitales, y constan básicamente de dos elementos: una cama en la que el sujeto duerme y, en una habitación separada, el sistema de obtención de registros de las respuestas psicofisiológicas propias del sueño. Estos registros, además del EEG, incluyen el electromiograma (EMG), que se utiliza para medir la tensión/distensión de la musculatura voluntaria, y el electrooculograma (EOG), que se emplea para medir los movimientos de los ojos bajo los párpados. En los laboratorios de sueño se suelen registrar también la frecuencia cardíaca, la respira-

toría y la temperatura corporal. El conjunto de estos registros se denomina "polisomnografía". (figura 2)

No resulta sencillo caer en el sueño con todos esos cables y electrodos rozando la cara e impidiendo dar la vuelta y cambiar de postura en la cama, pero con un poco de paciencia y una o dos noches de adaptación se consigue, y a continuación, con el sujeto decidido a tratar de dormir, lo interesante sucede en la otra habitación.

Los registros del EEG a lo largo de una noche de sueño muestran que la actividad del cerebro de una persona saludable es diferente cuando está despierta y cuando está dormida. El EEG mientras se está dormido muestra patrones distintos que, a lo largo de la noche, cambian y se repiten. El descubrimiento de estos patrones EEG distintos mientras se duerme ha permitido identificar las fases del sueño, que constituyen las bases conceptuales a partir de las cuales se ha desarrollado la investigación neurofisiológica del sueño.

Los patrones EEG correspondientes a las fases N1, N2 y N3 del sueño y al sueño REM se muestran en la figura 3. Como se aprecia en esa figura, los cambios en el EEG desde la vigilia a la fase N3 del sueño se caracterizan por la aparición en cada fase sucesiva de ondas cada vez más lentas (de menor frecuencia) y más amplias (de mayor voltaje), y un cambio a un patrón EEG similar al de la vigilia al entrar en sueño REM. A continuación vamos a estudiar los detalles de esos registros.

Cuando la persona cuyo polisomniograma se está registrando comienza a adormecerse, el EEG muestra ritmo alfa, entre 8 y 13 Hz, y enseguida entra en la fase

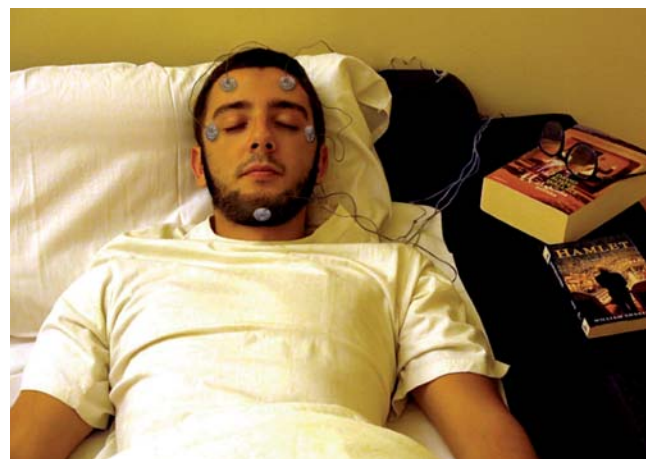


Figura 2. Sujeto voluntario que participa en un estudio de sueño preparado para dormir con los electrodos de registro EEG, EMG (bajo el mentón) y EOG (a los lados de los ojos) colocados.

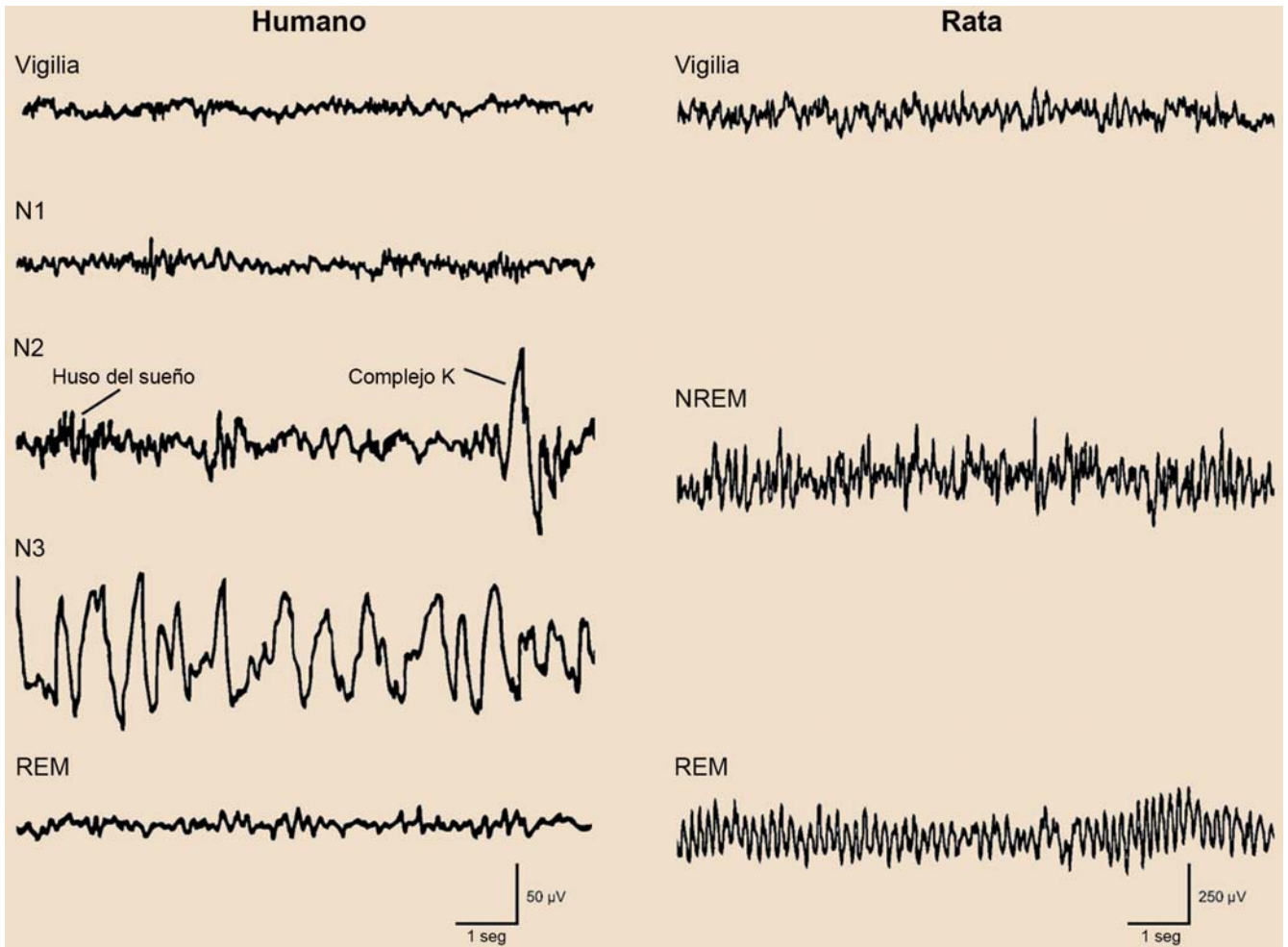


Figura 3. Patrones EEG durante la vigilia y las distintas fases del sueño en seres humanos y en ratas. (Modificada de Brown y cols., 2012).

N1 del sueño, que se caracteriza por la aparición de algunas ondas de ritmo theta entre 3 y 7 Hz. La fase N1 se suele considerar de adormecimiento, intermedia entre la vigilia y el sueño. Transcurridos unos minutos se pasa a la fase N2, en la que a la actividad theta de la fase anterior se añaden husos (*spindles*) del sueño y complejos K. Los husos del sueño son ondas de 12 a 14 Hz que aparecen durante uno o dos segundos y son característicos de esta fase de sueño, y los complejos K son ondas negativas (que se desplazan hacia arriba en el EEG) seguidas de una deflexión positiva brusca que aparecen en esta fase del sueño una o dos veces cada minuto. La fase N2 del sueño es de sueño ligero, durante el que, si la persona es despertada, a veces dice que no estaba dormida (pero sí estaba dormida). Los registros EMG de estas fases indican que el tono mus-

cular va poco a poco decreciendo, y lo mismo sucede con la temperatura corporal y las frecuencias cardíaca y respiratoria.

La fase N3 constituye el denominado sueño de ondas lentas y se caracteriza por la presencia de ondas delta cuya frecuencia oscila entre 1 y 2 Hz. La fase N3 es de sueño profundo, el umbral de estimulación para despertar es elevado y, si el sujeto se despierta por un ruido fuerte u otro estímulo intenso, normalmente mostrará cierta desorientación hasta poder despejarse y alcanzar el estado de alerta. En las publicaciones anteriores a la guía de clasificación del sueño de Iber y cols. (2007), y también en algunas posteriores, la fase N3 está separada en fase 3, en la que aparecen las ondas delta, y fase 4, en la que estas ondas se generalizan (Rechtschaffen y Kales, 1968).

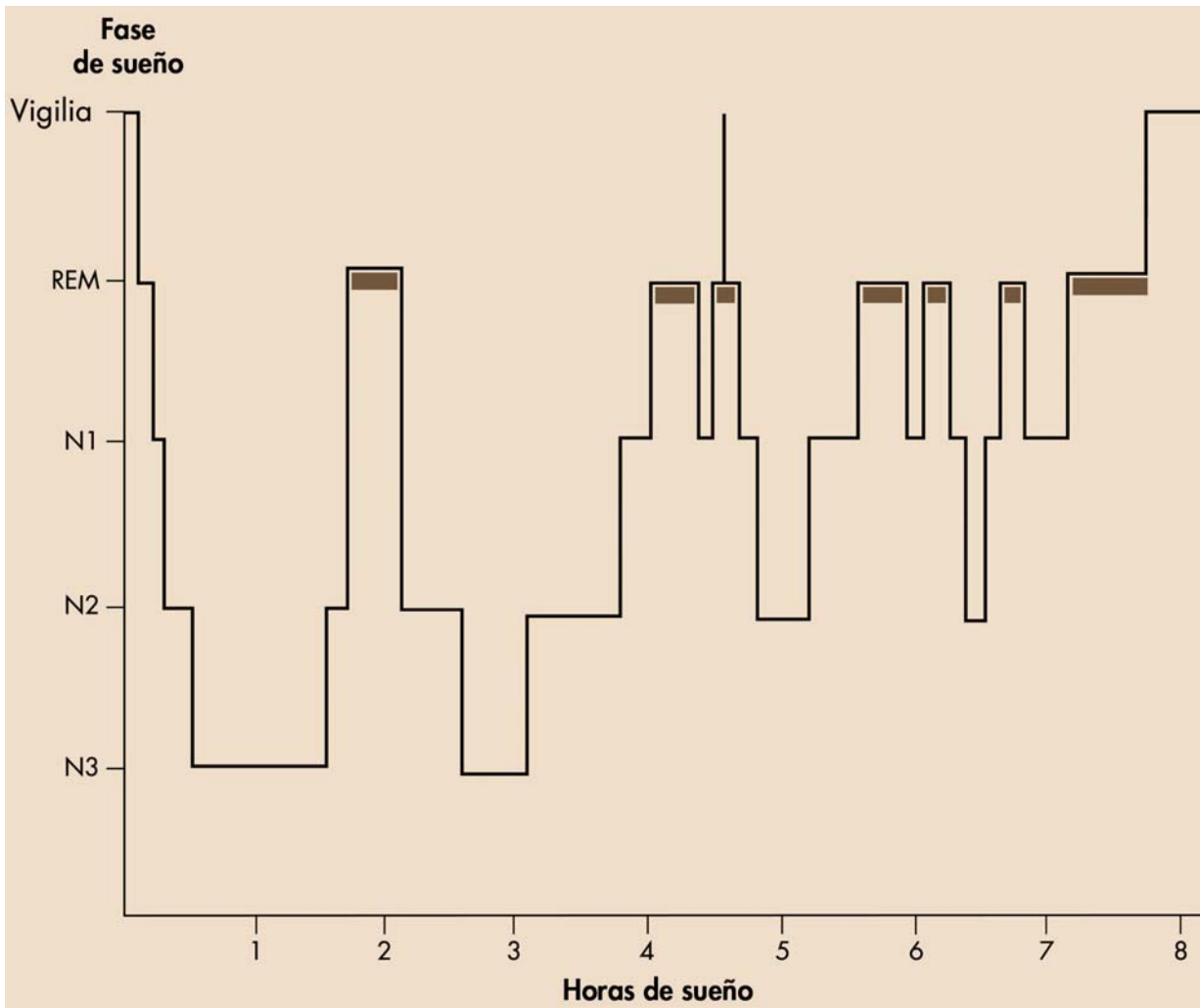


Figura 4. Hipnograma en el que se representa la sucesión de fases de sueño y su duración aproximada en una persona adulta y saludable a lo largo de 8 horas durmiendo. Los episodios de la fase REM están señalados con las líneas de color marrón.

Después de la fase N3, y una vez transcurridos entre 60 y 90 minutos desde el inicio del sueño, el sujeto regresa brevemente a la fase N2, a veces a la N1, y entra a continuación en la fase de sueño REM, que se caracteriza por un trazado EEG de ondas rápidas de bajo voltaje similares a las de la vigilia, total ausencia de tono muscular en el registro EMG y movimientos rápidos de los ojos bajo los párpados, registrados mediante EOG. De este movimiento rápido de los ojos procede la sigla REM, en inglés *rapid eye movements*, que se utiliza normalmente en la bibliografía científica internacional para denominar esta fase del sueño. Cuando se despierta al sujeto durante la fase de sueño REM es muy frecuente que indique que estaba teniendo un sueño, sea capaz de referir en detalle lo que esta-

ba soñando y que además se muestre enseguida despijado y alerta.

En los estudios de sueño con ratas, el trazado EEG de la fase NREM muestra ondas delta, mientras el de la fase REM muestra ondas theta a la vez que el EMG muestra atonía muscular.

El sueño REM a veces se denomina “sueño paradójico”, expresión debida al investigador francés Michel Jouvet, uno de los primeros estudiosos del sueño en animales, y hace referencia a la contradicción aparente entre el trazado EEG desincronizado parecido al de la vigilia que se observa en esta fase de sueño y el que los animales estén claramente dormidos.

Las tres fases de sueño no-REM (a las que en conjunto se denomina “sueño NREM”) seguidas de la fase

de sueño REM constituyen un ciclo de sueño, que tiene una duración media de 90 minutos y se repite unas cuatro o cinco veces a lo largo del tiempo de sueño nocturno (figura 4)

3. LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS FASES REM Y NREM DE SUEÑO

A partir de los registros polisomniográficos, como acabamos de ver, se han caracterizado dos categorías diferentes de sueño que aparecen de forma cíclica mientras se duerme, la primera denominada NREM y la segunda denominada REM. Estas dos categorías de sueño no son únicamente el resultado de la obsesión académica por clasificar, sino que corresponden a diferencias reales en la actividad del cerebro y del cuerpo del durmiente, y también en su fisiología y en sus experiencias mentales. El sueño comienza siempre por la fase NREM y, salvo que se padezca algún trastorno como la narcolepsia (que estudiaremos más adelante), nunca sucede que se pase directamente de la vigilia al sueño REM, aunque despertar y entrar en vigilia puede hacerse desde ambos tipos de sueño, NREM o REM. Durante el sueño NREM el metabolismo cerebral disminuye y el cerebro gasta menos energía que durante la vigilia, las tasas cardíaca y respiratoria son bajas y regulares, y durante la fase N2 de sueño ligero se experimentan a veces ensoñaciones normalmente de duración corta y un carácter más conceptual que emocional. En contraste, durante la fase de sueño REM el metabolismo cerebral aumenta hasta alcanzar niveles similares a los de la vigilia, aumentan también la tensión arterial y las tasas cardíaca y respiratoria, se producen erecciones parciales del pene y tumefacción del clítoris sin necesidad de estar teniendo sueños de contenido erótico, y es durante esta fase cuando con más frecuencia aparecen en la mente esas ensoñaciones vívidas de carácter narrativo con personajes, uno mismo incluido, espacios y sensaciones alucinatorias que en español denominamos sueños o ensueños, y en inglés *dreams* (Kelly, 1991a).

Cuando se despierta a los durmientes en la fase REM, refieren estar soñando entre el 80% y el 95% de las veces, y se calcula que cada noche se dedica alrededor de una hora y media a soñar (McCormick y Westbrook, 2013), aunque es frecuente que no se recuerde nada o casi nada de los sueños al despertar normalmente por la mañana. Como ya hemos indicado, durante la fase de sueño REM no hay tono muscular, con la excepción de la musculatura necesaria para respi-

rar y de la musculatura extrínseca del globo ocular, que sirve para dirigir la mirada y es la que genera los movimientos rápidos de los ojos. Durante el sueño REM también se pueden observar breves sacudidas de las piernas (en inglés, *twitches*) cuya función, al menos durante la infancia, podría estar relacionada con el correcto desarrollo del sistema motor (Blumberg y cols., 2013).

El sueño REM y el sueño NREM, en particular la fase N3 de sueño profundo, no se distribuyen uniformemente durante el tiempo dedicado al sueño, sino que la fase N3 aparece con más frecuencia y en períodos más largos al principio y la fase REM al final de una noche durmiendo (ver figura 4). A lo largo de la vida también cambia la estructura del sueño. El niño recién nacido duerme alrededor de 17 horas diarias con un 50% del tiempo dedicado a sueño REM, conforme se va haciendo mayor duerme muchas menos horas y dedica menos tiempo al sueño REM, hasta alcanzar al final de la pubertad las 7 u 8 horas de sueño nocturno típicas del adulto con alrededor del 20% del tiempo dedicado a la fase REM. A partir de los 60 años, cuando el sueño tiende a fragmentarse y el tiempo total durmiendo decrece por término medio a unas 6 horas diarias, el porcentaje de sueño REM se reduce hasta el 15%, de forma que a lo largo de la vida el tiempo dedicado al sueño REM disminuye desde las 8 horas del recién nacido a 1 hora en el anciano, mientras que el tiempo dedicado a sueño NREM se mantiene más constante, entre 8 horas diarias al principio de la vida y 5 en la senectud (Roffwarg, Muzio, y Dement, 1966), si bien a partir de la edad adulta la mayor parte del sueño NREM es sueño ligero, y sólo alrededor del 5% es sueño de ondas lentas (Van Cauter, Leproult y Plat, 2000).

Se han encontrado formas de sueño NREM en especies pertenecientes a distintos *phyla* del reino animal (Zimmerman y cols., 2008; Siegel, 2008), pero sólo en aves y mamíferos, animales que autorregulan su temperatura corporal, se ha encontrado sueño REM (Siegel y cols., 1998). Las distintas especies de mamíferos muestran distintos patrones de sueño REM y NREM. En general, los mamíferos altriciales, que son los que nacen inmaduros y necesitan tiempo y cuidados para desarrollarse, por ejemplo los carnívoros como el gato (*Felis catus*), algunos roedores como las ratas (*Rattus norvegicus*) o primates como nosotros, ocupan más tiempo en la fase REM que los mamíferos precociales que nacen más desarrollados, como por ejemplo los herbívoros. Esta diferencia en cantidad de sueño REM en función del estado de desarrollo al nacer entre especies de mamíferos es

más marcada durante la infancia, pero se mantiene durante el resto de la vida. Los cetáceos (las ballenas y los delfines), que son mamíferos que pasan toda su vida en el agua y están moviéndose durante la mayor parte del tiempo, no muestran la alternancia típica entre sueño REM y NREM, y en su lugar muestran solo sueño NREM en un solo hemisferio cerebral que se va alternando, mientras mantienen abierto el ojo contralateral, y es muy raro que muestren este tipo de sueño en los dos hemisferios a la vez (Siegel, 2005). Los lobos marinos (*Arctocephalus*) son mamíferos que pasan una parte de su vida en el agua y otra en tierra, y muestran en el agua un patrón de sueño NREM de un solo hemisferio que se alterna y ausencia de sueño REM, por lo tanto similar al de los cetáceos, pero al pasar a tierra firme, a veces tras semanas de haber vivido exclusivamente en el agua, cambian inmediatamente a un patrón de sueño NREM en los dos hemisferios a la vez y alternancia con el sueño REM, similar al de los mamíferos terrestres (Lyamin, Mukhametov y Siegel, 2004), y un patrón similar de sueño NREM de un hemisferio alterno se postula en algunas aves migratorias durante el vuelo, que cambiaría a la alternancia NREM – REM de ambos hemisferios al estar en tierra (Rattenborg, 2006).

RESUMEN INTERMEDIO

Las características neurofisiológicas del sueño comenzaron a estudiarse en las primeras décadas del siglo XX a partir de la invención del EEG. Los estudios con EEG han puesto de manifiesto que la actividad eléctrica cerebral durante el sueño muestra unos patrones cíclicos e identificables que se denominan fases del sueño. Existen cuatro fases de sueño: N1 o de adormecimiento, N2 o de sueño ligero, N3 de sueño profundo o de ondas lentas y fase REM o sueño paradójico. Las fases N1, N2 y N3 se denominan en conjunto fase NREM o sueño NREM. Entre el sueño NREM y el sueño REM hay diferencias en los patrones de EEG, en el tono muscular, en los valores de algunas variables fisiológicas y en la frecuencia de generación de ensueños, también aparecen en momentos diferentes del período dedicado a dormir y cada uno se desarrolla de forma distinta a lo largo de la vida de las personas. Los patrones del sueño REM se han constatado solo en las aves y en los mamíferos y los ciclos de sueño NREM – REM se distribuyen de forma diferente entre las especies de estas clases de animales. El descubrimiento de estas diferencias entre el sueño NREM y REM ha conducido a que se consideren dos categorías distintas de sueño.

Phylum: El *phylum* (en plural, **phyla**) es una categoría taxonómica situada entre el reino y la clase. En el reino animal los principales *phyla* son: anélidos, nematodos, equinodermos, artrópodos, moluscos y cordados, al cual pertenece la clase de los mamíferos.

4. ¿POR QUÉ SE TIENE SUEÑO, Y PARA QUÉ SE DUERME?

La respuesta (correcta) suele ser que se tiene sueño porque se lleva tiempo sin dormir, o porque es la hora de ir a la cama, y se duerme para descansar. Y también porque dormir profundamente es uno de los placeres importantes de la vida. Sin embargo, con frecuencia se duermen siestas a mediodía, o a veces se queda uno dormido sin querer en una conferencia, o en el cine, sin estar necesariamente cansado y habiendo dormido con normalidad la noche anterior. Y además, ¿por qué se tiene sueño y se duerme a diario desconectando la consciencia del mundo exterior, y no es suficiente, por ejemplo, con descansar tumbado, sentado o paseando?

La función del sueño, de la que no existe una explicación aceptada por la generalidad de la comunidad científica, es uno de los grandes misterios de la biología. Es relativamente sencillo explicar el impulso sexual, la motivación para respirar o el hambre y la sed a partir de las necesidades biológicas de la reproducción, del oxígeno o del mantenimiento de los equilibrios de nutrientes y agua en el organismo, pero ¿al servicio de qué necesidad biológica están el tener sueño y el dormir?, ¿qué proceso orgánico se restaura durmiendo?

Siegel (2009) ha propuesto que el sueño podría entenderse como una variante de los distintos estados de inactividad o **dormancia** observados en el reino animal, como las diapausas de los artrópodos, la brumación en anfibios y reptiles, o las hibernaciones de algunas aves y mamíferos. El sueño, que compartiría con esos estados la inmovilidad y la escasa respuesta sensorial y motora a los estímulos externos, se diferencia sin embargo de todos ellos en que es rápidamente reversible, es posible pasar del sueño al estado de vigilia y atención al entorno en unos pocos segundos. El sueño se habría originado en alguna especie ancestral, habría evolucionado y sería adaptativo para las especies actuales porque permite optimizar la distribución del comportamiento en el tiempo diario al mantener a los animales diurnos (y de forma simétrica a los nocturnos) activos durante las horas del día (o de la noche) en las

CUADRO 1. Dos hipótesis sobre funciones del sueño.

Estas dos hipótesis suponen que el sueño es un proceso restaurativo del funcionamiento normal del cerebro y tratan de explicar procesos cerebrales que se llevan a cabo mientras se está durmiendo. Ambas son especulativas, pero ambas tienen también apoyo empírico y han recibido una atención considerable de los estudiosos del sueño.

La hipótesis de la homeostasis sináptica (Tononi y Cirelli, 2003, 2014) defiende la idea de que el sueño es la contrapartida necesaria a los mecanismos de plasticidad sináptica asociados al aprendizaje y a la memoria. En las actividades que se desarrollan durante la vigilia se aprende acerca de los eventos significativos del ambiente con los que se interactúa, y eso modifica la eficiencia sináptica de los circuitos neurales empleados en aprender y memorizar lo aprendido mediante mecanismos como la potenciación a largo plazo. Durante el sueño, específicamente en la fase de ondas lentas, las eficiencias o los pesos de las sinapsis modificadas por el aprendizaje durante la vigilia se reducirían, según la hipótesis, a una escala menor para permitir que puedan seguir siendo funcionales al despertar y evitar que los incrementos en potenciación lleguen a saturarlas, y además permitiría “olvidar” o borrar los registros de eventos poco significativos o con escasa relación con experiencias anteriores más consolidadas, que estarían representados por sinapsis poco potenciadas durante la vigilia. Este proceso restaurativo o de mantenimiento necesitaría ejecutarse con el cerebro desconectado del mundo exterior, y de ahí la necesidad de dormir.

La hipótesis del drenaje glinfático durante el sueño, propuesta por el grupo de Maiken Nedergaard, de la Universidad de Rochester, se sustenta en el descubrimiento de que durante el sueño el espacio extracelular del cerebro de ratones de laboratorio se expande, y en la vigilia se contrae (figura 5). En el sistema nervioso central no existe sistema linfático, y para drenar de metabolitos y otras sustancias potencialmente tóxicas el espacio extracelular, existe otro sistema de limpieza que ese grupo de investigadores ha denominado “glinfático”. El sistema glinfático funciona por el movimiento convectivo propulsado por el pulso arterial que se produce entre el líquido cefalorraquídeo y el líquido intersticial del espacio extracelular. Al expandirse el espacio extracelular durante el sueño, el drenaje glinfático resulta más eficaz (Xie y cols., 2013). Según esta hipótesis, la liberación en la corteza cerebral durante la vigilia de noradrenalina procedente del *locus coeruleus* (LC) (lo estudiaremos en el epígrafe 6.4) incrementa el volumen de las células corticales, y por tanto el espacio extracelular disminuye. Durante el sueño, cuando el LC está inactivo, el volumen de las células corticales decrece, y por tanto aumentan el espacio extracelular y el transporte glinfático de desechos. Según estos investigadores, la modulación de la eficacia del sistema glinfático no estaría controlada por el reloj circadiano (lo estudiaremos en el epígrafe 5.2), sino por el estado de vigilia o sueño, ya que en los ratones anestesiados el movimiento glinfático es muy similar al observado cuando están dormidos. Este grupo de investigadores ha descubierto también que el transporte glinfático mejora cuando las ratas anestesiadas son colocadas de lado, en comparación con cuando son colocadas en posición prona (con el vientre apoyado) o supina (con la espalda apoyada), y especulan con la hipótesis de que aquella sea la posición preferida de las personas para dormir por su ventaja para el drenaje de metabolitos tóxicos del cerebro (Lee y cols., 2015). Para una explicación en español del sistema glinfático, puede verse Nedergaard y Goldman (2016).

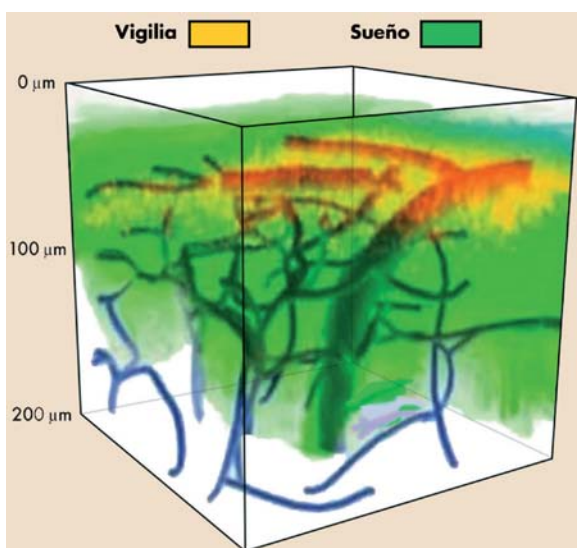


Figura 5. Una reconstrucción en 3D de la distribución del líquido cefalorraquídeo (LCR) marcado con tintes diferentes cuando el ratón estaba en vigilia (tinte amarillo) y cuando estaba dormido (tinte verde) en una muestra de tejido de la corteza cerebral, en la que se observa que el LCR se expande por un espacio mucho mayor cuando el ratón está dormido. Para visualizar la vasculatura se administró un marcador azul. (Modificada de Xie y cols., 2013).

que pueden llevar a cabo con mayor probabilidad de éxito las actividades dirigidas a la exploración, alimentación, reproducción, etcétera, necesarias para su supervivencia, e inactivos y a salvo de peligros durante el resto del tiempo. El sueño permitiría además ahorrar energía durante estos períodos de inactividad al disminuir el tono muscular, el metabolismo y la temperatura corporal, aunque este efecto es mucho mayor en los mamíferos pequeños, como las ratas, que en los grandes como los humanos, que tenemos menos requerimientos energéticos por unidad de peso corporal (Horne, 2002). La propuesta de Siegel está documentada con muchos ejemplos en los que se demuestra que las exigencias concretas del medio ambiente en el que se desenvuelve cada especie, así como su morfología y su fisiología, han modelado sus formas de inactividad y sueño, haciéndolas más largas o más cortas, nocturnas, diurnas o cambiantes. Pero la pregunta acerca de cuál es el proceso fundamental al que sirve el sueño sigue sin contestación. En la actualidad existen, sin embargo, algunas hipótesis interesantes que tratan de explicar funciones de reparación, o de mantenimiento del funcionamiento normal del cerebro, que no podrían realizarse en estado de vigilia, dos de las cuales se mencionan en el cuadro 1.

Dormancia: Los períodos de dormancia son largos lapsos de tiempo durante los cuales los seres vivos detienen su desarrollo y, en el caso de los animales, su comportamiento, lo cual les permite ahorrar energía cuando esta no es fácilmente disponible, por ejemplo durante el invierno. La brumación es un período de dormancia propio de los reptiles, la diapausa es la dormancia de los insectos, y la hibernación de los mamíferos.

4.1. Efectos de la privación de sueño

Además del método comparativo de las formas de dormir entre especies animales que acabamos de estudiar, otra forma de investigar en el laboratorio las funciones fundamentales del sueño consiste en impedir dormir a las ratas u otros animales de experimentación, o a los humanos que voluntariamente aceptan participar en estudios sobre privación o reducción del tiempo de sueño, y observar qué efectos se producen con el objetivo de tratar de ponerlos en relación con otras funciones del cerebro, del organismo en su conjunto o del comportamiento a las que, hipotéticamente, el sueño podría estar sirviendo.

4.1.1. La privación total de sueño durante períodos largos en ratas tiene efectos muy graves

Es relativamente fácil privar de sueño durante unas horas a ratas y otros animales de laboratorio, sencillamente manipulándolos cuando se quedan quietos y se disponen a dormir, y ese es el método que se emplea generalmente en los experimentos de privación de sueño en períodos cortos, pero resulta extremadamente difícil privar totalmente de sueño a los animales durante muchos días sin producirles dolor o daños no derivados de la propia privación de sueño, ya que el impulso para dormir conforme avanza la privación es de tal magnitud que se duermen aunque se les esté manipulando, además de responder de forma hostil y agresiva (como es fácil comprender) a cualquier acercamiento.

Para privar de sueño durante largos períodos de tiempo a las ratas de laboratorio se ha empleado el aparato que se ve en la figura 6, al que se denomina “disco sobre el agua” (Rechtschaffen y cols., 1983, 1995). El sistema consiste en un disco suspendido sobre dos bandejas con agua muy poco profunda. El disco puede moverse en ambas direcciones controlado por un motor que, a su vez, está controlado por un ordenador. La rata experimental a la que se va a privar de sueño se coloca en una mitad del disco, y la rata control en la otra mitad. Ambas ratas tienen insertados electrodos para registrar EEG y EMG y poder así determinar cuándo entran en cada fase de sueño y cuantificarlas. Cuando el ordenador recibe la señal del EEG y EMG indicando que la rata experimental entra en sueño o en la fase de sueño de la que se desea privarla, se pone en funcionamiento el motor y el disco comienza a moverse lentamente, con lo que la rata ha de despertarse y caminar en la dirección opuesta o cae al agua y se despierta, ya que para estos animales resulta imposible dormir mientras están en el agua. El disco se detiene cuando el ordenador recibe la señal de que la rata experimental lleva unos pocos segundos seguidos en estado de vigilia.

Este sistema permite que las dos ratas reciban la misma estimulación moderadamente molesta, puesto que el disco se mueve igual para ambas, pero sólo la experimental resulte privada de sueño, ya que la rata de control puede dormir (y duerme) en los períodos en los que la experimental está despierta y, por consiguiente, el disco está parado. Con este método, la privación total de sueño de las ratas experimentales puede superar el 90% comparado con su línea base, mientras que las ratas control apenas resultan privadas en un 28% de

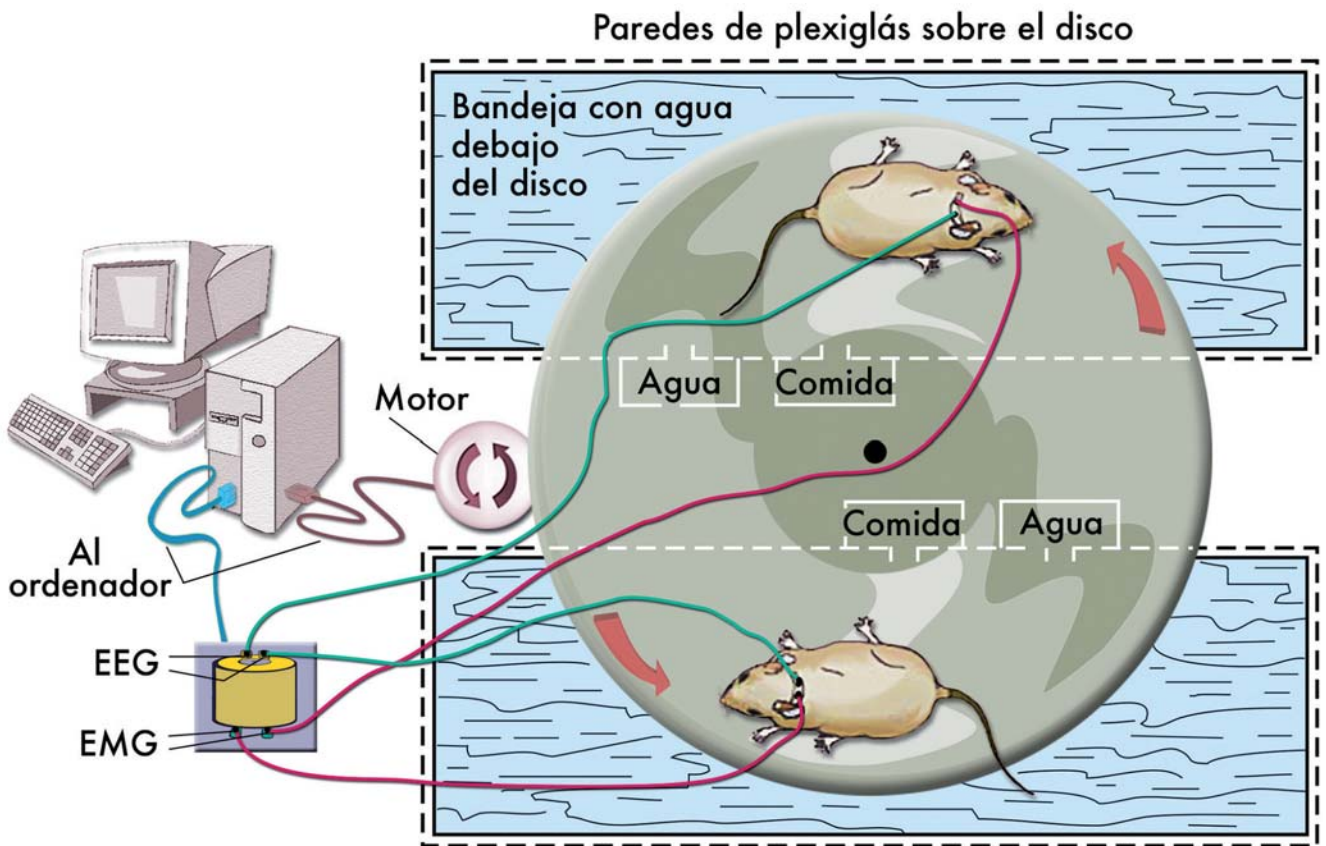


Figura 6. Dispositivo experimental para privar de sueño a ratas mientras sus controles reciben la misma estimulación pero sí pueden dormir. (Modificada de Rechtschaffen y cols., 1983).

sueño. Empleando este sistema ininterrumpidamente durante varios días seguidos se ha comprobado que las ratas experimentales privadas de sueño (pero no las controles), tanto si es privación total de sueño como si es privación selectiva de las fases NREM o REM, desarrollan graves deterioros que incluyen pérdida de la capacidad de regular la temperatura corporal, incremento de la tasa metabólica, incremento de la ingesta y aun así pérdida de peso pero sin llegar a estar demacradas, lesiones en la piel de la cola y de las patas de origen desconocido, debilitamiento y, finalmente, tras dos o tres semanas sin dormir, o aproximadamente el doble de tiempo si se trata de la privación selectiva de sueño NREM o REM, la muerte del animal (Rechtschaffen y cols., 1989). Estos efectos no se deben al tiempo que las ratas privadas de sueño pasan en el agua (menos de 5 minutos diarios en los cuatro primeros días, y alrededor de 40 minutos diarios después de dos semanas), ya que

cuando ratas controles fueron puestas el mismo tiempo en el agua no se observaron signos de deterioro o debilitamiento (Everson, Bergmann y Rechtschaffen, 1989). Si la privación de sueño se interrumpe antes de que las ratas se encuentren muy debilitadas, éstas recuperan en general su salud, aunque la tasa metabólica tarda semanas en alcanzar valores normales. Durante los primeros días de recuperación tras la privación total de sueño por períodos largos, de varios días, se observa una gran proporción de tiempo empleado en sueño REM, efecto al que se denomina "rebote de sueño REM"; en contraste, si la privación ha sido de menor duración, de un día o menos, se observa también un importante rebote de sueño NREM (Rechtschaffen y cols., 1999).

Cuando se ha empleado el método del disco sobre el agua para privar de sueño a pichones, se ha observado que la privación total de sueño que se consigue es menor que en ratas, alrededor del 54% en el grupo

experimental y, posiblemente por eso, los efectos han resultado mucho menos drásticos, sin la muerte de los animales ni grandes cambios en la termorregulación o en el metabolismo tras 28 días en el aparato. Sí se ha observado, en coincidencia con los estudios en ratas, un importante rebote de sueño REM al dejar a los pichones dormir libremente tras el período de privación (Newman y cols., 2008).

La conclusión general de estos estudios es que la recuperación del sueño en animales tras un período largo de privación total de sueño o de privación de sueño REM, se caracteriza por un rebote muy importante de sueño REM, mientras que si la privación total de sueño ha sido durante un período corto, lo que se observa es un rebote de sueño NREM.

En cuanto a la pregunta sobre la función del sueño, para qué sirve dormir, los trabajos de privación total de sueño durante períodos largos han puesto de manifiesto que dormir es una función vital en los animales que se han empleado en el modelo estudiado, pero distan de resolver la cuestión (Rechtschaffen y Bergmann, 2002), ya que las necropsias de las ratas no han mostrado anormalidades en ningún órgano, aparte de la piel, y no ha sido posible identificar cuál pueda ser el déficit primario o fundamental que genera no dormir, o cómo se relaciona el deterioro metabólico observado con la falta total de sueño. Las ratas se han muerto... de sueño, pero no se sabe cómo las ha matado.

4.1.2. Los efectos de la privación total de sueño en humanos

Es importante tener en cuenta que el sueño en las ratas y en los humanos, aunque comparte características, muestra también diferencias. Por ejemplo, las ratas duermen por término medio alrededor de 14 horas diarias, con siestas frecuentes durante su período de actividad, mientras que los humanos dormimos aproximadamente la mitad de esas horas y normalmente en un solo periodo nocturno. Además las transiciones entre sueño NREM y REM en las ratas son mucho más frecuentes que en nuestra especie. En consecuencia, las ratas parecen tener un sueño "acelerado" comparado con el nuestro por lo que su necesidad de dormir podría acumularse más deprisa, y se ha sugerido que unas pocas horas de privación de sueño en las ratas podría equivaler, en términos de necesidad de recuperación, a un día completo de privación de sueño en humanos (Rechtschaffen y cols., 1999).

La observación de privación de sueño más larga en una persona que aparece documentada en la bibliografía científica corresponde a Randy Gardner, un muchacho estadounidense de 17 años, psicológicamente estable y saludable, que durante la Navidad de 1963, con el objetivo de obtener datos para un trabajo escolar sobre privación de sueño, decidió batir el record Guinness de permanencia en vigilia en la que se mantuvo durante 264 horas seguidas (11 días). A lo largo de ese tiempo estuvo permanentemente acompañado y animado por dos amigos y, durante los tres días últimos de vigilia y los primeros de recuperación de sueño, por William Dement (figura 7), uno de los pioneros de la neurofisiología del sueño y coautor del informe normalmente citado del caso (Gulevich, Dement y Johnson, 1966). En este trabajo se indica que el sujeto no utilizó **estimulantes**, ni siquiera café, para mantenerse despierto, que durante el período de privación se mostró en ocasiones irritable y susceptible, sin alcanzar la intensidad de ideaciones paranoicas, ni sufrió ninguna psicopatología importante durante la privación de sueño ni después (aunque en Ross, 1965 y en Coren, 1998 se matiza al alza la levedad de esos síntomas). El primer día de recuperación de sueño, Randy durmió durante 14 horas y media seguidas, el segundo día durante 10 horas y media, y el tercero durante 9 horas y 3 minutos. En esos tres días de recuperación en los que se registró su EEG, Randy mostró rebote del sueño de ondas lentas y del sueño REM, a expensas de las fases de adormecimiento y sueño ligero que fueron muy cortas comparadas con registros de control que se obtuvieron transcurridas algunas semanas.

Estimulantes: Son fármacos que estimulan la vigilia e impiden dormir. Son estimulantes potentes las anfetaminas y la cocaína, y menos potentes la teofilina del té o la cafeína del café.

Algunos años después, Kales y cols. (1970) estudiaron los efectos de 205 horas (8 días y medio) de privación de sueño en cuatro muchachos de 21 años voluntarios a los que les pagaron una cantidad de dinero por permanecer despiertos, con el objetivo de replicar y ampliar los datos sobre recuperación de sueño de Randy. Los sujetos no mostraron desórdenes psicopatológicos importantes durante la privación, excepto uno de ellos que hacia el sexto día sufrió una alucinación visual. En los resultados de este trabajo se muestra, en las tres noches de recuperación, un importante



Figura 7. Randy Gardner y William Dement el 8 de enero de 1964 a última hora de la tarde, tras las primeras 14 horas y media de recuperación de sueño de Randy.

rebote de sueño de ondas lentas y de sueño REM en todos los sujetos a expensas, como en el caso de Randy, del adormecimiento y del sueño ligero, aunque el total de horas de sueño de ondas lentas y REM recuperadas hasta que el patrón de sueño vuelve a la normalidad no alcanza ni a la mitad de las horas perdidas durante la privación, pero lo interesante es que el incremento en sueño de ondas lentas fue generalmente mayor en la primera noche y el de REM en la segunda, y además, en cada noche, el rebote de sueño de ondas lentas normalmente precedió al rebote de REM (ver figura 8).

Los estudios sobre privación total de sueño durante varios días, como los que acabamos de estudiar y otros similares de la época, concluían que la privación de sueño en humanos no parecía tener graves consecuen-

cias¹ fisiológicas ni psicológicas más allá del cansancio, la dificultad de concentración o el mal humor derivados de la falta de sueño, y que estos efectos desaparecerían al volver al ciclo normal de sueño y vigilia (Naitoh y cols., 1990; Pilcher y Huffcutt, 1996). Hoy en día, sin embargo, los investigadores del sueño insisten en que no dormir, dormir poco o dormir mal puede tener efectos im-

¹ Es interesante, sin embargo, que en trabajos anteriores sobre privación total de sueño de larga duración, realizados entre los años 40 y 60 del siglo XX, sí se informa de síntomas psicóticos en los sujetos estudiados, principalmente en forma de alucinaciones y delirios de persecución, aunque posteriormente han sido explicados tanto por el uso de anfetaminas para mantener la vigilia en algunos casos, como por los efectos de la privación prolongada de sueño en interacción con los estresores del ambiente.

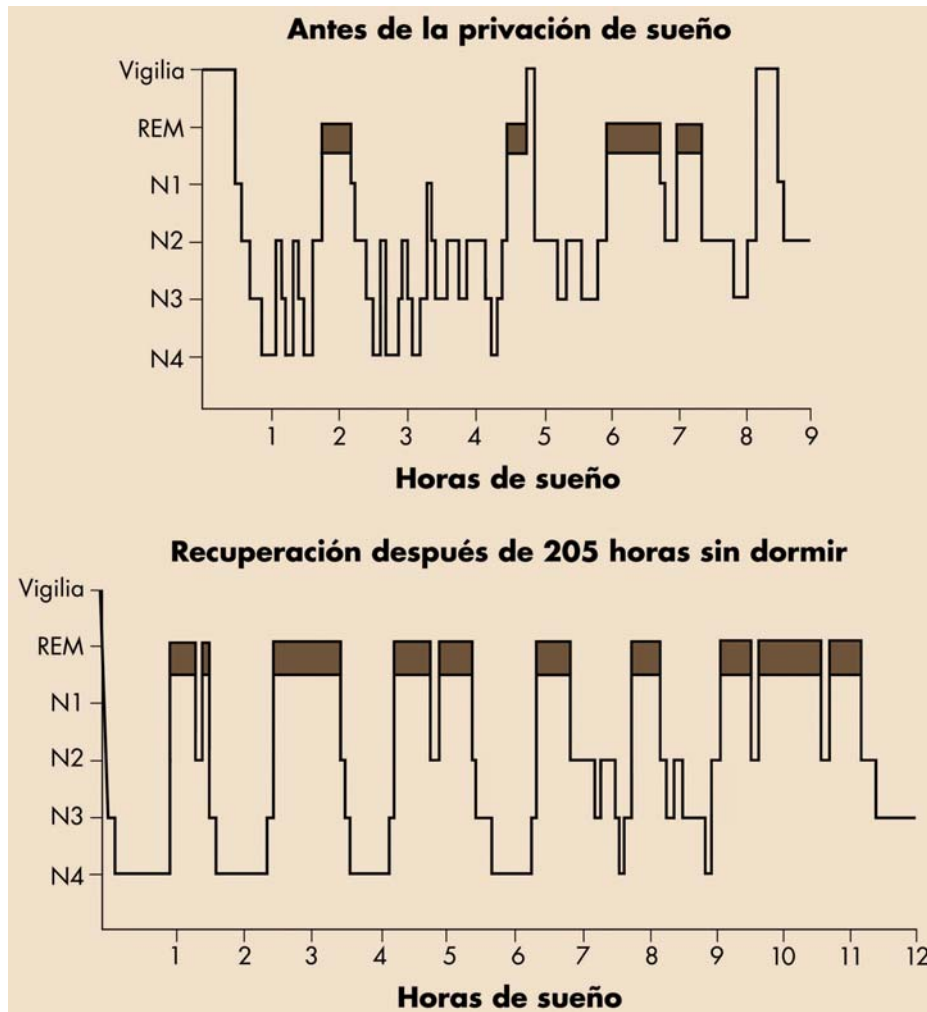


Figura 8. Arriba, el hipnograma de la línea base de uno de los sujetos del estudio de Kales y cols. (1970). Debajo, el hipnograma del mismo sujeto en la primera noche de recuperación de sueño. La recuperación de sueño se dedica solo al sueño profundo de ondas lentas y al REM, y el sueño ligero prácticamente desaparece. La fase de ondas lentas aparece más tiempo al principio y la fase REM aparece más tiempo al final de las horas de sueño, tanto durante la recuperación de sueño como durante la noche de línea base antes de la privación. (Modificada de Kales y cols., 1970).

portantes y potencialmente peligrosos en la salud y en la vida diaria (Orzeł-Gryglewska, 2010).

4.1.3. Los efectos de la restricción de sueño en humanos

Los trabajos sobre privación de sueño total en animales y en seres humanos durante varios días tienen interés básico porque dan pistas importantes sobre las funciones del sueño y su organización, pero tienen menos interés práctico porque, en la vida diaria, las restricciones de sueño suelen ser parciales y elegidas por las propias personas que prefieren permanecer más horas en vigilia ocupadas en algo interesante, o venir impues-

tas por obligaciones laborales, familiares o sociales que, a veces, hacen imposible mantener un horario de sueño estable. Para investigar esa cuestión se han llevado a cabo muchos estudios de privación parcial de sueño, o de restricción de sueño, que consisten en mantener la vigilia durante unas 24 horas como máximo (una noche sin dormir), o permitir dormir a los sujetos por la noche durante un tiempo inferior al que normalmente lo suelen hacer (Pilcher y Huffcutt, 1996; Banks y Dinges, 2007).

Como resultado de esos estudios, en la actualidad los investigadores del sueño están de acuerdo, por un lado, en que el sueño, en particular el sueño de ondas lentas, tiene una función en la recuperación del funcio-

namiento óptimo del cerebro tras el desgaste producido por la vigilia, y por otro, que cuando la falta de sueño impide esa recuperación, además de somnolencia, aparecen lapsos de atención, deficiencias perceptivas, lentecimiento de la memoria de trabajo, reducción del rendimiento cognitivo, bajo estado de ánimo e irritabilidad y pensamiento perseverante, y se postula que, si el sueño perdido no se recupera durmiendo horas extra, estos síntomas no desaparecerán a lo largo de los días, generando lo que se denomina “deuda de sueño”. Para hacernos una idea, el deterioro perceptivo y psicomotor que se ha observado tras 24 horas de vigilia, o tras una semana durmiendo solo 4 horas diarias, es equivalente al observado con una tasa de alcoholemia entre 0,5 y 1 gramo de alcohol / litro de sangre (0,05 – 0,1% BAC), claramente superior al límite permitido para conducir (Lamond y Dawson, 1999; Orzeł-Gryglewska, 2010). La deuda de sueño también se ha relacionado con alteraciones metabólicas y hormonales reconocidas como factores de riesgo para desarrollar diabetes, hipertensión y obesidad (Spiegel, Leproult y Van Cauter, 1999). Sin embargo, si se duerme con normalidad y no se genera deuda de sueño, dormir más horas de las necesarias no conlleva ningún beneficio o ventaja posterior, es decir, no existe nada parecido a un almacén de reservas de sueño, similar a las reservas energéticas en forma de glucógeno o de grasa que estudiamos con la ingesta, que pudiera utilizarse más adelante para prevenir deuda de sueño en periodos de vigilia prolongada.

En lo que no están de acuerdo los investigadores es en si la deuda de sueño y los síntomas que acarrea comienzan a acumularse cuando se dedican, por término medio, menos de 7 horas y media a dormir por la noche y, en consecuencia, para amortizarla hay que dormir más de esas horas (Banks y Dinges, 2007) o, alternativamente, si el límite inferior para acumular deuda de sueño es de alrededor de 6 horas, en las que el sueño de ondas lentas habría tenido tiempo suficiente para transcurrir y, hasta cumplir las 7 u 8 horas, quedaría un margen o *buffer* de una o dos horas más ocupadas normalmente por sueño REM que podría alargarse o acortarse, sin efecto sobre la deuda de sueño, en función de las exigencias y el interés de las actividades que hayan de realizarse durante la vigilia (Horne, 2011). En este sentido hay datos que indican que la privación selectiva de sueño REM en humanos no parece causar deterioros apreciables sobre el procesamiento cognitivo, la percepción o el aprendizaje en personas saludables, en contraste con los graves efectos que hemos estudiado que tiene

en ratas, y además mejora el estado de ánimo de los pacientes diagnosticados de depresión mayor (Vogel, 1983; Wu y Bunney, 1990). Una prueba importante de que la privación total selectiva de sueño REM durante períodos largos no parece tener graves efectos deletéreos en humanos es que los fármacos antidepresivos **IMAOs**, y en menor medida también los **tricíclicos**, suprimen totalmente el sueño REM sin afectar al sueño NREM, y en los millones de personas tratadas con estos medicamentos no se han descrito efectos como los que hemos señalado para la deuda de sueño después de meses seguidos de tratamiento, más allá del rebote de sueño REM que sí se ha observado cuando han dejado de tomar la medicación (Siegel, 2001; Wilson y Argyropoulos, 2005). Sí se han descrito aumentos de peso en pacientes con depresión tratados con fármacos antidepresivos, aunque no se sabe si es debido a la privación de sueño REM (Keith y cols., 2006).

IMAOs y tricíclicos: Los IMAOs son fármacos inhibidores de la enzima monoamino oxidasa, que degrada las catecolaminas dopamina y noradrenalina. Los IMAOs, por lo tanto, contribuyen a mantener elevadas las concentraciones de esos neurotransmisores en la sinapsis. Los tricíclicos funcionan de forma similar a los IMAOs, aunque con menos efectos secundarios. Ambos tipos de fármacos se han utilizado como antidepresivos, aunque en la actualidad han sido sustituidos en esa función por psicofármacos más modernos y específicos.

En todo caso, este debate entre especialistas acerca de la deuda de sueño es sobre cifras medias calculadas en poblaciones amplias y tiene implicaciones metodológicas y teóricas sobre aspectos como la necesidad o la función del periodo REM que se presenta al final del sueño, o sobre las diferencias en el tiempo dedicado a dormir entre culturas, momentos históricos o estilos de vida distintos y su posible impacto sobre la salud, el bienestar o la tasa de accidentes de esas poblaciones, pero debe quedar claro que el tiempo mínimo que cada persona concreta ha de dormir para no contraer deuda de sueño depende de sus propias características genéticas, fenotípicas y ambientales, y puede ser muy variable.

5. EL MODELO DE DOS PROCESOS DE LA REGULACIÓN DEL SUEÑO

Aunque los estudiosos no conocen los detalles ni saben para qué surgió el sueño durante la historia evolutiva,

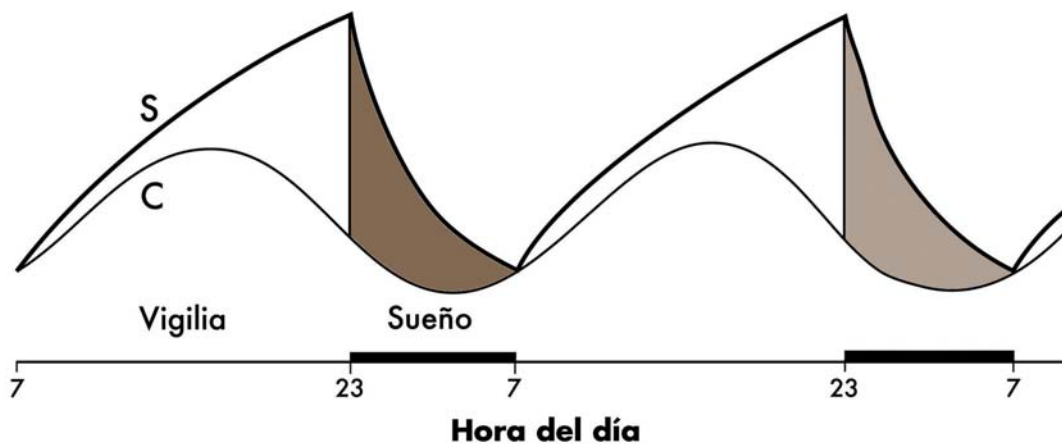


Figura 9. El modelo de dos procesos describe la regulación del sueño y la vigilia a lo largo del día. La curva S o proceso homeostático representa el déficit de sueño, que aumenta mientras se está despierto y decrece exponencialmente desde que se empieza a dormir. La curva C o proceso circadiano tiene forma sinusoidal, representa el impulso para estar alerta y despierto y varía a lo largo de las 24 horas del día. El impulso para dormir que se siente a lo largo del día está representado por la diferencia entre ambas curvas, que en la gráfica alcanza el umbral para iniciar el sueño hacia las 11 de la noche. La superficie oscura representa el tiempo durmiendo.

no sería incorrecto extraer una idea general de lo que llevamos leído parecida a esta: el sueño obliga a los animales a permanecer a salvo de peligros, ahorrando energía y desconectados del mundo exterior durante una parte del día, mientras en la otra se dedican a las actividades necesarias para sobrevivir, reproducirse y cuidar a la prole. Por otro lado, el tiempo de sueño, que es tiempo de descanso físico e inactividad conductual de los animales es, sin embargo, tiempo de actividad cerebral empleado en funciones de mantenimiento de mecanismos neurales desequilibrados durante el periodo anterior de vigilia que, aunque no se sabe exactamente cuáles puedan ser, es necesario restaurar durmiendo para que el cerebro funcione correctamente al despertar y pueda enfrentar el nuevo período de vigilia.

Acorde con ese enfoque, el principal modelo que se ha propuesto para describir la regulación del ciclo sueño-vigilia es el denominado “modelo de dos procesos” (Borbély, 1982; Borbély y Achermann, 1999), que sostiene que la propensión a dormir es el resultado de la interacción entre un **proceso homeostático**, denominado proceso S, que impulsaría el sueño dependiendo del tiempo transcurrido en vigilia, y de un **proceso circadiano**, denominado proceso C, que impulsaría la vigilia o facilitaría el sueño dependiendo de la hora del día (figura 9). El proceso S supone que durante las horas de vigilia se produce algún desequilibrio en el cerebro que se recuperaría durmiendo. Por su parte el pro-

ceso C supone que algún centro cerebral, capaz de medir el tiempo, gobierna el ciclo diario de sueño y vigilia. Por la mañana, al despertar tras una noche de sueño normal, el proceso S u homeostático está en nivel muy bajo. Conforme avanza el día, el nivel del proceso S se eleva por la acumulación de horas sin dormir, pero se mantiene la vigilia porque también aumenta el nivel del proceso C. Finalmente, por la noche, el nivel del proceso circadiano C ha descendido y con él el impulso a permanecer en vigilia, y comienza el sueño por la presión del proceso S. Al comenzar a dormir el nivel del proceso S decrece, pero también lo hace el del proceso C, de forma que el sueño se mantiene hasta despertar por la mañana cuando el proceso C comienza de nuevo su fase ascendente.

Proceso circadiano: Es un proceso fisiológico de regulación del sueño por el cual la somnolencia aumenta por la noche y disminuye por el día en los animales diurnos, y al revés en los animales nocturnos.

Proceso homeostático: Es un proceso fisiológico de regulación del sueño por el cual la somnolencia aumenta en función del tiempo pasado en vigilia y disminuye en función del tiempo pasado durmiendo.

El modelo de dos procesos sugiere que el sueño podría tener dos funciones, una, relacionada con el proceso homeostático, sería recuperarse del desgaste produ-

cido durante las horas de vigilia, y la otra, relacionada con el proceso circadiano, impulsaría la vigilia necesaria para realizar las actividades orientadas a la supervivencia y la reproducción durante el día en algunas especies y durante la noche en otras, dejando el otro período para el sueño y el descanso. Este modelo permite explicar algunos fenómenos comunes de la experiencia cotidiana, por ejemplo, el proceso homeostático explicaría el rebote de sueño o incremento de horas durmiendo empleadas en la recuperación de sueño tras una o varias noches sin dormir, o la falta de sueño por la noche si por la tarde se ha echado una gran siesta, y el proceso circadiano explicaría el aumento de la alerta en las primeras horas de la mañana incluso tras pasar la noche en vela, la somnolencia que se siente a veces en las horas centrales del día cuando la curva C comienza a descender, y también las alteraciones del sueño por los cambios de turno de trabajo o el *jet lag* por los viajes en avión cuando se atraviesan unos cuantos husos horarios, sobre todo cuando se viaja en sentido hacia el este al adelantar la fase del ciclo, de forma similar a lo que sucede con el adelanto horario de primavera.

Además de los dos procesos propuestos por el modelo, existen circunstancias que también influyen en la regulación del sueño, en el ciclo de sueño y vigilia y en los trastornos del sueño, como la amenaza de peligros reales o imaginarios, la disponibilidad o no de alimentos, el uso de estimulantes o hipnóticos, la presión social, el estado general de salud y estímulos estresantes en general que se agrupan en un factor denominado “alostático” (McEwen y Wingfield, 2003; Saper, Scammell y Lu, 2005). La alostasis es un concepto que se refiere al proceso por el cual el organismo pone en marcha determinados cambios en el comportamiento y en la fisiología para hacer frente y adaptarse a situaciones estresantes e inesperadas que ocurren en su medio ambiente, lo cual determina que algunos procesos homeostáticos, como el que regula el sueño, resulten alterados mientras esas situaciones no revierten. La alostasis, que se ha definido como el mantenimiento de la estabilidad durante el cambio, interfiere en la regulación del sueño y en ocasiones conduce a dormir más, en otras a dormir menos y en otras a modificaciones en el patrón circadiano de sueño y vigilia. Esas modificaciones en los patrones de sueño y vigilia facilitan la adaptación a las nuevas circunstancias pero, si se mantienen durante períodos de tiempo largos, se produce carga alostática que puede alterar los puntos del equilibrio homeostático de diferentes sistemas del organismo y resultar perjudicial para la salud. Un ejem-

plo de carga alostática es la deuda de sueño, que hemos estudiado en el epígrafe 4.1.3 (McEwen, 2006).

Es importante notar que el patrón de sueño-vigilia consistente en un solo bloque de sueño nocturno de 7 u 8 horas seguidas, habitual en las sociedades industriales modernas con luz artificial y temperatura controlada en las casas, no tiene por qué ser el de la especie humana en general. En ese sentido, se han descrito patrones de sueño-vigilia en algunas sociedades de cazadores recolectores, como los Efe o los !Kung, en las que la ausencia de horarios rígidos para el trabajo y el modo nómada de vivir se asocian a ciclos de sueño vigilia fluidos y dependientes, por ejemplo, de la posibilidad de participar en actividades sociales interesantes, y en las que ni siquiera para los niños hay una hora determinada para ir a dormir (Worthman y Melby, 2002). En Europa, desde la antigüedad clásica hasta la época preindustrial, el sueño nocturno solía dividirse en dos períodos de cuatro o cinco horas cada uno, denominados primer sueño y segundo sueño, separados por un período de vigilia de algunas horas que se dedicaba a distintas actividades, entre ellas permanecer tranquilamente acostado meditando (Ekirch, 2001, 2005). En un experimento que trató de imitar esas condiciones preindustriales, se limitó el período de iluminación a 10 horas diarias y se dejó confinados a los sujetos en una habitación oscura durante las 14 horas restantes, algo parecido a la duración del día y la noche en invierno en latitudes similares a las de Europa. En esas condiciones también se observó un patrón de sueño nocturno dividido en dos bloques separados por un período de 1 a 3 horas de vigilia (Wehr, 1992). En otras latitudes sin embargo se observa otro patrón diferente, y Yetish y colaboradores (2015) han comprobado que tres comunidades de cazadores recolectores que habitan en latitudes tropicales (dos en África y otra en América), dedican a dormir un tiempo ligeramente inferior al dedicado en las sociedades industriales modernas, y que es la temperatura del ambiente el principal factor que parece regular su ritmo y duración del sueño: duermen cuando la temperatura desciende por la noche.

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

La investigación del proceso homeostático del sueño trata de averiguar de qué forma mide el cerebro la duración de la vigilia para, en función de esa medida, dormir a continuación más o menos tiempo, y predice la

existencia de alguna sustancia que se acumula durante la vigilia y se degrada durante el sueño (aunque también serviría una que se degradase durante la vigilia y se acumula durante el sueño) relacionada con el desgaste o con el cansancio que se produce tras un período largo de vigilia. Según el modelo de dos procesos, el hecho de que la sustancia aumente o disminuya estaría determinado por si en ese momento se duerme o se permanece en vigilia, y la fuerza del impulso para ir a dormir si se está en vigilia o, alternativamente, la intensidad o profundidad del sueño si se está durmiendo, dependerían de la cantidad acumulada de sustancia en ese momento. La investigación de las sustancias relacionadas con el proceso homeostático del sueño se apoya en estudios de privación de sueño como los que hemos visto, en los que en función del tiempo de vigilia se acumularía la sustancia cuya función impulsora del sueño se trata de demostrar, y a continuación, durante el período de recuperación del sueño, se ha de comprobar si la sustancia presuntamente relacionada con la presión homeostática del sueño efectivamente ha disminuido. En la actualidad se admite que, entre otras sustancias, la adenosina, una molécula que funciona como neuromodulador y se encuentra en muchas regiones del cerebro, cumple esos criterios (para una revisión en español sobre la adenosina y el proceso homeostático del sueño, ver Carús-Cadavieco y de Andrés, 2012).

La adenosina se genera en las neuronas y en los astrocitos (Halassa y cols., 2009) como resultado del catabolismo del ATP (trifosfato de adenosina), que es la molécula que emplean las células para impulsar sus reacciones químicas, por lo que la formación y liberación de adenosina al espacio extracelular está directamente relacionada con el gasto energético (Lloyd y cols., 1993), que además en el cerebro es un 30% mayor durante la vigilia que durante el sueño (Basheer y cols., 2004). Las cantidades elevadas de adenosina, por lo tanto, podrían estar señalando un desequilibrio homeostático relacionado con el gasto energético generado durante la vigilia susceptible de ser recuperado durmiendo. A continuación vamos a repasar brevemente los experimentos que condujeron a identificar la adenosina como uno de los sustratos fisiológicos del proceso homeostático del sueño.

En primer lugar se sabía que la aparición de ondas delta por unidad de tiempo en el EEG, denominada "potencia espectral de las ondas delta" o "potencia delta", aumentaba durante el rebote de sueño NREM al dejar dormir a las ratas tras haber estado privadas de sueño durante unas horas (Tobler y Borbély, 1990).

Recordemos que las ondas delta aparecen en la fase de sueño NREM profundo. Este aumento en potencia delta constituye un buen indicador de la mayor intensidad del sueño tras un período prolongado de vigilia y, por lo tanto, de la acción del proceso homeostático. A continuación se demostró que la administración a ratas de laboratorio de un agonista farmacológico de los receptores A1 de adenosina, es decir, un compuesto químico con unos efectos sobre el cerebro similares a los de la adenosina, reproducía fielmente el efecto de la privación de sueño sobre la potencia delta al permitir dormir a los animales (Benington, Kodali y Heller, 1995), de manera que los animales dormían profundamente, como si hubiesen estado privados de sueño, por lo que se propuso que el incremento en la acumulación o liberación de adenosina podría constituir uno de los sustratos fisiológicos del proceso S u homeostático del sueño. Y finalmente se demostró que la concentración de adenosina extracelular en el prosencéfalo basal (PrB), medida mediante microdiálisis en gatos, aumentaba en función del tiempo que éstos pasaban despiertos y privados de sueño, y disminuía lentamente cuando dormían (Porkka-Heiskanen y cols., 1997), ver figura 10.

Se conocen varios tipos de receptores de adenosina, pero aquí mencionaremos únicamente los A1 y A2_A, pertenecientes ambos al tipo de **receptores metabotrópicos**. Los receptores A1 de adenosina son inhibidores de la actividad neuronal al estar acoplados a mecanismos que hiperpolarizan la membrana y se encuentran distribuidos por muchas regiones dentro y fuera del sistema nervioso central, mientras que los receptores A2_A son excitadores o activadores al estar acoplados a mecanismos que despolarizan la membrana, y su distribución está más restringida a algunas regiones dentro del cerebro (Sebastiao y Ribeiro, 2009). Si la adenosina es una sustancia entre cuyas funciones está impulsar el sueño de forma proporcional al gasto energético generado en el cerebro durante la vigilia, es lógico suponer que a través de los receptores A1, inhibidores, la adenosina actúe sobre regiones del cerebro implicadas en impulsar la vigilia, mientras que su acción excitadora mediante los receptores A2_A se produciría sobre regiones implicadas en impulsar el sueño.

Receptores metabotrópicos (o acoplados a proteína G): Son receptores que funcionan mediante un segundo mensajero intracelular que desencadena diversos efectos, entre ellos modular la expresión de genes y abrir o cerrar canales iónicos.

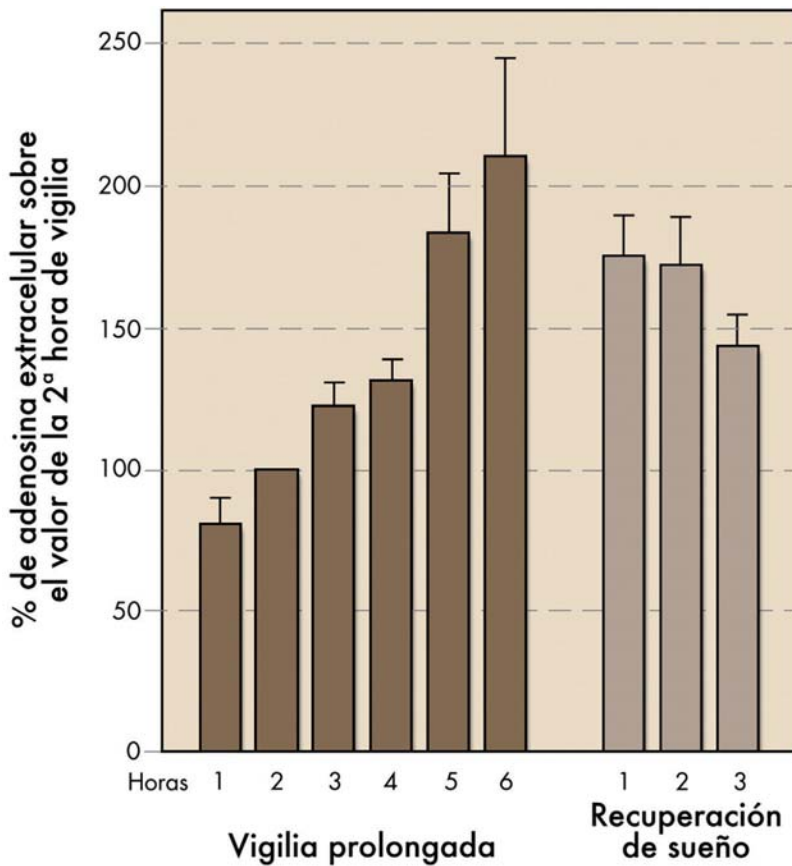


Figura 10. La adenosina extracelular en el prosencéfalo basal de un grupo de gatos medida mediante microdiálisis aumenta en función de las horas de vigilia forzada, y va disminuyendo lentamente conforme se recupera el sueño. (Modificado de Porkka-Heiskanen y cols., 1997).

En este sentido, se ha encontrado en ratas privadas de sueño un incremento en los receptores A1 de adenosina en el prosencéfalo basal (PrB), (Basheer y cols., 2007); Oishi y cols., (2008), han encontrado que la administración de adenosina en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo (TM) incrementa el sueño en ratas, efecto que se abole completamente si se bloquean los receptores A1 en esa región. Las neuronas del PrB y del TM son impulsoras de la vigilia, tal como estudiaremos en detalle en el epígrafe 6.4. Otro grupo de neuronas implicadas en la vigilia cuya actividad se ha demostrado que puede ser inhibida por la acumulación de adenosina actuando a través de los receptores A1 es el de neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral (Rai y cols., 2010), que estudiaremos en el epígrafe 6.3. Estos datos confirman que la adenosina podría estar inhibiendo las neuronas de centros nerviosos implicados en el mantenimiento de la vigilia actuando a través de sus receptores A1.

Los efectos activadores de la adenosina a través de sus receptores A2_A sobre estructuras nerviosas impul-

soras del sueño se han investigado principalmente en el núcleo ventrolateral del área preóptica del hipotálamo (VLPO), que es una región crucial para la inducción del sueño como veremos en el epígrafe 6.5. En esta línea, Scammell y cols. (2001) observaron que la administración a ratas de un agonista farmacológico de los receptores A2_A de adenosina, una sustancia por lo tanto con efectos sobre ese receptor similares a los de la adenosina, incrementaba la actividad de las neuronas del VLPO, y Gallopin y cols. (2008), trabajando *in vitro* con tejido nervioso procedente del VLPO de ratas, encontraron que un grupo de neuronas de este núcleo se activaba por la acción excitadora de la adenosina a través de sus receptores A2_A. En otro estudio (Morairty y cols., 2004) se ha propuesto que uno de los mecanismos para inducir el sueño mediado por la adenosina podría consistir en desinhibir las neuronas del VLPO. También hay un estudio que indica que la administración de un agonista del receptor A2_A en la región del puente en el tronco del encéfalo, relacionada

con el inicio del sueño REM como veremos en el epígrafe 6.7, aumentó el tiempo que los ratones del experimento pasaron en sueño NREM y REM (Coleman, Baghdoyan y Lydic, 2006).

En conjunto estos estudios indican que la adenosina extracelular, cuya concentración aumenta en función de la prolongación de la vigilia y por lo tanto es un indicador de la presión homeostática para dormir, estaría facilitando el sueño mediante su acción excitadora a través de los receptores A_{2A} en centros impulsores del sueño y, a la vez, inhibiendo la vigilia mediante su acción inhibitoria sobre centros nerviosos impulsores de la vigilia a través de los receptores A₁.

Es interesante que la cafeína del café o la teofilina del té, que son las drogas más frecuentemente utilizadas por la humanidad y pertenecen al grupo de estimulantes denominado metilxantinas, funcionan como antagonistas de la adenosina, y sus efectos sobre el sueño parecen depender principalmente de que bloquean los receptores A_{2A} del cerebro (Huang y cols., 2005; Lazarus y cols., 2011).

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

El modelo de dos procesos postula que, en interacción con el proceso S u homeostático gobernado por la adenosina que acabamos de estudiar, un proceso de ritmo circadiano, o proceso C, controlaría la distribución temporal diaria de los períodos de sueño y vigilia de acuerdo con el período de actividad de cada especie, diurno como en el caso de los humanos, o nocturno como en el caso de las ratas.

En el organismo se observan diferentes procesos que ocurren de forma rítmica al compás marcado por el movimiento de rotación de nuestro planeta que, excepto en las regiones polares, da lugar a las noches y los días en intervalos de 24 horas. Esos ritmos diarios del organismo se denominan “ritmos circadianos”, que significa de alrededor de un día, y se estudian, junto con otros ritmos de diferentes períodos, por una rama de la biología en constante desarrollo denominada “cronobiología” (Halberg, 1969; Hastings, Maywood y Reddy, 2008). Uno de los procesos con ritmo circadiano más evidente es el ciclo entre el sueño y la vigilia. En ratas y otros animales de experimentación, y también en humanos voluntarios, se ha demostrado que los ritmos circadianos de actividad y descanso se pueden mantener en condiciones constantes de iluminación u oscuri-

dad durante semanas, lo cual indica la existencia de un mecanismo interno, que funcionaría como un reloj, capaz de señalar el transcurso del día y la noche en ausencia de señales externas, si bien en esas condiciones estos ritmos (que en estas circunstancias se denominan “ritmos libres”) tienden a ser un poco más largos que un día, de alrededor de 24,5 o 25 horas, lo cual estaría indicando a su vez que el reloj interno ha de sincronizarse diariamente con alguna señal externa, cuyo período sea de 24 horas, para ponerse en hora con precisión. Las señales para sincronizar los ritmos endógenos con los ritmos exógenos geológicos o de otra naturaleza se denominan “zeitgebers” en la jerga de la cronobiología, y el *zeitgeber* más potente para sincronizar los ritmos circadianos con el día y la noche es la luz solar de la mañana (Khalsa y cols., 2003).

Desde los años 70 del siglo XX se sabe que la organización de los ritmos circadianos en el organismo —el reloj circadiano— depende de la actividad del núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ). El NSQ consiste en un par de estructuras pequeñas y compactas situadas encima del quiasma óptico en la región anterior de la zona medial del hipotálamo y contiene solo unas cincuenta mil neuronas en humanos (Swabb, Fliers y Partiman, 1985) y unas veinte mil en ratas (Güldner, 1983) cuya frecuencia de disparo sigue un ritmo circadiano que se mantiene incluso en preparaciones *in vitro* de cortes del tejido (Guillette y Tischkau, 1999). La actividad de las neuronas del NSQ es el marcapasos que organiza la distribución temporal diaria de procesos como la temperatura corporal, la alimentación o la secreción de algunas hormonas, constituye el reloj maestro que controla las oscilaciones rítmicas de otros relojes periféricos ubicados en casi todos los tejidos del organismo y controla el ritmo circadiano y la distribución temporal diaria entre la vigilia y el sueño (Moore, 2007).

Schwartz y Gainer (1977) mostraron que el NSQ de ratas estaba más activo durante el día que por la noche midiendo mediante autorradiografías la glucosa radiactiva que habían consumido sus células, y además observaron que si durante la noche se exponía a las ratas a una luz intensa, el NSQ se activaba, mientras que no se desactivaba si durante las horas diurnas las ratas eran mantenidas en un espacio sin iluminar (ver la figura 11).

Estos autores sugirieron que el efecto activador de la iluminación sobre el NSQ podía estar mediado por la vía retino hipotalámica, que se origina en las células

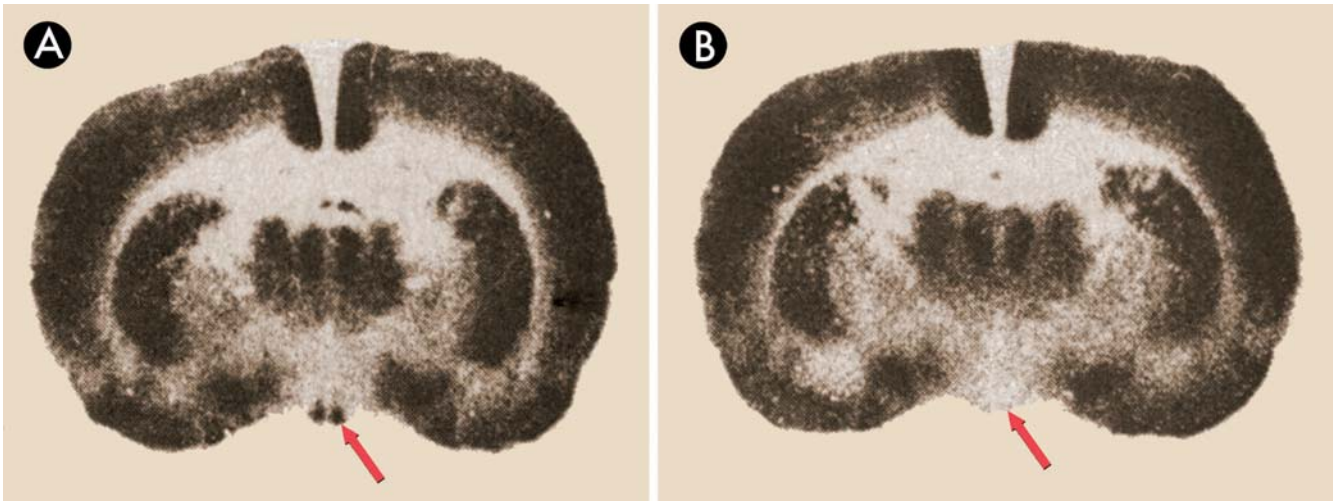


Figura 11. Autorradiografías obtenidas por Schwartz y Gainer (1977) en las que se observa el NSQ de ratas, señalado por la flecha, visible por el alto consumo de glucosa radiactiva durante el día (en a) y desactivado y no visible durante la noche (en b). La diferencia en el consumo de glucosa entre el día y la noche se debe probablemente al mayor gasto energético de las bombas de Na^+/K^+ necesarias para mantener los potenciales de reposo de las membranas de las neuronas del NSQ durante el día, que es cuando la tasa elevada de potenciales de acción tiende a despolarizarlas (Colwell, 2011).

ganglionares de la retina y transmite información al NSQ y a otras regiones. Esa suposición se ha revelado correcta, y en la actualidad se admite que el ritmo circadiano del NSQ se sincroniza diariamente mediante la luz solar de la mañana que actúa sobre un tipo especial de células ganglionares de la retina denominadas **células ganglionares fotosensibles**, que son fotorreceptores diferentes de los conos y los bastones (Berson, 2003). Estos fotorreceptores, que envían sus señales al NSQ a través de la vía retino hipotalámica, emplean como fotorpigmento una proteína de la retina sensible a la intensidad de la luz denominada **melanopsina** (Provencio y cols., 2000).

Células ganglionares fotosensibles: Son células ganglionares de la retina capaces de transducir estímulos lumínicos en potenciales de acción. Por tanto, son receptores sensoriales de la luz. Los axones de estas células forman parte del tracto retino hipotalámico, y su función es señalar la duración del día.

Melanopsina: Es el fotorpigmento de las células ganglionares fotosensibles. Se trata de una proteína de la familia de las opsinas.

La idea de la existencia de un ritmo endógeno en el NSQ mantenido por un mecanismo interno de generación de pulsos para medir el tiempo se demostró a par-

tir de experimentos como el que se resume a continuación. Existe una cepa mutante de hamsters cuyos ritmos circadianos libres están reducidos a 22 horas en los animales heterocigóticos para esa mutación y a 20 horas en los homocigóticos. Ralph y colaboradores (1990) lesionaron el NSQ en hamsters mutantes, con ritmos libres de 20 y 22 horas, y en hamsters normales con ritmos de un poco más de 24 horas, y observaron que los ritmos cíclicos de actividad y descanso de todos los animales lesionados se habían perdido. Después trasplantaron a los animales lesionados tejido de NSQ procedente de fetos pertenecientes a una cepa diferente de la suya, bien a una de las dos cepas mutantes o a la cepa normal sin mutación, y observaron que en todos los casos se recuperaba el ritmo circadiano de 20, 22 o 24 horas de actividad del animal donante, no del receptor. Este experimento sugiere que el mecanismo de las neuronas del NSQ para medir el tiempo es de naturaleza genética. Los detalles de ese mecanismo se han ido conociendo y se presentan resumidos en el cuadro 2. La función de la transcripción/traducción de los genes que se explica en el cuadro 2 es la generación del ritmo circadiano, pero además se ha demostrado que su expresión en el NSQ puede verse afectada por la exposición de los animales a la luz intensa (Shigeyoshi, 1997), lo cual indicaría su implicación también en la sincronización del reloj circadiano.

CUADRO 2

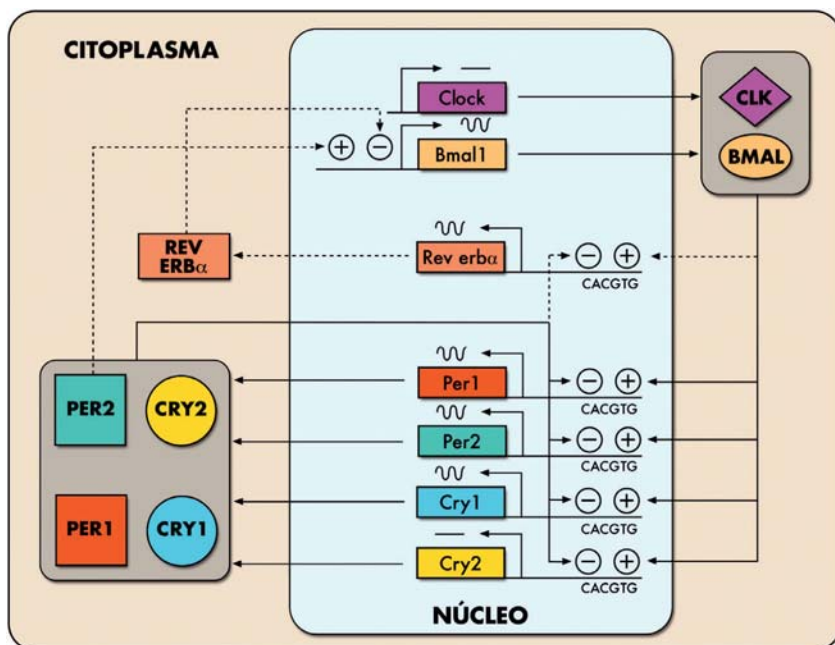


Figura 12. El ciclo circadiano de actividad de las neuronas del NSQ está basado en el ritmo de producción de algunas proteínas y en el feedback negativo que lo controla (Modificado de Kennaway, 2004).

Los componentes centrales del proceso son los genes Clock y Bmal1 que producen las proteínas CLOCK y BMAL1 (figura 12). Estas proteínas forman entre las dos un heterodímero en el citoplasma de la célula. Este heterodímero entra en el núcleo celular y se une a la región del ADN promotora de los genes Per1, Per2, Cry1, Cry2 y del receptor nuclear Rev erba cuya proteína REV ERB α funciona inhibiendo la transcripción de Bmal1. La región promotora de esos genes comparte la secuencia CACGTG que aparece en la figura. El heterodímero CLOCK/BMAL1 funciona por lo tanto como factor de transcripción que activa la expresión de esos genes. Las proteínas PER y CRY generadas en el proceso anterior forman un complejo en el citoplasma, el complejo PER/CRY. Este complejo entra de nuevo al núcleo y desplaza a CLOCK/BMAL1 de la región promotora, y por lo tanto funciona como *feedback* negativo en la síntesis de las proteínas PER y CRY. Al inhibirse la transcripción de Rev erba, se desinhibe (se activa) la transcripción de Bmal1, que también es activada por PER2 y constituye un *feedback* positivo. Simultáneamente, al irse degradando el complejo PER/CRY, cesa la represión sobre el promotor de los genes Per y Cry que puede ser activado otra vez por el heterodímero CLOCK/BMAL1, y comienza de nuevo el ciclo. Este ciclo ocupa aproximadamente 24 horas (figura 13) y constituye el marcapasos molecular del reloj circadiano. (Para una revisión, ver Reppert y Weaver (2002).

No se conoce con precisión el mecanismo que acopla la oscilación circadiana en la expresión de estos genes con el patrón circadiano de disparo de potenciales de acción de las neuronas del NSQ, pero hay datos que indican que tal vez la tasa de disparo del NSQ no sea sólo el *output* del reloj molecular, sino que ambos procesos podrían estar controlándose mutuamente (Colwell, 2011; Jones y cols., 2015).

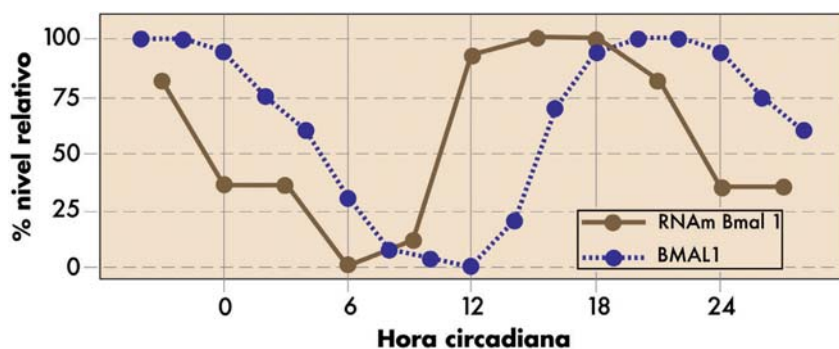


Figura 13. La síntesis y la degradación de la proteína BMAL1 y de su RNA mensajero dentro de las células del NSQ varían de forma cíclica en períodos de 24 horas (Modificada de Pace-Schott y Hobson, 2002).

La lesión del NSQ de las ratas genera un patrón aleatorio de sueño y vigilia a lo largo del día y de la noche que consiste en períodos cortos de sueño interrumpidos por períodos cortos a su vez de vigilia y actividad, pero los animales continúan estando despiertos y durmiendo la misma cantidad total de horas de sueño REM y NREM que antes de la lesión (Ibuka y Kamamura, 1975). Cuando las lesiones se han practicado en los NSQ de monos ardilla (*Saimiri sciureus*), una especie diurna de primates, además de la desaparición del ritmo circadiano normal de sueño y vigilia como en las ratas, se ha observado que los animales

lesionados permanecían menos tiempo despiertos a lo largo del día que los controles no lesionados, principalmente porque los períodos cortos de vigilia se veían interrumpidos por caídas en sueño ligero. Sin embargo la cantidad total de tiempo en las fases profundas de sueño N3 y REM no varió con las lesiones (Edgar, Dement y Fuller, 1993; ver figura 10). De esos resultados los autores concluyeron que la actividad del NSQ estaría impulsando la vigilia en momentos específicos del día y representaría, por tanto, el sustrato fisiológico del proceso circadiano en el modelo de dos procesos (figura 14).

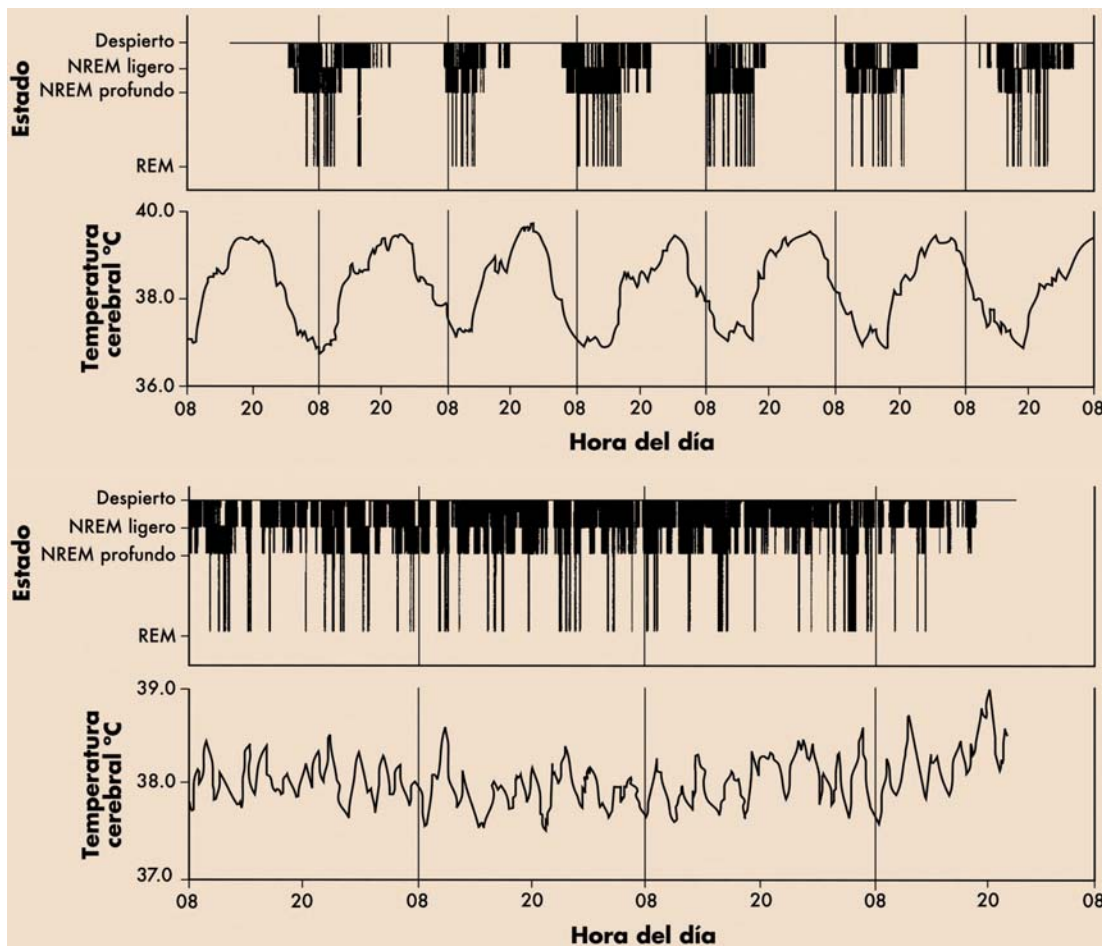


Figura 14. En un mono ardilla intacto (arriba) se observa el ritmo circadiano de sueño – vigilia con una parte del día dedicada a dormir y otra a la vigilia, y el ritmo circadiano de temperatura cerebral cuyos picos de valores máximos coinciden con los períodos de vigilia. Este animal estaba situado en una habitación con iluminación moderada constante, de forma que sus ritmos circadianos no estaban sincronizados con la luz del día y por eso, y aunque se trata de un animal diurno, sus períodos de sueño y vigilia no coinciden con las horas de sueño y actividad de sus congéneres viviendo al aire libre. Además en esas condiciones ha desarrollado un período circadiano libre de unas 25 horas y por eso, conforme avanza el registro, se observa que se duerme y se despierta un poco más tarde cada día. En un mono ardilla con lesiones bilaterales en el NSQ (debajo) se observa que los ciclos circadianos de sueño – vigilia y temperatura cerebral se han desorganizado, aunque los despertares siguen coincidiendo aproximadamente con los picos de temperatura cerebral (Modificada de Edgar, Dement y Fuller, 1993).

5.2.1. La secreción nocturna de melatonina está gobernada por el NSQ y contribuye a sincronizar el reloj circadiano

La **melatonina** es una hormona producida por la **glándula pineal** cuya secreción al torrente sanguíneo está activa por la noche e inhibida por el día en todos los vertebrados, tanto en los diurnos como en los nocturnos (Reiter, 1993). Señala, por tanto, la duración de los períodos de oscuridad e interviene en la regulación de los ciclos circadianos y estacionales de los animales. La producción y liberación de melatonina a la sangre está controlada por un circuito multisináptico cuyas señales comienzan en el NSQ que, a su vez, recibe la señal hormonal de la melatonina procedente de la glándula pineal (ver figura 15). La melatonina actúa también sobre la adenohipófisis y la liberación de gonadotropinas, lo cual podría explicar su implicación en los ritmos estacionales de los que depende la conducta re-

productora en muchos mamíferos (Reppert, Weaver y Ebisawa, 1994).

La melatonina administrada durante las horas de luz inhibe la actividad del NSQ de los ratones y puede adelantar o retrasar ligeramente su fase de actividad circadiana (Liu y cols., 1997), y en otros mamíferos también se ha demostrado que afecta al reloj circadiano (Pévet y cols., 2002) por lo que esta hormona ha recibido una gran atención por parte de la medicina del sueño y la cronobiología como posible tratamiento de los trastornos por alteraciones del ritmo circadiano. En este sentido, se ha investigado la posibilidad de utilizar melatonina o algún agonista farmacológico como señal para adelantar o retrasar el ciclo circadiano y permitir así recuperar un ritmo de sueño y vigilia acorde con el día y la noche cuando, por circunstancias diversas como viajes, cambios de turno de trabajo, etcétera, ese ritmo se distorsiona. Estas investigaciones han hecho bastante popular la utilización de melatonina como regulador del sueño y, aunque los resultados distan de ser definitivos (Buscemi y cols., 2006), los hay que indican, por un lado, que la administración de melatonina puede producir somnolencia en distintas horas del día, y en ese caso funcionaría como **hipnótico** o facilitador del sueño, y por otro lado, que su administración como **cronobiótico**, es decir, como señal para facilitar la sincronización del proceso circadiano del sueño con el día y la noche, ha mostrado cierta capacidad para adelan-

Glándula pineal: La glándula pineal o epfisis está localizada entre los dos hemisferios en el centro del cerebro, y secreta la hormona melatonina en los períodos de oscuridad con la función de señalar la duración de la noche y regular los ritmos estacionales y circadianos.
Melatonina: Es la hormona que secreta la glándula pineal por la noche. No hay que confundirla con la melanopsina, que es el ftopigmento de las células ganglionares fotosensibles.

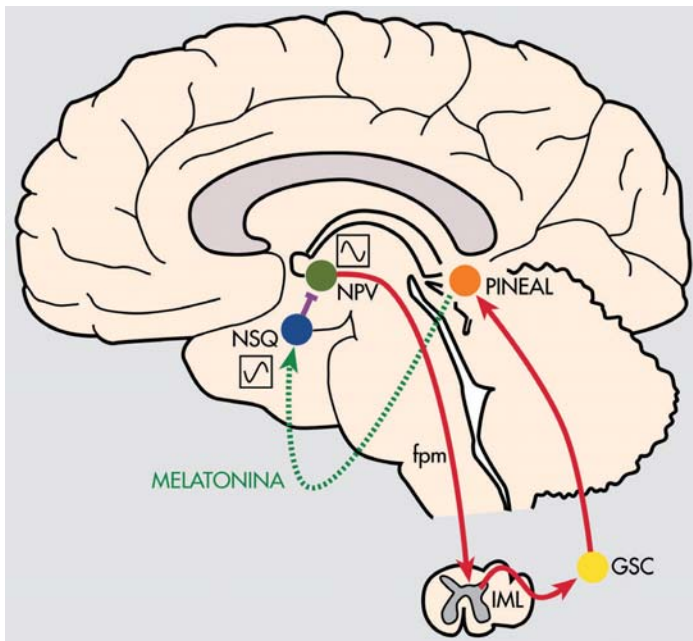


Figura 15. El circuito que controla la liberación de melatonina por la glándula pineal está gobernado por el NSQ. El NSQ conecta con el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) mediante conexiones inhibitorias, por lo tanto las células del NPV muestran un patrón de actividad con la frecuencia de disparo alta por la noche y baja por el día. Este patrón de disparo, inverso al del NSQ, se transmite al resto del circuito y determina que la melatonina se secrete a niveles altos por la noche. El NPV envía axones por el fascículo prosencefálico medial (fpm) a la columna intermedia lateral de la médula espinal (IML), que forma parte de la rama simpática del sistema nervioso autónomo, y conecta a su vez con las neuronas simpáticas del ganglio superior cervical (GSC), que finalmente inerva la glándula pineal. La melatonina que libera por la noche la glándula pineal en el torrente sanguíneo actúa, entre otros lugares, sobre los receptores de melatonina del NSQ y contribuye a sincronizar el ritmo circadiano. Los detalles del circuito se pueden estudiar en Moore (1996). La vía neural se representa con la línea morada en la conexión inhibitoria y líneas rojas en las excitatorias, y la vía hormonal con la línea de puntos verdes. (Modificada de Moore, 2007).

tar y retrasar algunas horas el reloj circadiano (Arendt y Skene, 2005). Para adelantar el reloj circadiano y poder dormir antes, se administra la melatonina en una dosis de unos 5 mg un poco antes de que el nivel de esta comience a subir de forma natural, es decir en las últimas horas de la tarde, y para retrasar el reloj y poder estar en vigilia más tiempo por la noche y despertar más tarde por la mañana, se administra la misma dosis cuando el nivel endógeno de melatonina está bajando, es decir, un poco antes del amanecer. En ambos casos se trata de alargar el pico máximo de melatonina en la dirección de tiempo que interesa que ocupe el sueño. Volveremos a tratar sobre la melatonina al explicar los trastornos del sueño, en el epígrafe 8 del capítulo.

Hipnóticos y cronobióticos: Los hipnóticos son fármacos que inducen el sueño, y los cronobióticos son estímulos, como la luz o la temperatura exterior, o sustancias, como la melatonina, que pueden alterar los ritmos endógenos del organismo, por ejemplo el ciclo circadiano de sueño-vigilia.

RESUMEN INTERMEDIO

Aunque no se conoce el origen evolutivo y la función del sueño, se sabe que dormir tiene efectos restaurativos sobre el funcionamiento del cerebro y que la alternancia diaria entre un período de actividad y un período de sueño resulta ventajosa para la supervivencia de los animales. La privación total de sueño genera en las ratas de laboratorio graves trastornos metabólicos y de la termorregulación que, si se mantiene durante unas dos semanas, llevan a la muerte de los animales. La privación de sueño en seres humanos produce irritabilidad y ocasionalmente alucinaciones visuales, y su recuperación se caracteriza por un importante rebote de sueño NREM seguido de un rebote de sueño REM. La restricción de sueño causa somnolencia y deficiencias perceptivas, cognitivas y psicomotrices que afectan al desenvolvimiento normal en la vida diaria. Si la restricción de sueño no se recupera durmiendo más horas, se genera deuda de sueño, que puede deteriorar la salud.

El modelo de dos procesos de regulación del sueño postula que el ciclo de sueño y vigilia es el resultado de la interacción entre un proceso homeostático, que impulsa el sueño en función de las horas pasadas en vigilia, y de otro proceso circadiano, que impulsa la vigilia o facilita el sueño dependiendo de que sea de día o de noche.

La adenosina constituye uno de los posibles sustratos fisiológicos del proceso homeostático de regulación

del sueño. La adenosina actúa sobre sus receptores A1 inhibiendo a neuronas impulsoras de la vigilia y, sobre sus receptores A2_A, activando a neuronas impulsoras del sueño. El NSQ gobierna el proceso circadiano de regulación del sueño. Las neuronas del NSQ están activas por el día y no lo están por la noche, en correlación con el bucle circadiano de expresión de determinados genes. El ritmo circadiano del NSQ se sincroniza diariamente con la luz solar. Las conexiones nerviosas entre el NSQ y la glándula pineal determinan que esta secreta melatonina durante las horas de oscuridad. La melatonina señala la duración de la noche y participa en el control de los ritmos estacionales y circadianos de los animales.

6. EL CIRCUITO NEURAL DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA

Las neuronas del NSQ están activas durante el día y se desactivan durante la noche, tal como hemos visto en la figura 11, en un rango amplio de especies, independientemente de que estas sean nocturnas como las ratas o los murciélagos, o diurnas como los humanos o los monos ardilla (Schwartz, 1991; Schwartz, Nunez y Smale, 2004). Para adaptar el ciclo básico y rígido de disparo del NSQ a los distintos ciclos de actividad e inactividad de los animales, que dependen, como estudiamos antes, de las ventajas relativas de realizar por el día o por la noche las tareas dirigidas a obtener los recursos necesarios para sobrevivir y reproducirse, es razonable prever que exista un circuito nervioso en el que las señales que indican la disponibilidad de esos recursos y otras circunstancias del ambiente, junto con la señal de la presión homeostática que, como hemos estudiado, impulsa el sueño en función del tiempo pasado en vigilia, se integren con la señal del reloj procedente del NSQ, y que ese circuito permita así los ciclos flexibles de sueño y vigilia diarios que se observan en los animales (Saper, Scammell y Lu, 2005). Por eso, para estudiar el circuito neural del ciclo sueño – vigilia, vamos a seguir las conexiones del NSQ con otras regiones cerebrales que han mostrado su participación en los procesos de dormir y despertar. Veremos que algunas de estas regiones, además de responder a la señal circadiana que, en primer término, procede del NSQ y gobierna la oscilación entre el sueño y la vigilia, también responden a otras señales, algunas de naturaleza homeostática, otras de naturaleza alostática, que en conjunto dotan de flexibilidad al sistema y lo hacen adaptativo. También estudiaremos por qué el sueño y la

Ritmo de sueño y vigilia Ritmo de temperatura corporal

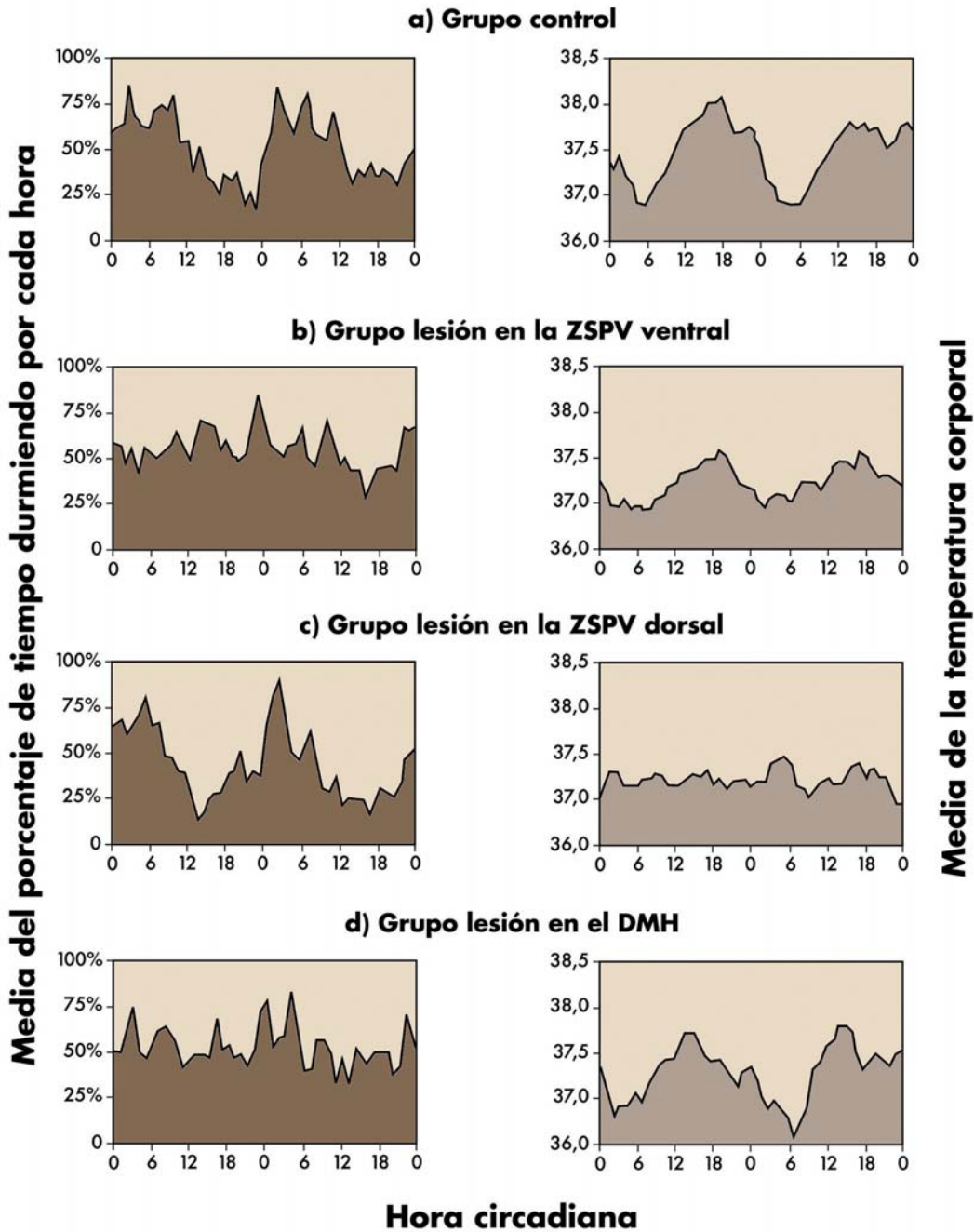


Figura 16. Efectos de las lesiones en la ZSPV y en el DMH sobre los ciclos circadianos de sueño y vigilia y temperatura corporal. Los ejes de abscisas representan la hora circadiana a lo largo de dos días en los que los animales estuvieron en oscuridad durante todo el tiempo. a) Grupo control sin lesión en el que ambos ritmos circadianos se expresan con normalidad; b) grupo de lesión en la región ventral de la ZSPV, resulta afectado el ritmo circadiano de sueño y apenas afectado el de temperatura; c) grupo de lesión en la región dorsal de la ZSPV, resulta afectado el ritmo de temperatura, pero no el de sueño; d) grupo de lesión en el DMH, resulta afectado el ritmo de sueño pero no el de temperatura. (Figura modificada de Saper y cols., 2005; los datos proceden de Lu y cols., 2001 y Chou y cols., 2003).

vigilia son estados que se excluyen mutuamente y por qué las transiciones entre uno y otro resultan rápidas y estables en los animales saludables.

6.1. En la zona subparaventricular se distribuye el output del NSQ

Muchas de las fibras que parten del NSQ alcanzan la zona subparaventricular del hipotálamo (ZSPV), que se localiza justo encima del NSQ. La función de esta zona parece ser separar los circuitos que controlan los distintos ritmos circadianos, ya que cuando se lesiona su región dorsal, desaparece el ritmo circadiano de temperatura, mientras que las lesiones en su región ventral abolen los ritmos circadianos de actividad locomotora y de sueño-vigilia de forma parecida a como hemos visto que lo hacen las lesiones del NSQ, con períodos frecuentes intercalados de sueño y vigilia a lo largo del día (Lu y cols., 2001). (figura 16, a, b y c).

6.2. El núcleo dorsomedial del hipotálamo contribuye a sincronizar el ciclo de sueño-vigilia con los períodos de alimentación, y distribuye el output circadiano entre un centro hipotalámico de la vigilia y otro del sueño

La región ventral de la ZSPV envía proyecciones al núcleo dorsomedial del hipotálamo (DMH), que en la rata está situado caudal y dorsalmente de aquella zona. El DMH recibe también algunas aferencias directas procedentes del NSQ. Las lesiones en el DMH determinan la pérdida del ritmo circadiano de sueño-vigilia de forma similar a lo observado tras las lesiones en la ZSPV ventral o el NSQ, y además las ratas lesionadas en el DMH están despiertas casi una hora menos por día completo que las controles, lo que indica que las neuronas de este núcleo estarían contribuyendo a mantener la vigilia (Chou y cols., 2003) (ver la figura 16.d)

Las ratas de laboratorio son animales nocturnos y su DMH muestra un patrón circadiano de actividad, medido mediante la **expresión de c-Fos**, inverso al del NSQ, es decir, en las ratas el DMH está más activo por la noche (Gooley, Schomer y Saper, 2006). Cuando las ratas tienen en sus jaulas la comida siempre disponible suelen comer y estar más activas por la noche, pero si se restringe su período de alimentación a momentos alejados de su hora nocturna habitual de comer, por ejemplo a las horas centrales del día, en unos pocos

días se observa un incremento de la actividad locomotora, la temperatura corporal y el tiempo de vigilia alrededor de las horas en las que el alimento está disponible, a la vez que el tiempo de sueño se desplaza hacia la noche. Este fenómeno se denomina **actividad anticipatoria del alimento**, se caracteriza por sincronizar el ritmo circadiano con el momento de la ingesta y se mantiene hasta dos días después de haber privado a los animales de comida (Carneiro y Araujo, 2012). Este ritmo es, por lo tanto, independiente del ritmo del NSQ, que se sincroniza como sabemos por la luz del día. En esas circunstancias, se ha demostrado que el DMH aumenta su actividad neuronal alrededor de las horas en las que el alimento está disponible (Gooley, Schomer y Saper, 2006), a la vez que comienza a mostrar una robusta oscilación de la expresión de los genes circadianos *Per1* y *Per2*, que estudiamos en el cuadro 2, alrededor de esas mismas horas (Mieda y cols, 2006). Cuando las neuronas del DMH han sido destruidas mediante lesiones por aminoácidos excitotóxicos se ha observado que las ratas no muestran incremento de la actividad y la vigilia alrededor del tiempo de presentación de la comida (ver figura 17), además del efecto disruptor sobre el ciclo de sueño y vigilia que acabamos de ver representado en la figura 11-d (Gooley, Schomer y Saper, 2006; Fuller, Lu y Saper, 2008).

Actividad anticipatoria del alimento: Es el incremento en actividad locomotora precediendo a la presentación de comida que muestran las ratas de laboratorio y otros mamíferos cuando se les restringe la comida diariamente a una hora concreta.

Expresión de c-Fos: la expresión de la proteína c-Fos se emplea como una medida indirecta de la actividad de las neuronas, ya que correlaciona positivamente con el disparo de potenciales de acción.

No está claro, sin embargo, que el DMH sea el único centro nervioso determinante en la sincronización del ritmo circadiano mediante la actividad anticipatoria del alimento (Landry y cols., 2011), y es posible que este efecto dependa de una red neural más compleja (Mistlberger, 2011).

En conjunto estos resultados señalan que el DMH forma parte de una red neural, cuyos detalles no se conocen todavía, que sincroniza el ciclo circadiano con la disponibilidad de alimentos, y es capaz por tanto de flexibilizar el ciclo de sueño-vigilia con el fin de hacer coincidir la fase de vigilia y los momentos en los que el comportamiento dirigido a conseguir alimentos pueda

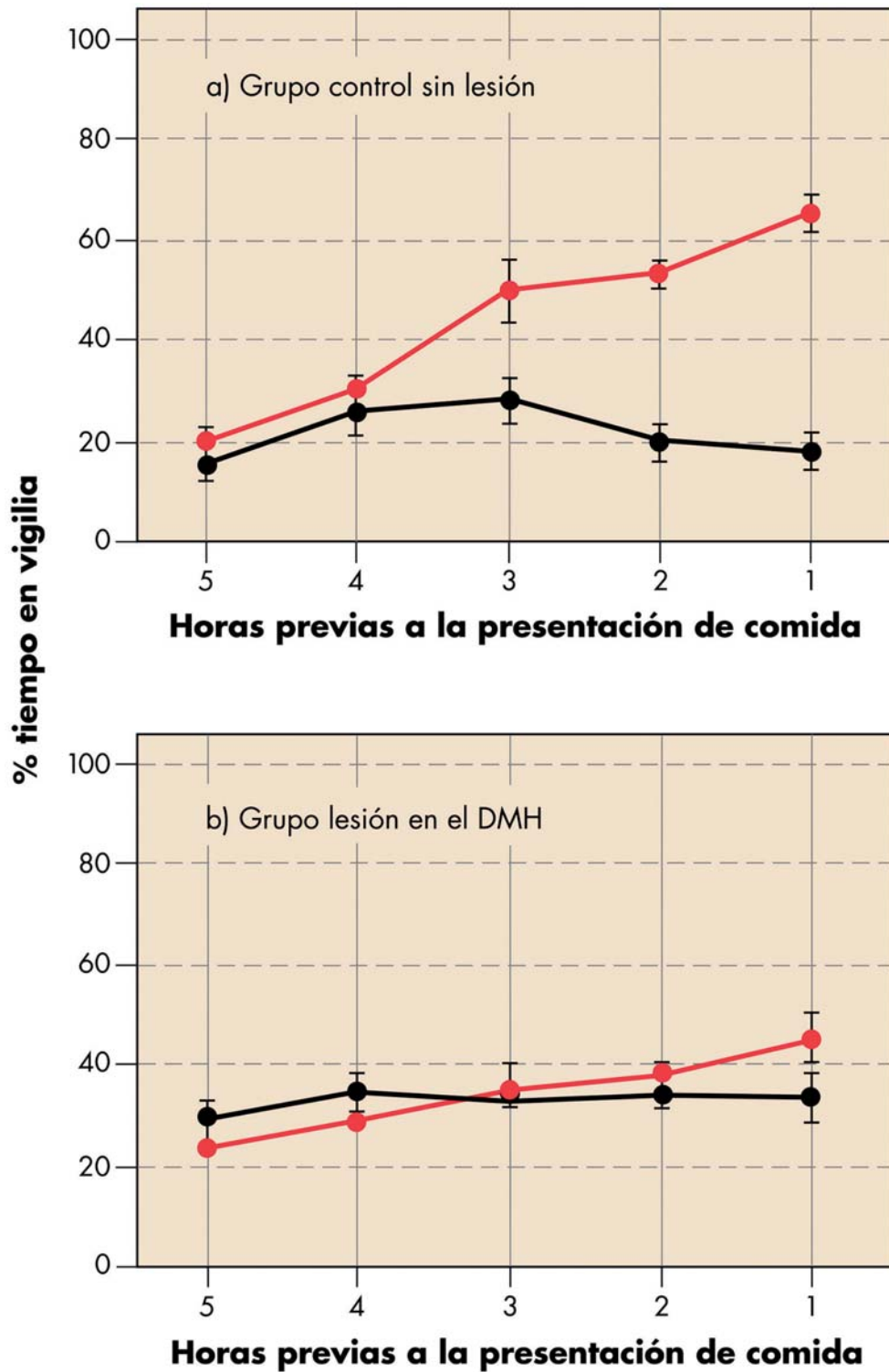


Figura 17. Efectos de las lesiones en el DMH sobre la vigilia anticipatoria del alimento. a) Cuando la comida está disponible *ad libitum* (líneas negras), las ratas suelen estar dormidas durante las horas diurnas. Cuando la comida se presenta restringida a unas horas por la mañana (líneas rojas), las ratas incrementan la vigilia desde unas horas antes del momento de alimentarse. b) Las ratas con lesiones en el DMH no muestran incremento de la vigilia anticipatoria del alimento (Modificada de Gooley, Schomer y Saper, 2006).

resultar más eficaz, lo cual evidentemente favorece la adaptación y la supervivencia de los animales.

EL DMH envía sus proyecciones directamente sobre dos grupos de neuronas localizadas también en el hipotálamo que son fundamentales en el control de la vigilia y del sueño: las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral (HL), que están implicadas en el despertar, reciben conexiones excitadoras del DMH y las estudiaremos a continuación, y las neuronas del núcleo ventrolateral del área preóptica (VLPO), que reciben conexiones inhibitorias GABAérgicas del DMH, están activas durante el sueño y las estudiaremos un poco más adelante. Además, el DMH envía también proyecciones excitadoras al *locus coeruleus* (Aston-Jones y cols., 2001), un núcleo del tronco del encéfalo cuya actividad impulsa la vigilia que estudiaremos en el epígrafe 6.4 y hemos visto relacionado con la hipótesis del drenaje glinfático del cuadro 1. Mediante esas conexiones, el disparo de las neuronas del DMH durante el período de actividad contribuye al despertar y a la vigilia y, simultáneamente, a la inhibición del sueño, mientras que el efecto contrario se produce durante el período

de baja frecuencia de disparo del DMH, que como hemos visto coincide con el tiempo de inactividad y descanso de los animales (Chou y cols., 2003; Gooley y cols., 2006). En la figura 18 se muestra un esquema de las conexiones del DMH.

Es importante tener en cuenta que el esquema de conexiones que estamos estudiando, y que aparece en la figura 18, se ha propuesto a partir de estudios en los que los investigadores han empleado como modelo la rata de laboratorio (*Rattus norvegicus*) o el ratón (*Mus musculus*), que son animales nocturnos. Pero también hay estudios que han empleado como modelo la rata africana de la hierba (*Arvicanthis niloticus*), que es un roedor diurno, y de esos estudios emerge un patrón de conexiones un poco diferente. En estos animales diurnos existe una conexión directa entre las neuronas del NSQ y las neuronas orexinérgicas del HL que podría estar determinando que ambos grupos de neuronas estén activos a la vez, es decir, durante el día, correlacionando con el período de actividad de los animales (Martínez y cols., 2009; Martínez, Smale y Nunez, 2002; Smale, Nunez y Schwartz, 2008).

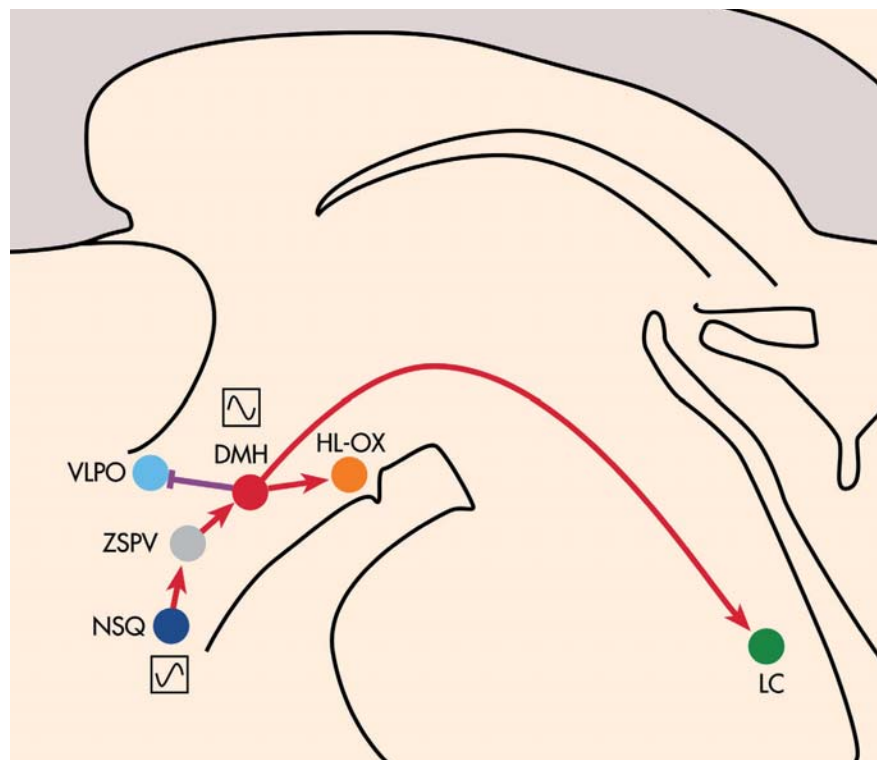


Figura 18. El núcleo dorsomedial del hipotálamo (DMH) recibe la señal circadiana del NSQ a través de la ZSPV ventral (epígrafe 6.1), pero es capaz de adaptar su ritmo de disparo a la disponibilidad de alimentos (epígrafe 6.2). El DMH envía conexiones inhibitorias al VLPO (epígrafe 6.5) y excitatorias a las neuronas orexinérgicas del HL (epígrafe 6.3) y también a las neuronas noradrenérgicas del LC (epígrafe 6.4).

6.3. La actividad de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral impulsa el despertar

Las neuronas orexinérgicas reciben conexiones excitadoras del DMH (o directamente del NSQ en el caso de la rata africana de la hierba), y constituyen un grupo muy reducido de neuronas (aproximadamente tres mil en la rata y setenta mil en humanos) localizadas exclusivamente en el hipotálamo lateral (HL), área perifornical adyacente y en el hipotálamo posterior (Thannickal y cols., 2000; Sakurai, 2007). Estas neuronas segregan en sus terminales sinápticos un par de neuropéptidos descubiertos independientemente por dos grupos de investigadores, De Lecea y cols. (1998) que los llamaron hipocretinas, y Sakurai y cols. (1998) que los llamaron orexinas, que es el nombre que utilizaremos aquí.

La actividad de las neuronas orexinérgicas tiene, entre otros, dos efectos: el primero consiste en estimular la ingesta, y se estudia en el capítulo dedicado a ese tema, y el segundo consiste en despertar a los animales que están dormidos, lo cual ha sugerido que estas neuronas pueden tener una función importante coordinando las conductas dirigidas a la alimentación con la disponibilidad de comida y con el ciclo de sueño y vigilia (Willie y cols., 2001). Además las neuronas orexinérgicas reciben aferencias del núcleo central de la amígdala que, como se estudiará en detalle en el capítulo dedicado a las emociones, es una estructura nerviosa entre cuyas funciones está procesar los estímulos amenazantes, por lo que se ha propuesto que las neuronas orexinérgicas podrían utilizar esa información en su función de despertar a los animales (Yoshida y cols., 2006). Finalmente, las neuronas orexinérgicas también están relacionadas con los procesos de recompensa, adicción y aprendizaje por condicionamiento operante, mediante sus conexiones con el área tegmental ventral (ATV) y el núcleo accumbens (Acc), por lo que podrían estar mediando en los efectos activadores de la vigilia de estos procesos (Sakurai, 2015).

Las pruebas a favor de que las orexinas activan la vigilia comenzaron a acumularse a partir del descubrimiento de que las mutaciones en un receptor de orexina eran responsables de la enfermedad denominada narcolepsia en un modelo animal que emplea perros de las razas dóberman y labrador (Lin y cols., 1999). Enseguida se descubrió también que, en pacientes humanos, la narcolepsia estaba asociada a deficiencias en el sistema orexinérgico (Peyron y cols., 2000). La nar-

colepsia, que estudiaremos con más detalle en el epígrafe sobre trastornos del sueño, se caracteriza por frecuentes invasiones de sueño irresistible durante el período de vigilia, a veces incluyendo cataplexia, que consiste en pérdidas durante la vigilia del tono muscular, como sucede en la fase REM, de manera que si la falta de orexinas o de sus receptores estaba causando esta enfermedad, era lógico proponer que la actividad de las neuronas orexinérgicas estaba contribuyendo a impulsar la vigilia. Una prueba a favor de esta hipótesis la obtuvieron Adamantidis y sus colaboradores mediante la estimulación de las neuronas orexinérgicas del HL empleando técnicas de optogenética (ver cuadro 3). Este estudio demostró que la estimulación moderada o intensa de dichas neuronas, pero no la estimulación leve, aumentaba la probabilidad de que los ratones dormidos en las fases NREM o REM se despertasen, aunque no se incrementó su tiempo total en vigilia incluso tras una hora administrando trenes de pulsos de estimulación cada minuto (Adamantidis y cols., 2007). Empleando la misma técnica, este grupo de investigadores encontró posteriormente que ese efecto de despertar se producía al estimular las neuronas orexinérgicas en cualquier momento del día o de la noche, pero correlacionaba negativamente con el tiempo de privación de sueño de los ratones, de forma que tras 4 horas sin permitirles dormir, la estimulación resultaba inefectiva para despertarlos (Carter y cols., 2009). Recordemos que hemos estudiado en el epígrafe 5.1 que la adenosina, la molécula cuya acumulación representa el impulso homeostático para dormir, actúa sobre las neuronas orexinérgicas inhibiendo su actividad (Rai y cols., 2010), de forma que el resultado de Carter y cols. (2009) cobra sentido.

En conjunto, estos datos indican que las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral impulsan la vigilia en la parte del ciclo circadiano dedicada por las distintas especies animales a desarrollar sus actividades, a la vez que son capaces de facilitar la transición del sueño a la vigilia en cualquier momento del ciclo circadiano. Eso permite la flexibilidad del sistema y la adaptación a circunstancias externas, como cambios en los períodos de alimentación o aparición de amenazas, aunque esa actividad neuronal orexinérgica es insuficiente para despertar a los animales cuando la presión homeostática para dormir se ha acumulado lo suficiente por la privación de sueño.

Y aquí podríamos preguntarnos: independientemente del impulso circadiano, ¿no existe un impulso

CUADRO 3. Optogenética para estimular las neuronas orexinérgicas.

La optogenética es una técnica reciente que se emplea para estimular o inhibir la actividad de tipos específicos de neuronas en las mismas escalas temporales de milisegundos en las que suceden los potenciales de acción y otros acontecimientos bioeléctricos en las membranas de las neuronas. Es por lo tanto una técnica con los mismos objetivos que las técnicas tradicionales de estimulación y lesión del cerebro, pero mucho más precisa.

La idea clave de esta técnica consiste en el empleo de los genes que codifican un tipo de proteínas que funcionan como canales iónicos capaces de abrirse y cerrarse en respuesta a determinadas longitudes de onda de luz, y conseguir que se expresen en las neuronas con las que se está interesado en trabajar. Esas proteínas-canal, que se denominan opsinas, proceden de algas sensibles a la luz, por ejemplo de *Chlamydomonas reinhardtii*, y algunas permiten el paso de cationes como el Na⁺ y pueden servir para despolarizar y excitar la membrana de las neuronas (Nagel y cols., 2003), y otras permiten el paso de Cl⁻, y por lo tanto pueden hiperpolarizarla e inhibirla (Zhang y cols., 2007). Cada tipo de opsina se activa con una longitud de onda diferente (con luz de colores diferentes), y eso permite abrir unos canales iónicos y cerrar otros a voluntad como si fuesen interruptores. Para conseguir que los genes se expresen solo en las neuronas que interesan y las opsinas se inserten en su membrana, lo que se hace es añadir delante de esos genes la secuencia promotora de algún otro gen cuya expresión sea característica de esas neuronas. Dependiendo pues del tipo de estudio, o de las neuronas en cuyas membranas se desee que se inserten las opsinas, habrá que elegir uno u otro promotor. Para insertar el promotor y los genes de esas opsinas en el ADN de las neuronas se pueden emplear virus como vectores, de forma similar a como se hace en terapia génica. Posteriormente, habrá que disponer un sistema capaz de llevar luz a esas neuronas para poder activar las opsinas.

En el caso de la estimulación de neuronas orexinérgicas (Adamantidis y cols., 2007; Carter y cols., 2009), se ha empleado la opsina CanalRodopsina-2 (ChR2), que permite el paso de iones Na⁺ al interior de la membrana y sirve, por tanto, para despolarizar y estimular las neuronas. Para que ChR2 se inserte sólo en las neuronas orexinérgicas, se ha utilizado el promotor del gen de la prepro-orexina, precursor del que se derivan ambas orexinas (Sakurai y cols., 1999). De esa forma, aun cuando los virus conteniendo los genes añadidos infecten muchas neuronas, sólo se van a expresar en aquellas en las que también se exprese la proteína del promotor. (figura 19).

Una vez preparados los virus conteniendo los genes, el promotor y el resto de secuencias de ADN, hay que inyectarlos en la región del cerebro donde se encuentran las neuronas diana a través de una cánula implantada mediante cirugía estereotáxica. Finalmente hay que colocar un cable de fibra óptica, que puede ir por la misma cánula empleada para inyectar los virus, que llegue hasta las neuronas diana con el fin de poder iluminar las opsinas ChR2 que van a excitar las neuronas (ver figura 20). (Para una revisión en español del desarrollo y aplicaciones de las técnicas optogenéticas, véase Morgado, 2016; para el empleo de la tecnología Cre/Lox en optogenética, ver Madisen y cols., 2012).

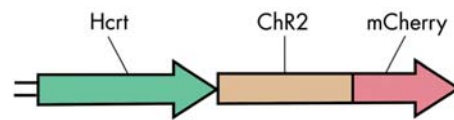


Figura 19. Esquema que muestra la región del ADN del virus que carga los genes que se van a expresar en las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral de los ratones. Hcrt: promotor de prepro-orexina, cuya función es determinar que los genes que vienen detrás se expresen solo en neuronas orexinérgicas; ChR2: gen de CanalRodopsina-2, la opsina acoplada a un canal de Na⁺ sensible a la luz azul que se va a emplear para despolarizar las neuronas; mCherry: gen de un marcador fluorescente que permite visualizar las células que lo expresan y, en este caso, también las que expresen ChR2. (Modificado de Adamantidis y cols., 2007).

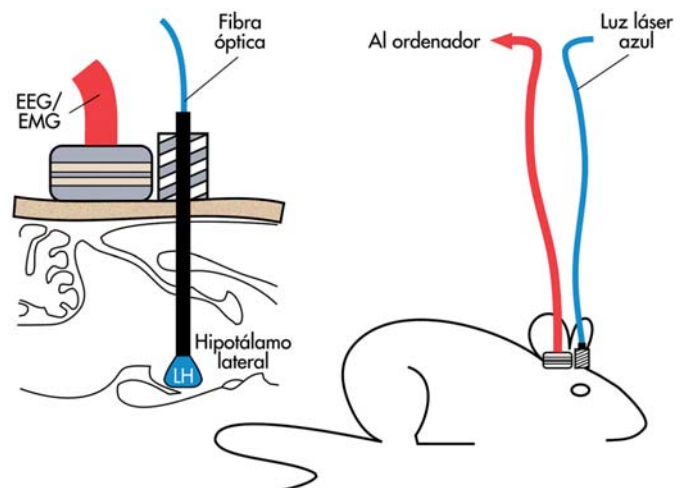


Figura 20. Para estimular las neuronas orexinérgicas en cuyas membranas se ha expresado la opsina ChR2 sensible a luz azul, se coloca un cable de fibra óptica. Para medir los efectos de la estimulación sobre el sueño y la vigilia de los ratones, se registra el EEG y el EMG. (Modificada de Adamantidis y cols., 2007).

homeostático para la vigilia, algo conceptualmente similar pero de sentido opuesto al impulso homeostático para dormir y que impulse la vigilia cuando se lleva mucho tiempo durmiendo? Y la respuesta podría ser: no se ha descrito un impulso homeostático para la vigilia, pero sí existen poderosos impulsos homeostáticos para motivar algunas de las conductas que se han de llevar a cabo durante la vigilia, como por ejemplo alimentarse o tomar agua, y esos impulsos, junto con otros de carácter emocional, como la percepción de peligros o, en el sentido contrario, de oportunidades para alcanzar logros o reforzadores, que también impulsan la vigilia, pueden activar las neuronas orexinérgicas y, dependiendo de la presión en sentido contrario que en ese momento esté ejerciendo el impulso homeostático de sueño, despertar a los animales (Tsujino y Sakurai, 2009).

6.4. Los núcleos tronco encefálicos y diencefálicos que sintetizan aminas y acetilcolina impulsan la vigilia

Las neuronas orexinérgicas del HL envían sus axones a distintas regiones del sistema nervioso, pero ejercen los efectos activadores del despertar mediante proyecciones que alcanzan a un grupo de núcleos diencefálicos y del tronco del encéfalo caracterizados

por ser los lugares de síntesis de distintos neurotransmisores y neuromoduladores. Estos núcleos son el *locus coeruleus* (LC) que sintetiza noradrenalina y hemos visto que también recibe una conexión excitadora del DMH (figura 18), el rafe dorsal (RD) sintetiza serotonina, el núcleo tuberomamilar del hipotálamo (TM) sintetiza histamina, el área tegmental ventral (ATV) y la sustancia gris periacueductal (SGPA) sintetizan dopamina, y el núcleo tegmental laterodorsal/tegmental pedúnculo pontino (TLD/TPP), acetilcolina, y conecta con el prosencéfalo basal (PrB), que también sintetiza, entre otros, ese neurotransmisor (Sakurai, 2007).

Las proyecciones de estos núcleos alcanzan el tálamo y la corteza cerebral (ver figura 21) donde liberan sus neurotransmisores para activarla y, desde los primeros experimentos empleando EEG con animales hace más de 80 años, se sabe que cuando una parte de esas proyecciones se elimina al separar el mesencéfalo del prosencéfalo mediante un corte quirúrgico, el animal entra en un estado comatoso y muestra permanentemente un EEG cortical de ondas lentas similar al del sueño NREM (Bremer, 1935), mientras que si la región se estimula mediante electrodos, se produce un EEG desincronizado similar al de la vigilia (Moruzzi y Magoun, 1949).

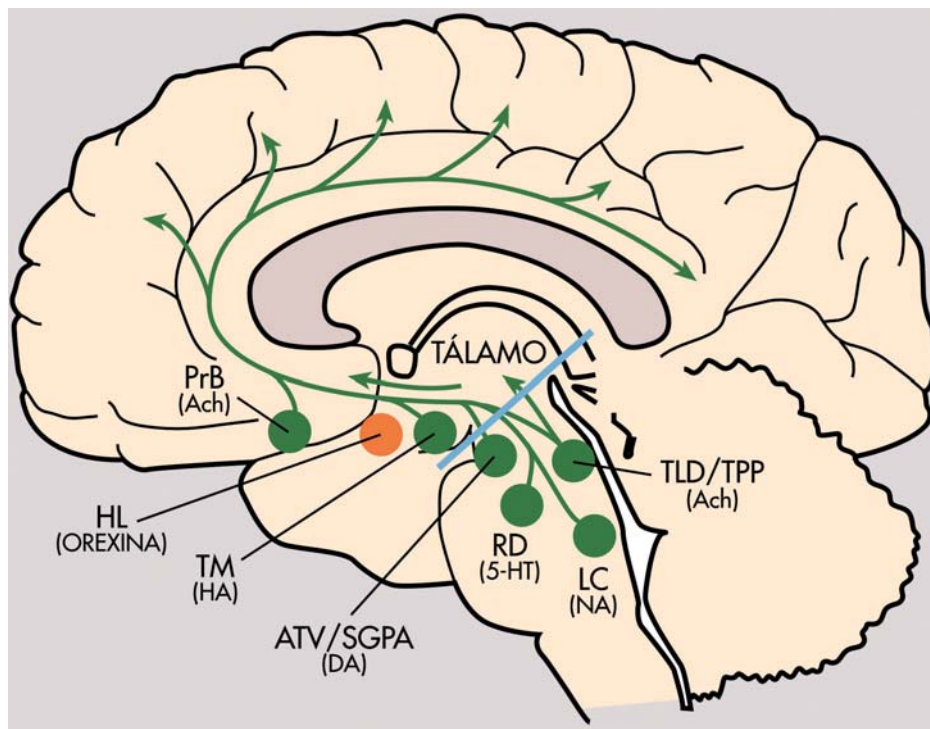


Figura 21. Los núcleos diencefálicos y del tronco del encéfalo (círculos verdes) que promueven la vigilia mediante proyecciones excitadoras (flechas verdes) al tálamo y a la corteza cerebral. Todos estos núcleos reciben aferencias de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral, señalado en color naranja. Las abreviaturas de los núcleos aparecen en el texto. El neurotransmisor que sintetiza cada núcleo aparece entre paréntesis. La línea azul muestra la posición aproximada del corte quirúrgico practicado (en gatos) por Bremer (1935) que separa el mesencéfalo del diencefalo y la corteza cerebral. (Modificado de España y Scammell, 2011 y Sakurai, 2007).

Esos resultados condujeron al concepto de “sistema reticular activador ascendente” (SRAA), según el cual la actividad de la formación reticular del tronco del encefalo y de sus núcleos, entre los que se encuentran algunos de los que hemos enumerado (lógicamente, en el SRAA no están incluidos los núcleos diencefálicos activadores de la vigilia, situados por delante de la línea azul en la figura 21), estaría causando en la corteza cerebral el estado de activación y EEG desincronizado propio de la vigilia, mientras que su desactivación por anestesia, traumas o por dormir, causaría el EEG de ondas lentas propio del sueño NREM.

Es interesante que los fármacos que bloquean selectivamente alguno de los sistemas neurotransmisores de estos núcleos impulsores de la vigilia suelen producir somnolencia, como los antihistamínicos capaces de cruzar la barrera hematoencefálica o los antimuscarínicos (antagonistas de un tipo de receptor de Ach), mientras que los fármacos que los activan, como las anfetaminas, la cocaína o el metilfenidato, incrementan la vigilia.

6.5. El núcleo ventrolateral del área preóptica (VLPO) promueve el sueño

Hemos estudiado en el epígrafe 6.2 que el DMH envía conexiones excitadoras a las neuronas orexinérgicas del HL, entre cuyas funciones está despertar a los animales estimulando los núcleos de la vigilia, y hemos mencionado que el DMH envía también conexiones inhibitorias GABAérgicas a la región del hipotálamo más claramente implicada en la promoción del sueño: el núcleo ventrolateral del área preóptica (VLPO) (figura 18), que vamos a estudiar a continuación.

Un poco antes de la publicación de los trabajos de Bremer sobre gatos con el prosencéfalo separado que acabamos de mencionar, Constantin von Economo, un neurólogo austríaco, puso en conocimiento de sus colegas que las autopsias de enfermos con encefalitis letárgica que habían padecido lo que él califica en su artículo como un *insomnio torturador*, síntoma menos frecuente de esa enfermedad que el sopor profundo, mostraban inflamación del tejido nervioso en la región anterior de la cara lateral del tercer ventrículo, y propuso que en esta región se localizaba un centro nervioso de control del sueño (Von Economo, 1930). Los pacientes insomnes de Von Economo mostraban grandes dificultades para conciliar el sueño, con despertares continuos a pesar de sentirse permanentemente somnolientos y con el deseo de dormir, posiblemente algo parecido,

aunque a bastante mayor escala, a lo que se siente cuando se pasa una noche de insomnio por haber tomado demasiado café.

En la actualidad se ha demostrado que las lesiones excitotóxicas bilaterales del VLPO, que se encuentra en la zona del diencefalo indicada por Von Economo, causan una disminución del tiempo en sueño NREM de las ratas superior al 50%. Ese sueño perdido no se recupera mediante una mayor intensidad o profundidad del sueño que todavía queda, ya que las lesiones también producen una disminución de las ondas lentas en el EEG (de la potencia delta) superior al 55%, efectos que se mantienen al menos durante tres semanas después de la lesión. La cantidad de sueño NREM perdido por las ratas correlaciona con la cantidad de células destruidas en el núcleo del VLPO. Sin embargo, si la lesión se produce en células un poco alejadas del núcleo, en lo que se denomina VLPO extendido, lo que se observa es un decremento del sueño REM. Veremos un poco más adelante, al estudiar los circuitos neurales que gobiernan el sueño REM en el epígrafe 6.7, que las neuronas del VLPO extendido, que como todas las neuronas del VLPO solo están activas mientras los animales duermen, son inhibitorias del centro neural que impide el paso a la fase REM (a ese centro se le llama “REM-off”), por lo que la actividad del VLPO extendido estaría facilitando el paso a la fase REM durante el sueño NREM. Es interesante observar que el insomnio de las ratas lesionadas en el VLPO no es total, ya que las ratas todavía duermen aproximadamente un poco menos de la mitad de lo que dormían antes de la lesión, y es independiente del ritmo circadiano, es decir, que el tiempo que todavía dedican a dormir y el tiempo de vigilia se distribuyen de la forma habitual en estos animales a lo largo del día y la noche (ver figura 22), lo cual estaría indicando que deben existir otros centros nerviosos desconocidos e intactos con la función de impulsar el sueño (Lu y cols., 2000).

Otra prueba a favor de que el VLPO mantiene el sueño procede del trabajo de Szymusiak y colaboradores (1998). Este grupo de investigadores registró mediante microelectrodos la actividad eléctrica de las neuronas del VLPO de ratas mientras dormían o estaban despiertas, y encontraron que la tasa de disparo de esas neuronas aumentaba durante el sueño NREM y REM, y disminuía durante la vigilia. Además, las neuronas del VLPO mostraron la mayor tasa de descarga cuando los animales dormían en la fase NREM profunda con ondas delta y, tras un período de privación

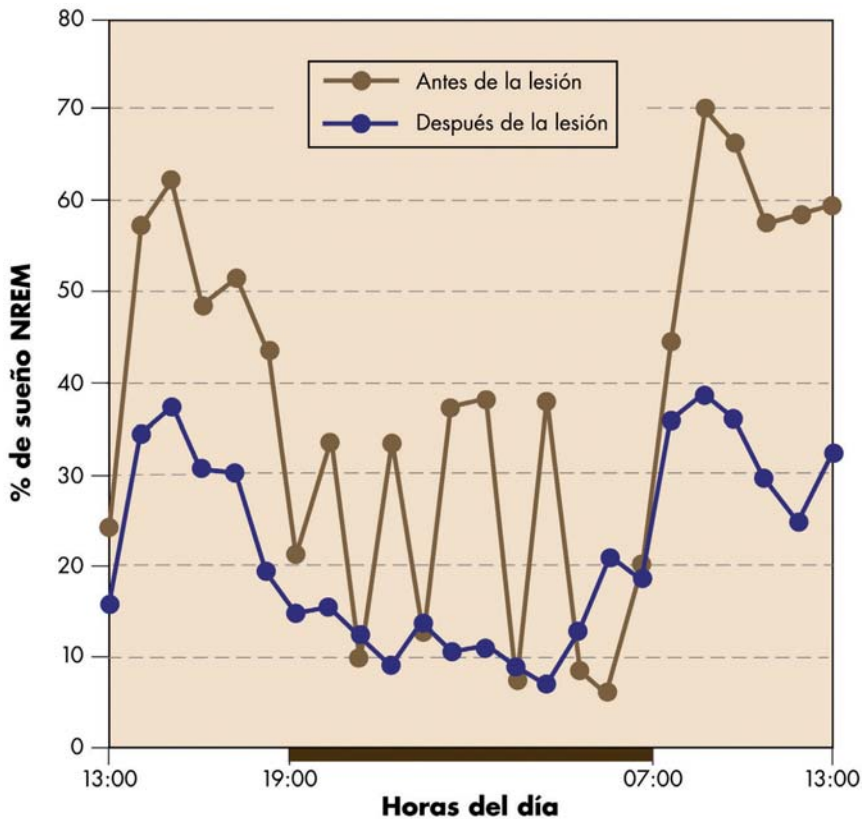


Figura 22. Las ratas con lesiones bilaterales en el VLPO reducen su tiempo en sueño NREM más del 50%, aunque conservan el ritmo circadiano de sueño por el día y vigilia por la noche. Los puntos en la gráfica representan la media de sueño NREM mostrado en cada hora del día por el grupo de ratas del experimento antes y después de la lesión. Las horas del día con la luz apagada se representan con la raya negra del eje de abscisas. Se puede observar la práctica desaparición después de la lesión de las típicas siestas de estos animales durante la fase de oscuridad. (Modificado de Lu y cols., 2000).

de sueño de 12 o 14 horas, se observó que esa tasa de disparo asociada al sueño delta se incrementaba; en este caso el aumento en la tasa de disparo se observó sólo mientras las ratas dormían, ya que al despertarse su tasa de disparo disminuyó de forma pronunciada y no se diferenciaba de la de ratas sin privación de sueño, lo cual estaría indicando, según los autores, que las neuronas del VLPO se encuentran intensamente inhibidas durante la vigilia, incluso tras períodos de privación de sueño. Es importante tener esto claro: el VLPO solo dispara mientras los animales están durmiendo; mientras están despiertos, aunque tengan mucho sueño, el VLPO no dispara o lo hace a una tasa muy baja de descarga. Sin embargo, como sabemos porque lo hemos estudiado en el epígrafe 5.1, el VLPO es estimulado conforme aumenta el tiempo de vigilia por la presión homeostática del sueño que representa la acumulación extracelular de adenosina actuando sobre los receptores $A2_A$ de este núcleo. ¿Qué es entonces lo que inhibe la actividad del VLPO durante la vigilia, a pesar del impulso homeostático de la adenosina para activarlo tras algunas horas de privación de sueño?, y

¿cómo y sobre qué estructuras nerviosas actúa el VLPO para inducir el sueño?

Empecemos por la segunda pregunta: el VLPO para inducir el sueño actúa, mediante conexiones inhibitorias que emplean galanina y/o GABA como neurotransmisores, sobre los centros diencefálicos y del tronco del encéfalo promotores de la vigilia que acabamos de estudiar en el epígrafe anterior, especialmente sobre el núcleo tuberomamilar (TM), el rafe dorsal (RD), la sustancia gris periacueductal (SGPA) y el *locus coeruleus* (LC) (Sherin y cols., 1998) y también sobre las neuronas orexinérgicas del HL (Yoshida y cols., 2006). Pero hay que saber también que la mayoría de estas conexiones son recíprocas, es decir, que los centros promotores de la vigilia inervados por el VLPO envían a su vez conexiones que inhiben esta estructura, y se ha demostrado que las neuronas del VLPO en cortes preparados *in vitro* resultan inhibidas por la noradrenalina y la serotonina (Gallopín y cols., 2000) que, como hemos visto, son los neurotransmisores liberados por las neuronas del LC y del RD respectivamente. No hay datos a favor de que el VLPO resulte inhibido por la histamina, neurotransmi-

sor del TM, pero sí por el péptido opiáceo endomorfin, que también libera ese núcleo (Greco y cols., 2008). Y eso responde a la primera de las preguntas con las que finaliza el párrafo anterior: el VLPO está inhibido durante la vigilia, superando hasta cierto punto la presión homeostática de la adenosina que tiende a activarlo, porque lo inhibe la actividad de los centros impulsores de la vigilia. Es importante aclarar que el VLPO no tiene receptores de orexinas, ni se conocen proyecciones desde las neuronas orexinérgicas hacia el VLPO, por lo que la actividad del VLPO inhibiría las neuronas de orexina, pero no sería inhibido por ellas.

En conjunto, estos datos indican que el VLPO promueve el sueño inhibiendo los centros nerviosos diencefálicos y del tronco del encéfalo promotores de la vigilia, los cuales a su vez, con la excepción de las

neuronas orexinérgicas del HL, inhibirían recíprocamente al VLPO durante la vigilia.

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

Una característica fundamental del sueño que, como hemos visto en el epígrafe 4, lo diferencia de otros estados de dormancia observados en algunas especies animales, es que el sueño es rápidamente reversible, que del sueño a la vigilia y a la atención al entorno se pasa en un tiempo corto, como también se suele pasar en un tiempo relativamente corto de la vigilia al sueño. La alternancia entre el sueño y la vigilia también se caracteriza por la estabilidad de ambos, ya que, aunque hay diferencias entre especies que abarcan desde

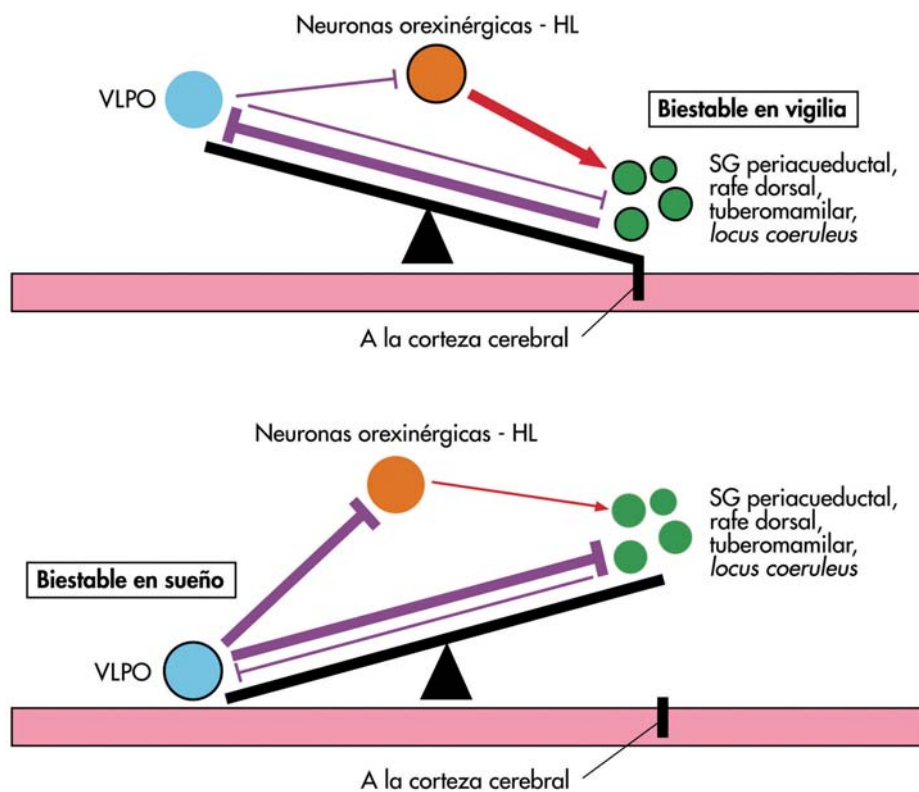


Figura 23. El modelo de biestable entre el sueño y la vigilia de Saper propone que las conexiones inhibidoras recíprocas (líneas moradas) entre el VLPO y los centros promotores de la vigilia determinan que sólo un extremo del sistema pueda estar activo en cada momento. El extremo activo inhibe la actividad del otro extremo (líneas moradas gruesas) y en consecuencia resulta escasamente inhibido por este (líneas moradas finas). Cuando el sistema está en vigilia, las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral contribuyen a estabilizarlo estimulando (línea roja gruesa) los centros promotores de la vigilia, cuya actividad inhibe al VLPO y estimula la corteza cerebral para producir desincronización en el EEG. Cuando el sistema está en sueño, la actividad del VLPO inhibe a los centros de la vigilia y a las neuronas orexinérgicas, por lo que estas cesan de estimularlos (línea roja fina) y la corteza cerebral cesa de recibir activación por lo que aparece el ritmo lento EEG propio del sueño NREM. Los núcleos activados en cada estado del biestable aparecen rodeados por una circunferencia negra. (Modificada de Saper, Scammell y Lu, 2005).

las siestas frecuentes de las ratas y los ratones durante su período de actividad nocturno, hasta los períodos de sueño y vigilia mucho más largos y separados en noche y día de los primates, o el sueño de un solo hemisferio alternado de los cetáceos, se calcula que las transiciones entre la vigilia y el sueño ocupan alrededor del 2% del tiempo, mientras que el sueño y la vigilia estables ocupan el otro 98% (Saper y cols., 2010; Saper, 2013). Estas características del sueño, junto con las conexiones recíprocas inhibitorias entre el VLPO y los centros promotores de la vigilia, han inspirado el modelo denominado “biestable” o de *flip-flop* (“biestable” en inglés se dice *flip-flop*) propuesto por Clifford B. Saper, de la Universidad de Harvard, y su equipo para explicar las transiciones rápidas entre vigilia y sueño y, a la vez, la relativa estabilidad de ambos estados (Saper y cols., 2001; Saper, Scammell y Lu, 2005; Saper y cols., 2010).

Un biestable es un dispositivo eléctrico o electrónico que permite que un sistema capaz de adoptar dos estados diferentes se mantenga de forma estable en uno u otro durante un tiempo, hasta que una perturbación lo hace cambiar rápidamente al otro estado. En el caso del sueño y la vigilia, se trata de explicar la transición rápida y estable entre uno y otro a pesar de que las presiones homeostática y circadiana que gobiernan el ciclo actúan de forma lenta y continua a lo largo de horas, y en sentidos opuestos en momentos determinados, tal como estamos estudiando en este capítulo.

Según este modelo, las conexiones inhibitorias recíprocas entre el VLPO, promotor del sueño, y los centros diencefálicos y del tronco del encéfalo promotores de la vigilia, determinan que sólo uno de los extremos esté activo en cada momento, de forma que el sistema ha de estar en sueño o en vigilia, pero no puede estar en los dos a la vez (ver figura 23).

Para mantener el sistema estable resulta clave la actividad de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral que, como hemos visto en el epígrafe 6.3, están activas durante la vigilia, señalan sucesos importantes como el hambre o las amenazas, e impulsan el despertar estimulando los centros de la vigilia.

6.7. El SLD del puente promueve el sueño REM (REM-on) y la SGPAvl del mesencéfalo lo previene (REM-off)

Un hecho característico del sueño de los mamíferos terrestres es la transición entre las fases NREM y REM mientras están dormidos. En la figura 4 hemos visto

que el sueño humano comienza en la fase de sueño NREM ligero, viene después el sueño NREM profundo, y solo después, transcurrida entre una hora y una hora y media, comienza el primer episodio de sueño REM. Estos ciclos de aproximadamente 90 minutos se repiten con mayores proporciones de sueño REM y menores de NREM conforme transcurre el sueño nocturno. En las ratas de laboratorio las transiciones entre el sueño y la vigilia son más frecuentes, y mientras duermen se producen además más transiciones entre los dos tipos de sueño, aunque el sueño de estos animales comparte con el de los primates, humanos incluidos, la característica fundamental de que tras un período de vigilia, primero aparece el sueño NREM y después el REM, y no se observan transiciones al sueño REM directamente desde la vigilia (Brown y cols., 2012). A continuación vamos a estudiar los sistemas de neuronas que subyacen a las transiciones entre ambos tipos de sueño.

Tal como se sospechaba desde los primeros trabajos de Bremer (1935) y Moruzzi y Magoun (1949) examinados antes, los circuitos neuronales responsables del sueño REM se encuentran en la región del mesencéfalo y el puente, junto a los núcleos responsables de la vigilia que aparecen en la figura 14. Esa sospecha estaba fundada en que, como sabemos, durante el sueño REM se produce un patrón EEG de ondas desincronizadas, parecido al de la vigilia, que desaparecía al separar el mesencéfalo del prosencéfalo.

Trabajos recientes han revelado que, en la región del tegmento mesopontino, hay un grupo de neuronas ventrales al *locus coeruleus* y ventrales al núcleo tegmental laterodorsal, y denominadas por eso área sub-LC (en gatos) o núcleo sublateral dorsal (SLD) (en ratas), que son las responsables de la generación del sueño REM. Las lesiones excitotóxicas del SLD causan una marcada disminución de sueño REM en las ratas (Lu y cols., 2006; Luppi y cols., 2007), por lo que su función sería promover el sueño REM. Aquí nos referiremos a esas células como “neuronas REM-on”, que es como suelen denominarse en la bibliografía científica. Las neuronas REM-on están inhibidas durante la vigilia por conexiones GABAérgicas procedentes de la región ventrolateral de la sustancia gris periacueductal (SGPAvl) (Sapin y cols., 2009), una región del mesencéfalo muy próxima a la SGPA que acabamos de estudiar relacionada con los núcleos del SRAA impulsores de la vigilia. Las lesiones excitotóxicas de estas neuronas SGPAvl causan que las ratas estén el doble de tiempo en sueño REM que antes

de la lesión (Lu y cols., 2006), por lo que su función sería bloquear o impedir el sueño REM, y por eso se denominan “neuronas REM-off”. Las neuronas REM-off reciben a su vez conexiones inhibitorias GABAérgicas de las neuronas REM-on del SLD, de forma que ambos centros, el REM-on y el REM-off, se inhiben mutuamente y por eso no pueden estar activos los dos a la vez. Este patrón de conexiones permite que el sistema pueda funcionar como un biestable o *flip-flop* similar al que acabamos de estudiar a propósito del mecanismo neural de las transiciones entre el sueño y la vigilia, y puede explicar las transiciones rápidas y estables entre el sueño NREM y el sueño REM (Lu y cols., 2006; Saper y cols., 2010), ver figura 24

El patrón de conexiones inhibitorias recíprocas entre las neuronas REM-on y REM-off explica bastante bien las transiciones rápidas y completas entre el sueño

REM y NREM mientras se duerme, pero ¿qué explica que nunca se pase de la vigilia al sueño REM directamente o, en otras palabras, que al sueño REM se pase siempre desde el sueño NREM? Una parte de la explicación a nivel neural de ese hecho, común al sueño de todos los mamíferos, se fundamenta en que las neuronas REM-off reciben conexiones excitatorias procedentes de las neuronas orexinérgicas del HL y también de las neuronas promotoras de la vigilia noradrenérgicas del LC y serotoninérgicas del RD. Como hemos estudiado, esos tres grupos de neuronas están activos durante la vigilia, por lo que su actividad excitadora sobre las neuronas REM-off hace imposible que un animal saludable entre en la fase REM desde la vigilia (otra cosa les sucede a los perros con narcolepsia). Una vez que el animal se duerme, esos tres grupos de neuronas cesan en su actividad y las neuronas REM-off dejan

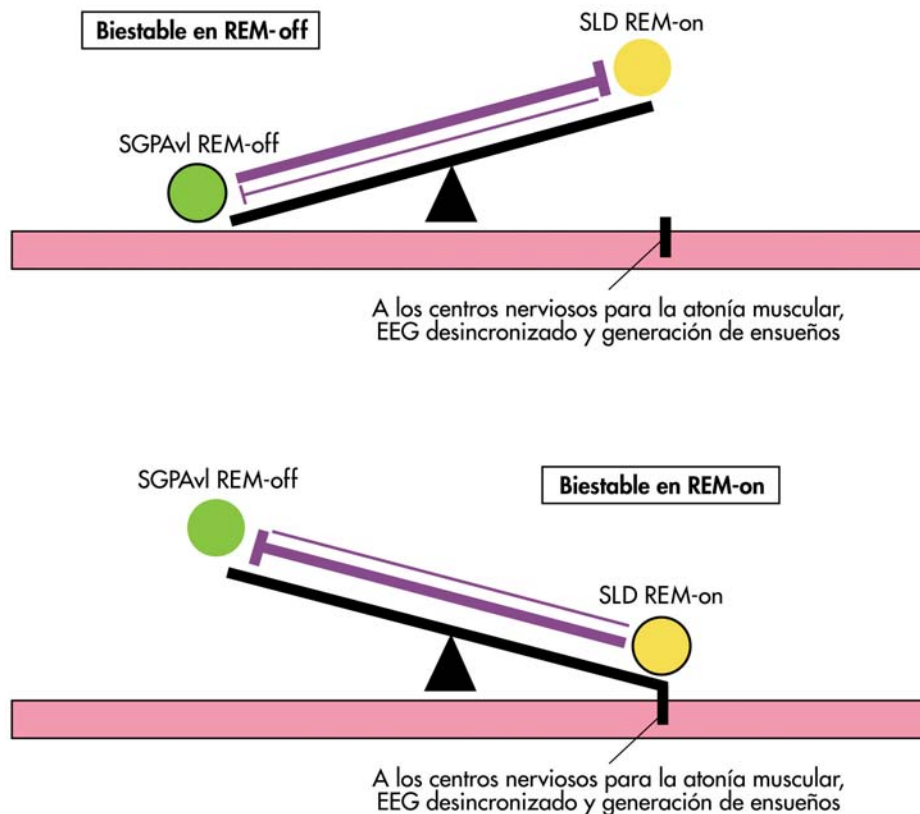


Figura 24. Las conexiones inhibitorias recíprocas (líneas moradas) entre los centros REM-on y REM-off determinan que sólo un centro esté activo a la vez y el sistema funcione de forma similar a un biestable. Cuando el biestable está en REM-off (arriba), el centro REM-off está activo e inhibe al centro REM-on (línea morada gruesa), que al estar inhibido, inhibe escasamente a su vez al centro REM-off (línea morada fina).

Durante la vigilia y el sueño NREM este biestable está en REM-off. Cuando el biestable pasa a la posición REM-on (debajo), la actividad del centro REM-on inhibe al centro REM-off (línea morada gruesa), que a su vez inhibe escasamente al centro REM-on (línea morada fina), el cual activa los mecanismos neurales que generan las características del sueño REM (Lu y cols., 2006).

de estar activadas. También es importante recordar que, al comenzar el sueño, las neuronas REM-off son inhibidas por la acción de las neuronas del VLPO extendido, tal como mencionamos al estudiar las funciones de este núcleo promotor del sueño en el epígrafe 6.5. Con las neuronas REM-off inhibidas al comenzar el sueño, ya es posible que el biestable REM-off – REM-on pueda comenzar a oscilar entre las dos posiciones, dando lugar al cambio de fases entre el sueño NREM y REM (Lu y cols., 2006; Siegel, 2006). Lo que no se sabe es qué inicia el sueño REM, o qué activa las neuronas REM-on. Tampoco se ha descrito hasta la fecha ninguna sustancia que actúe como sustrato fisiológico de un proceso homeostático específico para el sueño REM y pueda impulsarlo de forma análoga a como hace la adenosina con el sueño NREM.

Este modelo de biestable REM-on – REM-off basado en conexiones recíprocas inhibitorias GABAérgicas entre el SLD y la SGPAvl es alternativo al modelo clásico de interacción recíproca entre los sistemas colinérgicos y monoaminérgicos originados en el tronco del encéfalo para explicar la generación del sueño REM (McCarley y Hobson, 1975), que no vamos a exponer. El lector interesado en los pros y los contras de ambos modelos puede consultar Brown y cols., (2012) o Fuller, Saper y Lu (2007).

En la figura 25 se representan las conexiones del modelo propuesto por Saper y cols. (2010) según el cual los dos biestables, el de sueño–vigilia y el de REM-on–REM-off, se acoplan para permitir las transiciones rápidas, estables y ordenadas entre la vigilia y el sueño y, una vez en estado de sueño, entre las fases NREM y REM.

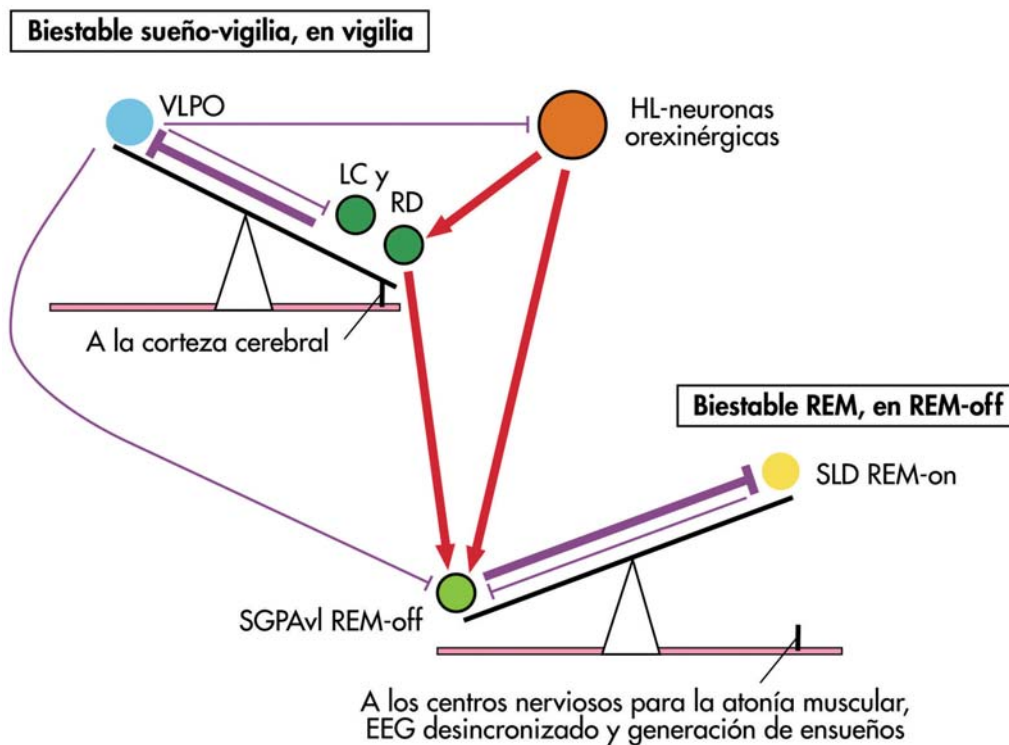


Figura 25. Los biestables de sueño–vigilia y sueño REM están acoplados de forma que no se puede pasar directamente del estado de vigilia al de sueño REM, y la actividad de las neuronas orexinérgicas del HL es la clave de esa limitación. Estando en vigilia, las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral activan al centro REM-off y también, entre otros centros de la vigilia, al *locus coeruleus* y al rafe dorsal, los cuales a su vez también activan el centro REM-off (flechas con líneas rojas gruesas). El VLPO extendido, centro impulsor del sueño REM, envía conexiones inhibitorias a las neuronas REM-off (línea morada). Durante la vigilia el VLPO está inactivo y también sus conexiones (por eso las líneas moradas se han dibujado finas). Cuando el biestable sueño–vigilia pase al estado de sueño (esta posibilidad no aparece en la figura), el VLPO se activará e inhibirá a las neuronas REM-off, a los centros de la vigilia RD y LC y a las neuronas orexinérgicas del HL, permitiendo así la oscilación entre sueño REM y NREM. (Modificada de Saper y cols, 2010).

La activación de las neuronas REM-on da lugar a la activación de los mecanismos nerviosos que subyacen a las características del sueño REM, en concreto, mediante conexiones inhibitorias hacia la médula espinal se produce la parálisis de la musculatura esquelética, con excepción de la musculatura ocular y la necesaria para respirar, y mediante conexiones excitatorias hacia la corteza cerebral se produce el EEG desincronizado que acompaña a la generación de ensueños.

RESUMEN INTERMEDIO

El NSQ envía proyecciones a la ZSPV ventral y al DMH. Las lesiones en estas tres regiones del hipotálamo determinan que el ritmo circadiano de sueño-vigilia desaparezca y aumente ligeramente el tiempo total dedicado a dormir. El DMH muestra en la rata de laboratorio un ritmo circadiano activo por la noche e inactivo por el día, ajustable al momento de presentación de la comida. El DMH envía proyecciones excitatorias a las neuronas orexinérgicas del HL, promotoras de la vigilia, y proyecciones inhibitorias al VLPO, promotor del sueño. Las neuronas orexinérgicas estimulan el despertar mediante conexiones excitatorias con los núcleos diencefálicos y mesencefálicos promotores de la vigilia. Estos núcleos liberan acetilcolina o diferentes aminas en sus terminales sinápticas para activar el tálamo y la corteza cerebral. Durante la fase de inactividad de los animales, las conexiones del DMH hacia el VLPO cesan en su inhibición, y este puede activarse por la acción de la adenosina acumulada durante la vigilia. El VLPO envía conexiones inhibitorias a las neuronas orexinérgicas y a los núcleos promotores de la vigilia, y recibe de estas conexiones inhibitorias. Esta estructura de conexiones inhibitorias mutuas constituye la base teórica del modelo de biestable o *flip-flop* para explicar las transiciones rápidas y estables entre sueño y vigilia.

La fase REM comienza con la actividad de las neuronas REM-on del SLD. Las neuronas REM-off de la SGPA_{vl} impiden la fase REM, y están conectadas a las neuronas REM-on mediante conexiones inhibitorias recíprocas. Durante la vigilia las neuronas REM-off están activadas por conexiones excitatorias de las neuronas orexinérgicas del HL y de las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas del RD y el LC. Cuando comienza el sueño NREM, las neuronas REM-off son inhibidas por las conexiones de las neuronas del VLPO extendido. Este patrón de conexiones permite la oscilación entre las fases NREM y REM e impide la entrada en la fase REM desde la vigilia. En la fase REM se activan los circuitos neurales que determinan la desincronización del EEG, la inhibición de la musculatura esquelética y la generación de ensueños.

7. FISIOLÓGIA Y FUNCIÓN DE LOS SUEÑOS

Dormir es una conducta, es algo observable objetivamente, consiste en que una persona o un animal se acuestan en un lugar resguardado y permanecen inmóviles y parcialmente desconectados del mundo exterior hasta que se despiertan. Y mientras el sujeto duerme es posible, como hemos visto a lo largo del capítulo, obtener medidas de sus variables fisiológicas como los patrones del EEG, la temperatura corporal o las concentraciones de adenosina en el cerebro, y también es posible interferir en el sistema nervioso mediante lesiones o estimulación y observar los efectos sobre el animal dormido o despierto. Eso ha permitido, junto con las observaciones sobre los ritmos de sueño de las distintas especies animales y los experimentos en los que se impide dormir a los sujetos, elaborar hipótesis, modelos y teorías sobre los mecanismos neurales que sustentan el ciclo de dormir y despertar y sobre las funciones a las que podría estar sirviendo el sueño. Pero los sueños no son conductas sino experiencias subjetivas, solamente el sujeto observa sus sueños, y lo hace solo mientras está soñando, porque al despertar, aunque el sentimiento del yo se haya mantenido, los sueños, que se acaban de vivir intensamente, comienzan a desvanecerse a toda velocidad a la vez que el punto de vista desde el que el sujeto espectador los contempla cambia radicalmente. Por tanto dormir y soñar son objetos de estudio de naturaleza diferente y, para la psicología y la neurociencia, resulta teórica y metodológicamente más sencillo estudiar la conducta de dormir que la experiencia subjetiva de soñar. Sin embargo, soñar es una experiencia común, en los relatos de todas las culturas y épocas históricas aparecen sueños, y en los laboratorios de sueño se ha demostrado que la inmensa mayoría de las personas sueñan, aunque muchas no recuerden sus sueños si no son despertadas mientras estos están transcurriendo. Los sueños son un estado de consciencia diferente al de la vigilia y, aunque son difíciles de estudiar objetivamente, forman parte de la experiencia fenomenológica de las personas que pueden, aunque con limitaciones, explicar lo que han soñado, por lo que se han considerado una vía de estudio de la neurofisiología de la consciencia. Los sueños por tanto constituyen un objeto de estudio interesante y legítimo para la psicología y la neurociencia, algunas de cuyas aportaciones para explicarlos veremos a continuación.

El primer problema derivado de tratar con una experiencia subjetiva como soñar es que no existe una

definición generalmente aceptada de qué son los sueños (para una revisión en español sobre las funciones y los problemas metodológicos del estudio de los sueños, véase Medrano-Martínez y Ramos-Platón, 2014), por lo que, en vez de tratar de definirlos, puede resultar más útil hacer una lista o enumeración de las características con la que la mayoría de los estudiosos de la psicología de los sueños estaría de acuerdo. Esa lista incluye que estas experiencias mentales que se tienen durmiendo suelen estructurarse como narraciones en las que la acción está constituida por sucesiones organizadas de imágenes complejas. Las imágenes de los sueños son construidas internamente por el cerebro, ya que hay una desconexión sensorial y motora con el exterior, y por eso se califican como alucinaciones. Esas imágenes son principalmente visuales e incluyen colores, movimientos y formas acompañadas de sensaciones auditivas y táctiles, y rara vez incluyen componentes olfatorios o gustativos. Con frecuencia los sueños van acompañados de emociones que, en algunas ocasiones, son muy intensas, y en otras justamente lo contrario, y no es raro soñar con situaciones a veces extrañas, que en la vigilia se juzgarían como llamativas y emocionantes, pero que al ser soñadas suscitan escasos sentimientos. En los sueños pueden aparecer, además del propio durmiente como espectador y a veces también como protagonista, otras personas, animales, lugares o fragmentos de sucesos relacionados con el pasado de la persona que sueña, pero lo más característico del funcionamiento de la memoria al soñar es que lo soñado tiende a desaparecer rápida e irreversiblemente al despertar, salvo que se haga el esfuerzo consciente de tratar de recordarlo e inmediatamente se escriba o se grabe. De hecho parece que los sueños se olvidan por completo si la persona no se despierta o es despertada inmediatamente después de tenerlos. Una característica importante del funcionamiento cognitivo durante los sueños es la falta de control sobre el transcurso de sus contenidos o, si se quiere decir así, sobre el guion del sueño, y la ausencia de reflexividad o capacidad de percatarse de que lo que es está experimentando es un sueño, con la excepción notable pero muy infrecuente de los **sueños lúcidos**.

Sueños lúcidos: Son ensueños en los que el durmiente es consciente de que está soñando y puede influir en el contenido de lo que sueña.

Las experiencias mentales con esas características son referidas muy frecuentemente por los sujetos cuando, en los laboratorios de sueño o a veces en estudios que se hacen a domicilio, son despertados en la fase REM y muy pocas veces cuando son despertados durante el sueño NREM, en el que se suele dar en cambio otro tipo de actividad cognitiva caracterizada por pensamientos simples, sensaciones corporales y dificultad para describir impresiones (Nielsen, 2000). Por esa razón, y aunque no es correcto hacer equivalentes el sueño REM y los ensueños, vamos a seguir el hilo de los mecanismos nerviosos del sueño REM, de los que hemos estudiado una parte en los epígrafes anteriores, para tratar de alcanzar un panorama general de la neurofisiología de los sueños.

7.1. Los sueños se generan por la actividad REM-on en el tronco del encefálo, el tálamo, la corteza cerebral y el sistema límbico, mientras otras regiones cerebrales se desactivan y se inhibe la musculatura voluntaria

La actividad de las neuronas REM-on (el SLD en las ratas) durante el sueño REM correlaciona con un tipo de onda propio de este tipo de sueño denominada PGO, constituida por señales eléctricas sincronizadas procedentes de la región del puente, del núcleo geniculado lateral y de la corteza occipital (de ahí PGO), y se ha considerado que la onda PGO podría constituir la causa de las alucinaciones visuales de los sueños ya que, como se sabe, el núcleo geniculado lateral del tálamo y la corteza cerebral occipital forman parte del sistema visual, si bien hay resultados obtenidos mediante técnicas de neuroimagen que indican que en la generación de las imágenes visuales de los sueños humanos no participaría la corteza visual primaria, sino más bien las regiones visuales de asociación situadas en la corteza occipito-temporal ventromedial (Braun y cols., 1998).

Además, asociados a los movimientos rápidos de los ojos y a las ondas PGO, se ha encontrado durante el sueño REM actividad del hipocampo, de la amígdala y de la corteza prefrontal medial, que son regiones límbicas y corticales relacionadas con la recuperación de recuerdos y el procesamiento emocional y podrían dar cuenta respectivamente de la presencia frecuente en los contenidos oníricos de personas o hechos del pasado más o menos reciente de la persona que sueña y de su carga emocional. A la vez que se activan las regiones

mencionadas, durante el sueño REM se observa un decremento marcado en la actividad de algunas otras regiones corticales, en concreto de la región dorsolateral de la corteza prefrontal, la corteza parietal inferior y el giro cingulado posterior, relacionadas con la atención ejecutiva, la memoria de trabajo y la reflexividad, que podría explicar la ausencia durante los sueños de la conciencia de que se está soñando y de la capacidad de razonar, así como la rapidez con la que los detalles del sueño, vívidos inmediatamente después de despertar en la fase REM, se olvidan salvo que se haga el esfuerzo consciente de tratar de recordarlos (Maquet y cols., 1996; Maquet, 2000).

Desde los primeros trabajos de Michel Jouvet en la Universidad de Lyon se sabe que lesiones próximas a la región sub-LC del tronco del encéfalo en gatos (que es la región SLD en ratas donde se encuentran las neuronas REM-on) anulan la atonía muscular durante el sueño REM, y dan lugar a que los animales dormidos, al entrar en esta fase de sueño según aparece en el EEG, muestren movimientos como levantar la cabeza y las garras, o correr, como si estuvieran cazando un ratón, que sugerían que la conducta observable de los gatos era la que estaban representando en sus sueños en ese momento, y que estos investigadores pioneros denominaron “conducta onírica” (lo paradójico atrae a Jouvet) (Sastre y Jouvet, 1979). En la actualidad se ha demostrado que la lesión mediante ácido iboténico de un grupo de neuronas en la región ventral del SLD reproduce la “conducta onírica” en ratas o, si no se quiere admitir que las ratas sueñan, abole la atonía muscular y causa que las ratas, mientras están en la fase REM según el patrón del EEG, muestren movimientos complejos, como caminar o lanzarse hacia algún objetivo (Lu y cols., 2006). En humanos se ha descrito el trastorno conductual del sueño REM, relacionado con alteraciones en el tronco del encéfalo, que consiste en falta de atonía muscular durante el sueño REM y tiene como consecuencia que las personas que lo padecen pongan en práctica sus sueños mientras duermen e involuntariamente se hagan daño o se lo hagan a la persona que duerme a su lado (Schenck y cols., 1986). Estudiaremos este trastorno con más detalle en el epígrafe 8.5. El mecanismo por el cual la actividad de las neuronas REM-on del tronco del encéfalo produce la atonía muscular consiste en que las conexiones procedentes de algunas de esas neuronas activan a interneuronas inhibitorias de las neuronas motoras del asta ventral de la médula espinal (Fuller, Saper y Lu, 2007).

En conjunto estos estudios indican que las neuronas REM-on del tronco del encéfalo se activan a la vez que determinadas regiones del cerebro relacionadas con la presencia en los sueños de visiones, recuerdos personales y emociones, mientras se desactivan otras regiones, lo cual podría explicar la ausencia de razonamiento y la dificultad para registrar en la memoria esas experiencias soñadas. Las neuronas REM-on también impulsan la atonía muscular durante el sueño REM, e impiden así que la conducta que se está soñando irrumpa peligrosamente en la realidad objetiva.

Es importante no olvidar sin embargo que, aunque los sueños ocurren principalmente en la fase REM y existe consenso acerca de que los mecanismos neurofisiológicos que hemos estudiado están relacionados con la fenomenología y la generación de ensueños, sueño REM y ensueños no deben considerarse, por así decirlo, las dos caras de la misma realidad cerebral subyacente, ya que a veces aparecen disociados: se puede estar en fase REM y no soñar, y se puede soñar en la fase NREM, en particular durante la fase N2 (Solms, 2000; Domhoff, 2011). Para superar ese dilema, Nir y Tononi (2010) han sugerido que la investigación de la neurofisiología de los sueños debería ir más allá de la dicotomía entre sueño REM y NREM derivada del empleo del EEG tradicional, y utilizar en su lugar técnicas de medida de la actividad cerebral con una mayor resolución espacial y temporal, como resonancia magnética funcional o EEG de alta densidad, que permitan observar en los laboratorios de sueño las regiones cerebrales que a veces pueden activarse o desactivarse indistintamente en ambas fases mientras los sujetos están soñando.

7.2. ¿Qué impulsa los sueños?

La fisiología del sistema nervioso durante el sueño REM explica, como acabamos de ver, algunos mecanismos que podrían dar cuenta de los correlatos neurales de las características fenomenológicas de todos los sueños. Pero las personas tienen sueños diferentes y falta de control sobre el contenido y el transcurso de sus sueños, y por eso la pregunta natural que surge de la experiencia de soñar suele ser ¿por qué habré soñado ese sueño?

7.2.1. La teoría psicodinámica de Freud

Si se escribe la palabra “*dreams*” (“sueños” en inglés) como clave de búsqueda en el buscador Google Académico (scholar.google.es), uno de los buscadores

de bibliografía académica más potentes que hay en Internet, la primera referencia que aparece, con más de dieciséis mil citas², es *La interpretación de los sueños*, de Sigmund Freud (Freud, 2004/1900).

Indicadores bibliométricos aparte, *La interpretación de los sueños* es un libro importante porque señala la invención del psicoanálisis (Roudinesco, 2015), que es una doctrina con una influencia enorme en el pensamiento del siglo XX dentro y fuera de la psicología y de la psiquiatría (Watson, 2002; Kandel, 2005), y además, porque para lo que nos interesa ahora, propone una explicación para los sueños que ha inspirado directa o indirectamente, a veces a favor y a veces en contra, una gran parte de la investigación sobre la función y la psicología de los sueños que se ha hecho en los ciento dieciséis años que han transcurrido desde su publicación.

La tesis de Freud en ese libro es, muy resumida y básicamente, la siguiente: todos los sueños sin excepción representan la realización de deseos. Los deseos que impulsan a los sueños resultan con frecuencia intolerables para las convicciones morales o las convenciones sociales que el propio sujeto ha interiorizado por lo que, durante la vigilia, su satisfacción, que causaría mucha ansiedad, está reprimida por una instancia psíquica que Freud denomina el censor. Sin embargo, durante el estado de consciencia alterado del sueño, la realización de esos deseos puede representarse desfigurada o transformada mediante mecanismos, como la condensación y el desplazamiento, que dotan a los sueños de ese carácter a veces extraño y fantástico que los diferencia de las experiencias de la vigilia y permite evitar así la ansiedad y, por lo tanto, el veto del censor. La realización de deseos que se representa en los sueños alivia la tensión generada por el conflicto entre esos deseos y las normas que impiden su satisfacción, y facilita que el sujeto pueda dormir y descansar. Por otro lado, el contenido manifiesto del sueño —lo que se sueña y se puede narrar al despertar— constituye según Freud una vía para que el psicoanalista intente acceder a las ideas latentes —los deseos de naturaleza generalmente instintiva reprimidos en el inconsciente— y, de ahí o recíprocamente, acceder también a los conflictos que estarían causando la neurosis de su paciente. Esas dos ideas las expresó Freud resumidas en dos aforismos muy conocidos: los sueños son los guardianes del dormir, y los sueños son la vía regia al inconsciente.

² Y cuatro mil más si se pone el título original en alemán, *Die Traumdeutung*.

Para Freud, por tanto, el contenido de un sueño concreto constituye una representación de la satisfacción del deseo que lo está impulsando, que resultará más o menos deformada en función de lo más o menos reprimido que esté ese deseo y de la ansiedad que cause su satisfacción, y es tarea del psicoanalista su interpretación, y por eso durante la primera infancia, cuando no están todavía desarrollados los mecanismos de represión y censura, los deseos aparecen con claridad y sin distorsión en los sueños (Colace y Boag, 2015 a y b).

Freud murió en Londres en 1939, cuando aún no se conocía nada o casi nada de la neurofisiología del dormir y del soñar que estamos estudiando.

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

Allan Hobson y Robert McCarley, profesores de psiquiatría de la Universidad de Harvard, son los autores de la teoría de activación-síntesis para explicar el proceso de soñar de una forma alternativa a la de Freud (Hobson y McCarley, 1977). Según esta teoría, los sueños no están impulsados por los deseos del inconsciente, sino por la actividad automática y periódica de los circuitos de la región pontina del tronco del encéfalo, donde se sitúan las neuronas REM-on, que se activan durante la fase REM. Esa actividad automática y pre programada de los núcleos pontinos del tronco del encéfalo activaría a su vez otras regiones relacionadas con la visión y la percepción del espacio y, por medio de algunas de las vías que hemos visto que producen la desincronización del EEG durante la fase REM, alcanzaría el prosencéfalo y la corteza, donde se activarían también regiones relacionadas con las emociones. La teoría, por lo tanto, se apoya en la neurofisiología de los sueños que hemos estudiado, una parte de la cual han contribuido a desarrollar sus propios autores. Si el tronco del encéfalo tiene, en esta teoría, el papel de la activación, el prosencéfalo y la corteza cerebral tienen el papel de la síntesis. La información que procesa el prosencéfalo durante los sueños es la que le llega de los sistemas sensoriales, motores y emocionales activados por el tronco del encéfalo, toda ella autogenerada de forma automática, aleatoria y sin relación con el mundo externo o con los deseos de la persona que sueña, a la que la corteza cerebral trataría de dar cierta coherencia y sentido. Según esta teoría, el resultado o síntesis de ese procesamiento, o su correlato fenomenológico, sería el contenido de los sueños con sus particularidades a veces extrañas, que no



Figura 26. Salvador Dalí, 1944. *Sueño causado por el vuelo de una abeja alrededor de una granada un segundo antes del despertar*. Museo Thyssen-Bornemisza, Madrid. En este cuadro predominan las situaciones extravagantes y los elementos extraños a las experiencias que normalmente se tienen durante la vigilia. En un sentido freudiano, el sueño de Gala, al incorporar el vuelo de la abeja transformado en los tigres y la bayoneta, actúa como guardián de su descanso pues impide, siquiera durante un segundo, que se despierte por el zumbido amenazador. (Reproducido con autorización).

serían el resultado de una desfiguración para sortear al censor de la teoría de Freud, sino del tipo de información sin sentido y sin correspondencia con el exterior que estaría procesando el cerebro al soñar. Para Hobson (2013), en una reelaboración más actual de la teoría de activación-síntesis, los sueños no tienen la función de guardianes del dormir que proponía Freud, sino que son el resultado de que la vigilia y el sueño REM compartan sistemas neurales, y se podría decir que los sueños son epifenómenos del funcionamiento cerebral, es decir, fenómenos que suceden mientras determinados sistemas neurales están activos, pero sin ningún efecto sobre dicho funcionamiento.

Las versiones más actuales de la teoría de activación-síntesis incorporan nuevos descubrimientos neurofisiológicos y nuevos desarrollos teóricos, pero lo fundamental permanece: los sueños están impulsados por la actividad autogenerada de las neuronas del tronco del encéfalo que a su vez activan otras regiones del cerebro, y el contenido de los sueños es el correlato fenomenológico de la síntesis que la corteza cerebral construye con toda esa información aleatoria y sin sentido (Hobson y Pace-Schott, 2002).

Es interesante que, si para Freud los sueños podían revelar conflictos mal reprimidos que estaban en el origen de las neurosis de sus pacientes, para Hobson, pueden servir de modelos de estudio de las psicosis, ya que sueños y brotes psicóticos compartirían el constituir representaciones mentales de cuya incoherencia con la realidad no se percata la persona que tiene la experiencia. Y de ahí se deduce que, puesto que todas (o casi todas) las personas soñamos, todas contamos con las estructuras mentales y los sistemas neurales necesarios para generar brotes psicóticos (Hobson, 2013; Dresler y cols., 2015).

Uno de los críticos influyentes de la teoría de activación-síntesis es Mark Solms, en la actualidad profesor de neuropsicología en la Universidad de Ciudad del Cabo, en Sudáfrica, y fundador de la sociedad internacional de neuropsicoanálisis. Este autor comparte con Hobson la caracterización de los sueños como experiencias similares a los brotes psicóticos, pero no está de acuerdo en que su origen esté en la activación de las neuronas del tronco del encéfalo. Según Solms los sueños se originan en el prosencéfalo, alrededor de los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical que dan soporte neurobiológico a los estados motivacionales y a los de satisfacción y recompensa, y fundamenta esa afirmación en el hecho de que las personas con

daño en el tronco del encéfalo, aunque dejan de mostrar el EEG desincronizado característico del sueño REM, siguen teniendo sueños, mientras que las personas con daño en las estructuras prosencefálicas mencionadas, aunque muestran durmiendo la fase REM normal, no sueñan nunca (Solms, 2000). Según este autor, habría que distinguir entre las neuronas REM-on, que están en el tronco del encéfalo, y las neuronas *dream-on*, que estarían en el prosencéfalo. A partir de esa constatación y del hecho de que estas neuronas *dream-on* dopaminérgicas forman parte de los sistemas neurobiológicos de la motivación y de la recompensa, Solms reactualiza y reivindica la idea de Freud según la cual los sueños están impulsados por los deseos insatisfechos (Turnbull y Solms, 2007).

Freud y Hobson, a pesar de las diferencias entre sus teorías, comparten el concebir los sueños como experiencias mentales en las que la experiencia normal de la vigilia aparece deformada, ya sea por su transformación en representaciones para esquivar al censor de la mente, ya sea por su origen en la actividad aleatoria carente de sentido de determinadas neuronas del tronco del encéfalo. Hobson, para ilustrar los elementos característicos de los sueños, ha utilizado en alguna publicación (Hobson, 2009) el cuadro de Salvador Dalí, estudioso y admirador de la obra de Freud, que aparece en la figura 26, una imagen que podría mostrar sintéticamente el concepto sobre la experiencia de soñar compartido por los dos autores (y por el pintor).

7.2.3. Los modelos neurocognitivos de los sueños

William Domhoff ha sido profesor de sociología y psicología de la Universidad de California en Santa Cruz, y su concepto de lo que sueñan la mayoría de las personas no se parece prácticamente nada a lo que sugiere la pintura de Dalí de la figura 26.

Según Domhoff y su modelo neurocognitivo de los sueños, los contenidos de estos son generalmente una continuación de los asuntos que ocupan la vigilia, en los que normalmente se repiten los mismos personajes, interacciones sociales, infortunios, temas y emociones (Domhoff, 2001 y 2005). Este autor fundamenta su concepción, en primer lugar, en el análisis de los contenidos de los sueños obtenidos en el laboratorio de sueño a partir de cientos de registros de lo que las personas dicen que han soñado, cuyo resultado indica que lo que se sueña es bastante parecido a las preocupaciones de la vida diaria (Snyder y cols., 1968). Junto con esos

datos, Domhoff aporta a su modelo otro grupo de investigaciones que indican que la complejidad de los contenidos de los sueños se desarrolla durante la infancia paralelamente a como se desarrollan otras capacidades cognitivas, en concreto las habilidades visoespaciales, lingüísticas y mnemónicas. Los niños pequeños, al ser despertados en el laboratorio de sueño, informan de que han soñado muchas menos veces que los niños más mayores o que los adultos, y además en los relatos de sus sueños no suelen aparecer, o lo hacen con una frecuencia muy baja, agresiones, desgracias ni emociones negativas (Foulkes, 1982; Foulkes y cols., 1990). Estos resultados, según Domhoff, estarían indicando que los sueños son el resultado de la actividad de una red neural que se desarrollaría durante la infancia, que también se ocuparía de los procesos que, durante la vigilia, han de emplear esas habilidades cognitivas, e indica que su modelo contempla los sueños como algo psicológicamente significativo en el sentido de que son coherentes, están relacionados con otras variables psicológicas y muestran una continuidad con las concepciones y las ocupaciones de las personas en su día a día, pero que eso no supone que los sueños tengan ningún propósito o función (Domhoff, 2011).

Nir y Tononi (2010) han revisado los datos sobre la neurofisiología y los contenidos oníricos y su desarrollo a lo largo de la infancia, y han propuesto que los sueños podrían considerarse una poderosa forma de imaginación, similar a la imaginación de la vigilia, que se pondría en funcionamiento a partir de deseos, pensamientos abstractos y recuerdos procesados en las regiones superiores del prosencéfalo y fluiría después hacia otras regiones inferiores del cerebro relacionadas con la percepción, cuya actividad permitiría que esos productos previamente imaginados se presenten en la mente en forma de alucinaciones, como si efectivamente estuvieran sucediendo. Esta propuesta de dirección arriba-abajo del flujo del procesamiento cerebral durante los sueños sería contraria a la dirección defendida por la teoría de activación-síntesis de Hobson, según la cual, como hemos estudiado antes, primero estaría la excitación del sistema visual producida por la actividad aleatoria de las neuronas del tronco del encéfalo y las ondas PGO, y después la síntesis y la interpretación de esa actividad visual en la corteza cerebral, y sin embargo estaría más de acuerdo con la dirección del mecanismo hipotético que propuso Freud para la generación de imágenes visuales durante los sueños, al que denominó **regresión** (Freud, 2004/1900).

Regresión: En el 2º apartado del capítulo 7º de *La interpretación de los sueños* Freud propone que la dirección que toma la excitación procedente de las ideas latentes durante los sueños, al no poder avanzar hacia el extremo motor del aparato psíquico, toma el camino del extremo sensible o perceptivo de ese aparato y produce alucinaciones. A ese camino Freud lo llama “regresivo” y, al mecanismo, “regresión”.

Para concluir este apartado podríamos decir que si las funciones del dormir constituyen un gran misterio para la biología, las funciones del soñar, a pesar del conocimiento sobre sus contenidos, psicología y neurofisiología que filósofos, poetas y científicos han ido acumulando desde la antigüedad hasta la actualidad, siguen constituyendo un campo abierto para la creatividad intelectual.

8. TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño y sus síntomas han sido sistemáticamente clasificados y detallados en los manuales para el diagnóstico de psicopatologías, como el DSM-5 o el CIE-10, y también en la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD), publicada por distintas asociaciones internacionales de investigación y medicina del sueño, donde aparecen listados más de 80 trastornos agrupados en diferentes categorías (Gallego y cols., 2007; Thorpy, 2012). Aquí haremos referencia solo a algunos de ellos, escogidos por el criterio de su prevalencia o su relación con lo que hemos estudiado en el capítulo.

8.1. El insomnio

El insomnio es el trastorno del sueño más común, se caracteriza por la dificultad para conciliar o mantener el sueño, o por despertar demasiado pronto por la mañana antes de haber dormido lo suficiente, a pesar de que las condiciones para poder dormir con normalidad hayan sido las adecuadas. Su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres. La consecuencia más importante del insomnio es la somnolencia durante el día, y puede acarrear las alteraciones cognitivas y comportamentales que hemos estudiado referidas a la privación y la deuda de sueño en el epígrafe 4.1.3.

Los especialistas en trastornos del sueño diferencian entre insomnio secundario, generado como manifestación secundaria de alguna enfermedad o por el uso de drogas o fármacos, e insomnio primario. El tipo de

insomnio primario más frecuente es el insomnio agudo, que está causado por algún acontecimiento estresante y significativo, desde pérdidas, conflictos, amenazas o cambios de rutina, hasta alegrías y sucesos emocionalmente positivos. Este tipo de insomnio puede presentarse a cualquier edad y suele resolverse cuando la situación estresante desaparece o el sujeto se adapta. El insomnio psicofisiológico se caracteriza por estar causado por la ansiedad que se genera al no poder dormir, que por lo tanto se retroalimenta, o por hiperactividad mental e incapacidad para detenerla, y suele mejorar al cambiar el entorno habitual para dormir (Gallego y cols., 2007).

El tratamiento farmacológico del insomnio consiste frecuentemente en la administración de benzodiazepinas, un grupo de psicofármacos agonistas del receptor A de GABA que, además de como hipnóticos, funcionan como ansiolíticos y miorelajantes. Las benzodiazepinas sin embargo tienen problemas, entre ellos que causan tolerancia y dependencia física, por lo que se han de administrar en períodos cortos de tiempo para evitar que creen hábito, y además alteran la estructura del sueño ya que suprimen la fase de sueño profundo e incrementan la de sueño ligero. Las benzodiazepinas no incrementan notablemente el tiempo total de sueño, pero sí decremantan los **microdespertares**, con lo que facilitan un sueño más continuo (Kelly, 1991b). El zolpidem es un compuesto relacionado con las benzodiazepinas que no suprime el sueño profundo, por lo que se considera relativamente selectivo para tratar el insomnio (McCormick y Westbrook, 2013).

Microdespertares: Son breves entradas en vigilia mientras se duerme registradas mediante EEG. No tienen por qué recordarse al despertar por la mañana, pero producen fragmentación del sueño y, cuando son muy frecuentes, la sensación subjetiva de no haber dormido bien.

Lemoine y cols. (2007) informan de que la administración de melatonina como hipnótico (no como cronobiótico) mejora el sueño y la lucidez matutina en personas mayores con insomnio, y además su retirada no produce síntomas de abstinencia.

Una nueva estrategia farmacológica para tratar el insomnio consiste en el diseño de antagonistas o bloqueadores de los receptores de orexinas que, como hemos visto en el epígrafe 6.3, son péptidos que activan los sistemas de la vigilia. El suvorexant es el primer

compuesto empleado en la clínica de esta nueva familia de fármacos denominada DORAs (*dual orexin receptor antagonists*) y, a falta de estudios a largo plazo ya que la autorización para su uso es muy reciente, parece que ha mostrado ser generalmente bien tolerado y eficaz contra el insomnio (Michelson y cols., 2014).

Alternativamente al tratamiento farmacológico, el insomnio se puede tratar con éxito mediante diversas técnicas psicológicas como el control de estímulos, la terapia de restricción de sueño, el entrenamiento en relajación, la enseñanza de higiene del sueño o la terapia cognitivo conductual (Morin y cols., 2006).

8.2. Las apneas del sueño

Los trastornos del sueño relacionados con la respiración, o apneas del sueño, son, después del insomnio, el trastorno del sueño con mayor prevalencia, y se caracterizan por fallos en la ventilación pulmonar durante el sueño, **hipoxemia** y fragmentación del sueño por microdespertares que acompañan a los episodios de apnea. Pueden ser de dos clases: apneas centrales, caracterizadas porque el sujeto dormido deja de respirar en momentos intermitentes sin hacer esfuerzos por recuperar la respiración, ocurren durante las fases NREM y se suponen causadas por alguna disfunción en el sistema nervioso central, y apneas obstructivas, que se caracterizan porque el aire no llega a los pulmones por obstrucciones en la vía aérea alta (las fosas nasales y la faringe). Las apneas obstructivas pueden ocurrir en cualquier fase del sueño, pero son más frecuentes en las fases N1, N2 y REM y suelen acompañarse de ronquidos intensos entre los episodios de apnea. En contraste con las apneas centrales, en las obstructivas el sujeto sí se esfuerza por volver a respirar. La aparición de apneas obstructivas es más frecuente en varones, está relacionada con el índice de masa corporal y las personas con obesidad son más propensas a padecerla. El tratamiento de las apneas obstructivas se orienta a tratar de eliminar la causa de la obstrucción que impide respirar, y un tratamiento sintomático muy eficaz consiste en dormir con una máscara de presión sobre la boca y la nariz que impulsa el aire hacia los pulmones (Gallego y cols., 2007).

Hipoxemia: Es la disminución de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial que se produce en las apneas del sueño por los fallos en la ventilación pulmonar.

Es frecuente que las personas con apneas obstructivas se quejen de somnolencia excesiva durante el día, aunque no todas lo hacen, y estudios recientes llevados a cabo conjuntamente en unidades de sueño y neumología de un grupo de hospitales españoles indican que la somnolencia excesiva que presenta la mayoría de los pacientes con apneas obstructivas podría no estar causada por la fragmentación del sueño y los microdespertares, sino tal vez por la hipoxemia derivada de la respiración deficiente u otra causa (Mediano y cols., 2007; Roure y cols., 2008) y a conclusiones parecidas se ha llegado en un estudio con pacientes chinos de este trastorno (Chen y cols., 2011).

8.3. La narcolepsia con cataplexia

La narcolepsia con cataplexia se incluye entre las hipersomnias y se caracteriza por una excesiva somnolencia diurna con siestas frecuentes y a veces inoportunas durante el día, interrupciones del sueño nocturno producidas por muchas transiciones entre la fase REM y la vigilia, y entrada en la fase REM directamente al inicio del sueño, y además por la cataplexia, que consiste en pérdidas bruscas del tono muscular, excepto en los músculos de la respiración, provocadas por emociones fuertes, como la risa o la ira, lo que suele hacer que el sujeto caiga al suelo aunque permanece consciente. Los ataques de cataplexia tienen una duración breve, normalmente de unos segundos, y la recuperación es rápida. Otros síntomas que pueden aparecer en el trastorno son las alucinaciones hipnagógicas y/o hipnopómpicas, que son sensaciones visuales, auditivas o táctiles muy vívidas sin relación con el mundo exterior que ocurren al inicio del sueño y/o al despertar, y la parálisis del sueño, que ocurre normalmente al despertar y consiste en la imposibilidad de moverse o hablar. En ambas situaciones, la persona que las padece se da cuenta de que está despierta y no soñando, por lo que suelen resultar muy desagradables. Estos síntomas, junto con la falta de tono muscular típica de la cataplexia, se consideran fenómenos disociados del sueño REM en la vigilia. La enfermedad suele aparecer en la adolescencia o en la juventud y se mantiene durante toda la vida.

Tal como hemos mencionado en el epígrafe 6.3 dedicado a las neuronas orexinérgicas, en la actualidad se sabe que la narcolepsia con cataplexia se debe a un deterioro del sistema orexinérgico. Aunque en los modelos de narcolepsia con perros la deficiencia está en el receptor de orexina 2, en humanos este trastorno se

caracteriza en la mayoría de los casos por una pérdida de alrededor del 90% de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral y regiones adyacentes (Thannickal y cols., 2000). En general, los investigadores piensan que la destrucción de las neuronas orexinérgicas en la narcolepsia con cataplexia se debe a un proceso autoinmune, según el cual, en individuos genéticamente susceptibles, algún factor medioambiental iniciaría el ataque del sistema inmunitario a las propias células orexinérgicas del afectado, apareciendo los síntomas del trastorno cuando la mayoría de esas células están ya destruidas y aumentando la gravedad de los síntomas conforme se van destruyendo las que quedan (Overeem, Black y Lammers, 2008).

El tratamiento evidente para la narcolepsia con cataplexia, puesto que está causada por la falta de orexinas, sería la administración de orexinas o de algún agonista farmacológico, pero eso no es posible ya que estos péptidos no atraviesan la barrera hematoencefálica. Sin embargo se están haciendo estudios que indican que una posible vía eficaz para la administración de orexinas podría ser la intranasal (Weinhold, Göder y Baier, 2015). Normalmente, el tratamiento de este trastorno se dirige a cada uno de los dos síntomas principales por separado: para tratar la somnolencia diurna se emplean estimulantes como las anfetaminas o el modafinilo, y para tratar las irrupciones de sueño REM en la vigilia se emplean antidepresivos tricíclicos que, como mencionamos al estudiar la privación de sueño en humanos, son fármacos que suprimen esta fase de sueño (McCormick y Westbrook, 2013). En la actualidad se emplea también oxibato sódico, un fármaco que actúa como depresor del sistema nervioso y está derivado de un metabolito endógeno del neurotransmisor GABA, para tratar a la vez todos los síntomas de la narcolepsia con cataplexia (Poza-Aldea, 2009; Mamelak, 2015).

8.4. Los trastornos del sueño por alteraciones del ritmo circadiano

Los trastornos del sueño agrupados bajo la categoría que da título a este epígrafe comparten en una alteración cronobiológica su principal característica, que consiste en un desajuste persistente o recurrente entre el patrón circadiano de sueño-vigilia del sujeto y el patrón dictado por la norma de la sociedad en la que vive y tiene que desarrollar sus actividades.

Entre estos trastornos está el síndrome de la fase de sueño retrasada, que se caracteriza por la imposibilidad

de dormir hasta una hora muy avanzada de la noche, por ejemplo las 3 o las 4 a.m., y una gran dificultad para madrugar si hay que atender alguna obligación. El retraso en la fase de sueño es más frecuente en los adolescentes, aunque la mayoría no tienen dificultades en adaptar su horario de sueño cuando tienen obligaciones que cumplir durante la jornada (en cuyo caso no procedería diagnosticar este trastorno), y puede constituir un factor que contribuya al fracaso escolar. Un tratamiento que parece efectivo para este trastorno consiste en la administración de melatonina en las últimas horas de la tarde con el fin de adelantar el ciclo circadiano y, con este, el sueño, tal como hemos estudiado en el epígrafe 5.2.1.

El síndrome de la fase de sueño adelantada es simétrico al anterior, y se caracteriza por la dificultad para mantener la vigilia a partir de cierta hora temprana de la tarde, por ejemplo las 7 p.m., lleva a madrugar excesivamente y es más frecuente en las personas mayores. Que este desfase constituya un trastorno, o no, va a depender, como en el caso anterior, de que resulte problemático para el sujeto por privarle de horas de vigilia normalmente dedicadas a la vida social y familiar, rara vez al trabajo, y de que se sienta incapaz de modificarlo por sus propios medios. Para tratar este trastorno se ha empleado iluminación intensa durante las últimas horas de la tarde, en un intento por retrasar el reloj circadiano del paciente (Sack y cols., 2007b).

Un trastorno del sueño por alteración del ritmo circadiano frecuente en la actualidad es el *jet-lag* o alteración del sueño por viajes en avión con cambios en el huso horario, que se caracteriza por una desincronización entre el ritmo circadiano de sueño-vigilia y el horario del lugar de destino. El *jet-lag* remite espontáneamente en unos días, conforme el reloj circadiano se adapta al nuevo horario, aunque resulta más molesto y lento de adaptar en los viajes hacia el este, en los que el reloj circadiano ha de adelantarse con respecto al horario. El tratamiento para adelantar el reloj circadiano suele consistir, como ya hemos visto, en la administración de melatonina unas horas antes de la hora deseada para dormir, que se debe acompañar de iluminación tenue y baja actividad del sujeto. El *jet-lag* que se produce por los viajes hacia el oeste, en los que el reloj circadiano ha de retrasarse, es más fácil de tratar, intentando permanecer en vigilia unas pocas horas más que de costumbre, a ser posible realizando actividades que faciliten mantener la atención y con buena iluminación.

Finalmente, otro trastorno por alteración del ritmo circadiano frecuente en la actualidad es el generado por

cambios en el turno de trabajo. Se ha argumentado que es mejor para la salud y el rendimiento de los trabajadores planificar los cambios de turno con pocas horas de diferencia entre turnos y en el sentido de tener que retrasar el reloj circadiano (entrar más tarde a trabajar en cada turno), puesto que, como acabamos de ver, es más fácil sincronizar el reloj circadiano cuando hay que retrasarlo permaneciendo más horas en vigilia que cuando hay que adelantarlos yendo antes a dormir (Sack y cols., 2007a).

Los turnos nocturnos de trabajo no favorecen un sueño adecuado porque la iluminación diurna, que como sabemos es el *zeitgeber* principal para sincronizar el reloj circadiano del NSQ con el día y la noche, dificulta la adaptación del ritmo de sueño y vigilia a un ciclo impuesto al contrario de lo dispuesto por la naturaleza. Exactamente por eso se quejaba León Robinson, el personaje literario de Céline que habla en el exergo que abre este capítulo.

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

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

El sonambulismo y los terrores nocturnos son parasomnias que suceden durante el sueño NREM, especialmente durante la fase de sueño profundo N3, son más frecuentes en la infancia, tienden a desaparecer con la edad y no hay diferencias de sexo en su prevalencia. El sonambulismo consiste en caminar o llevar a cabo otros comportamientos, y los terrores nocturnos se caracterizan por episodios de llanto incontrolable. Ambas parasomnias suceden con la persona que las padece profundamente dormida, por lo que resulta difícil despertarla o consolarla y, cuando se consigue, normalmente se muestra desorientada y refiere no recordar nada de lo ocurrido ni haber estado soñando. Al ser parasomnias asociadas a la fase NREM de ondas lentas, ocurren con mucha más frecuencia en el primer tercio del período de sueño (Szelenberger, Niemcewicz y Dabrowska, 2005). El tratamiento para estos trastornos, sobre todo en el caso del sonambulismo, es evitar en la habitación obstáculos, ventanas abiertas y otros objetos peligrosos que puedan dañar a la persona que lo padece y, en los casos en los que estos episodios son muy frecuentes, se emplean dosis bajas de benzodiace-

pinas (Avidan y Kaplish, 2010). También se han descrito algunos casos en los que diferentes terapias psicológicas han resultado eficaces en el tratamiento del sonambulismo y los terrores nocturnos en niños (Sadeh, 2005).

El trastorno conductual del sueño REM (TCSR) y las pesadillas nocturnas son parasomnias que suceden durante la fase REM, y por lo tanto aparecen con más frecuencia en el tercio final del período nocturno de sueño. El TCSR, como mencionamos en el epígrafe 7.1, se caracteriza por la ausencia de la atonía muscular normal durante la fase REM y la aparición de conductas a veces agresivas y violentas que terminan cuando el sujeto se despierta, siendo entonces capaz de referir que estaba teniendo un sueño del que formaba parte la conducta manifestada. El TCSR se observa principalmente en varones mayores de 50 años de edad y se le calcula una prevalencia del 0,5% (Avidan y Kaplish, 2010). Se han tratado con éxito casos de TCSR administrando

clonazepam (una benzodiazepina) o desipramina (un antidepresivo tricíclico) (Schenck y cols., 1986).

Las pesadillas nocturnas son sueños cuyo contenido va haciéndose progresivamente más intenso y angustioso, y terminan haciendo despertar a la persona que las padece, que es capaz de recordarlas de forma vívida y, a veces, terrorífica. Las pesadillas nocturnas son algo más frecuentes en las mujeres, las padecen entre el 10% y el 50% de los niños, la mitad de todos los adultos pueden recordar haber tenido pesadillas y aproximadamente un 1% refiere soñarlas semanalmente (Avidan y Kaplish, 2010), proporción que aumenta en poblaciones clínicas (Krakow y cols., 2000). Para el tratamiento de las pesadillas nocturnas se ha mostrado eficaz la técnica psicológica de terapia de ensayo en imaginación (*imagery rehearsal therapy*), que resulta fácil y rápida de aplicar incluso en grupo (Morales y Narváez, 2004; Krakow y Zadra, 2006).

RESUMEN INTERMEDIO

Soñar es una experiencia subjetiva generada por el funcionamiento del cerebro al dormir, y solo la persona que sueña puede observar el contenido de sus sueños. El estudio de los sueños está basado en los informes de los sujetos acerca de lo que han soñado y en los registros de la actividad cerebral que acompaña a los sueños. Entre las características generales de la experiencia de soñar se incluye la estructura narrativa de los sueños constituida por una sucesión de imágenes sensoriales complejas, la presencia en el sueño de distintas personas, fragmentos de situaciones vividas anteriormente, emociones, y una gran dificultad para recordar lo que se ha soñado. Es mucho más frecuente que las personas refieran salir de un sueño cuando son despertadas en la fase REM que en la fase NREM. Durante la fase REM se observan ondas PGO, están activas las neuronas REM-on del tronco del encéfalo, el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal medial, mientras están inactivas la región dorsolateral de la corteza prefrontal, la corteza parietal inferior y el giro cingulado posterior. Este patrón de actividad cerebral durante la fase REM puede explicar algunas de las características fenomenológicas de los sueños. La atonía muscular que acompaña a la fase REM impide que los movimientos que se están soñando irrumpen en la realidad objetiva.

Para explicar el carácter peculiar de los contenidos de los sueños y sus posibles funciones se han propuesto tres modelos teóricos, el psicodinámico de Freud, el de activación-síntesis de Hobson y McCarley y el neurocognitivo de Domhoff. Estos tres modelos, que compiten entre sí, continúan desarrollándose en la actualidad con nuevos descubrimientos neurofisiológicos y del desarrollo cognitivo, y con revisiones teóricas.

Se han descrito y clasificado más de 80 trastornos del sueño, entre los que se encuentran el insomnio, las apneas del sueño, la narcolepsia con cataplexia, los trastornos del sueño por alteraciones del ritmo circadiano y las parasomnias asociadas al sueño NREM y al sueño REM.

BIBLIOGRAFÍA

- ADAMANTIDIS, A. R., ZHANG, F., ARAVANIS, A. M., DEISSEROTH, K., y DE LECEA, L. (2007). Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*, 450 (7168), 420-424.
- ARENDE, J., y SKENE, D. J. (2005). Melatonin as a chronobiotic. *Sleep medicine reviews*, 9(1), 25-39.
- ASTON-JONES, G., CHEN, S., ZHU, Y., y OSHINSKY, M. L. (2001). A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nature neuroscience*, 4(7), 732-738.
- AVIDAN, A. Y., y KAPLISH, N. (2010). The parasomnias: epidemiology, clinical features, and diagnostic approach. *Clinics in chest medicine*, 31(2), 353-370.
- BANKS, S. y DINGES, D. F. (2007). *Behavioral and physiological consequences of sleep restriction*, J. Clin. Sleep Med. 3 (5), 519-528.
- BASHEER, R., BAUER, A., ELMENHORST, D., RAMESH, V., y MCCARLEY, R. W. (2007). Sleep deprivation upregulates A1 adenosine receptors in the rat basal forebrain. *Neuroreport*, 18(18), 1895-1899.
- BASHEER, R., STRECKER, R. E., THAKKAR, M. M., y MCCARLEY, R. W. (2004). Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in neurobiology*, 73(6), 379-396.
- BENINGTON, J. H., KODALI, S. K., y HELLER, H. C. (1995). Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain research*, 692(1), 79-85.
- BERSON, D. M. (2003). Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *TRENDS in Neurosciences*, 26(6), 314-320.
- BLUMBERG, M. S., COLEMAN, C. M., GERTH, A. I., y MCMURRAY, B. (2013). Spatiotemporal structure of REM sleep twitching reveals developmental origins of motor synergies. *Current Biology*, 23 (21), 2100-2109.
- BORBÉLY, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology*, 1(3), 195-204.
- BORBÉLY, A. A., y ACHERMANN, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of biological rhythms*, 14(6), 559-570.
- BRAUN, A. R., BALKIN, T. J., WESENSTEN, N. J., GWADRY, F., CARSON, R. E., VARGA, M., ... y HERSCOVITCH, P. (1998). Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science*, 279(5347), 91-95.
- BREMER, F. (1935). Cerveau isolé et physiologie du sommeil. *CR Soc. Biol.(Paris)*, 118, 1235-1241.
- BROWN, R. E., BASHEER, R., MCKENNA, J. T., STRECKER, R. E., y MCCARLEY, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiological reviews*, 92(3), 1087-1187.
- BUSCEMI, N., VANDERMEER, B., HOOTON, N., PANDYA, R., TJSVOLD, L., HARTLING, L., ... y BAKER, G. (2006). Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *Bmj*, 332(7538), 385-393.
- CARNEIRO, B. T., y ARAUJO, J. F. (2012). Food entrainment: major and recent findings. *Front Behav Neurosci*, 6, 83.
- CARTER, M. E., ADAMANTIDIS, A., OHTSU, H., DEISSEROTH, K., y DE LECEA, L. (2009). Sleep homeostasis modulates hypocretin-mediated sleep-to-wake transitions. *The Journal of Neuroscience*, 29(35), 10939-10949.
- CARÚS-CADAVIECO, M., y DE ANDRÉS, I. D. (2012). Adenosina y control homeostático del sueño. Acciones en estructuras diana de los circuitos de vigilia y sueño. *Revista de Neurología*, 413-420.
- CHEN, R., XIONG, K. P., LIAN, Y. X., HUANG, J. Y., ZHAO, M. Y., LI, J. X., y LIU, C. F. (2011). Daytime sleepiness and its determining factors in Chinese obstructive sleep apnea patients. *Sleep and Breathing*, 15(1), 129-135.
- CHOU, T. C., SCAMMELL, T. E., GOOLEY, J. J., GAUS, S. E., SAPER, C. B., y LU, J. (2003). Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *The Journal of Neuroscience*, 23(33), 10691-10702.
- COLACE, C., y BOAG, S. (2015 a). Persisting myths surrounding Sigmund Freud's dream theory: A reply to Hobson's critique of the scientific status of psychoanalysis. *Contemporary Psychoanalysis*, 51(1), 107-125.
- (2015 b). The empirical study of infantile wish-fulfillment dreams: A reply to J. Allan Hobson's response. *Contemporary Psychoanalysis*, 51(1), 132-134.
- COLEMAN, C. G., BAGHDOYAN, H. A., y LYDIC, R. (2006). Dialysis delivery of an adenosine A2A agonist into the pontine reticular formation of C57BL/6J mouse increases pontine acetylcholine release and sleep. *Journal of Neurochemistry*, 96(6), 1750-1759.
- COLWELL, C. S. (2011). Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(10), 553-569.
- COREN, S. (1998). Sleep deprivation, psychosis and mental efficiency. *Psychiatric Times*, 15(3), 1-3.
- DE LECEA, L., KILDUFF, T. S., PEYRON, C., GAO, X. B., FOYE, P. E., DANIELSON, P. E., ... y FRANKEL, W. N. (1998). The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(1), 322-327.
- DOMHOFF, G. W. (2001). A new neurocognitive theory of dreams. *Dreaming*, 11(1), 13-33.

- (2005). Refocusing the neurocognitive approach to dreams: A critique of the Hobson versus Solms debate. *Dreaming*, 15(1), 3-20.
- DOMHOFF, G. W. (2011). The neural substrate for dreaming: is it a subsystem of the default network? *Consciousness and cognition*, 20(4), 1163-1174.
- DRESLER, M., WEHRLE, R., SPOORMAKER, V. I., STEIGER, A., HOLSBOER, F., CZISCH, M., y HOBSON, J. A. (2015). Neural correlates of insight in dreaming and psychosis. *Sleep medicine reviews*, 20, 92-99.
- EDGAR, D. M., DEMENT, W. C., y FULLER, C. A. (1993). Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *The Journal of Neuroscience*, 13(3), 1065-1079.
- EKIRCH, A. R. (2001). Sleep we have lost: pre-industrial slumber in the British Isles. *The American historical review*, 106(2), 343-386.
- (2005). *At Day's Close: Night in Times Past*. WW Norton & Company: Nueva York.
- ESPAÑA, R. A., y SCAMMELL, T. E. (2011). Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep*, 34(7), 845-858.
- EVERSON, C. A., BERGMANN, B. M., y RECHTSCHAFFEN, A. (1989). Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep*, 12(1), 13-21.
- FOULKES, D. (1982). *Children's dreams: Longitudinal studies*. John Wiley & Sons (citado en Domhoff, 2001).
- FOULKES, D., HOLLIFIELD, M., SULLIVAN, B., BRADLEY, L., y Terry, R. (1990). REM dreaming and cognitive skills at ages 5-8: A cross-sectional study. *International Journal of Behavioral Development*, 13(4), 447-465.
- FREUD, S. (2004) *La interpretación de los sueños* (2 vol). Alianza Editorial, Madrid. (Obra original publicada en 1900).
- FULLER, P. M., SAPER, C. B., y LU, J. (2007). The pontine REM switch: past and present. *The Journal of physiology*, 584(3), 735-741.
- FULLER, P. M., LU, J., y SAPER, C. B. (2008). Differential rescue of light-and food-entrainable circadian rhythms. *Science*, 320(5879), 1074-1077.
- GÁLLEGO PÉREZ-LARRAYA, J., TOLEDO, J. B., URRESTARAZU, E., e IRIARTE, J. (2007). Clasificación de los trastornos del sueño. En *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 30, pp. 19-36). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.
- GALLOPIN, T., FORT, P., EGGERMANN, E., CAULI, B., LUPPI, P. H., ROSSIER, J., ... y SERAFIN, M. (2000). Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature*, 404(6781), 992-995.
- GARY, K. A., WINOKUR, A., DOUGLAS, S. D., KAPOOR, S., ZAUGG, L., y DINGES, D. F. (1996). Total sleep deprivation and the thyroid axis: effects of sleep and waking activity. *Aviation, space, and environmental medicine*, 67(6), 513-519.
- GILLETTE, M. U., y TISCHKAU, S. A. (1999). Suprachiasmatic nucleus: the brain's circadian clock. *Recent Progress in Hormone Research*, 54, 33-60.
- GOOLEY, J. J., SCHOMER, A., y SAPER, C. B. (2006). The dorsomedial hypothalamic nucleus is critical for the expression of food-entrainable circadian rhythms. *Nature neuroscience*, 9(3), 398-407.
- GOOLEY, J. J., y SAPER, C. B. (2007). Is food-directed behavior an appropriate measure of circadian entrainment to restricted daytime feeding? *Journal of biological rhythms*, 22(6), 479-483.
- GRECO, M. A., FULLER, P. M., JHOU, T. C., MARTIN-SCHILD, S., ZADINA, J. E., HU, Z., ... y LU, J. (2008). Opioidergic projections to sleep-active neurons in the ventrolateral preoptic nucleus. *Brain research*, 1245, 96-107.
- GÜLDNER, F. H. (1983). Numbers of neurons and astroglial cells in the suprachiasmatic nucleus of male and female rats. *Experimental Brain Research*, 50 (2-3), 373-376.
- GULEVICH, G., DEMENT, W., y JOHNSON, L. (1966). Psychiatric and EEG observations on a case of prolonged (264 hours) wakefulness. *Archives of General Psychiatry*, 15(1), 29-35.
- HALASSA, M. M., FLORIAN, C., FELLIN, T., MUNOZ, J. R., LEE, S. Y., ABEL, T., HAYDON, P.G. y FRANK, M. G. (2009). Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. *Neuron*, 61(2), 213-219.
- HALBERG, F. (1969). Chronobiology. *Annual Review of Physiology*, 31(1), 675-726.
- HASTINGS, M. H., MAYWOOD, E. S., y REDDY, A. B. (2008). Two decades of circadian time. *Journal of neuroendocrinology*, 20(6), 812-819.
- HOBSON, J. A. (2009). REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(11), 803-813.
- (2013). Ego ergo sum: Toward a psychodynamic neurology. *Contemporary Psychoanalysis*, 49(2), 142-164.
- HOBSON, A.J., y MCCARLEY, R. W. (1977). The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. *Am J Psychiatry*, 134(12).
- HOBSON, J. A., y PACE-SCHOTT, E. F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(9), 679-693.
- HORNE, J. (2002). Why sleep? *Biologist* (London, England), 49(5), 213-216.
- (2011). The end of sleep: 'sleep debt' versus biological adaptation of human sleep to waking needs. *Biological psychology*, 87(1), 1-14.

- HUANG, Z. L., QU, W. M., EGUCHI, N., CHEN, J. F., SCHWARZSCHILD, M. A., FREDHOLM, B. B., y HAYAISHI, O. (2005). Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nature neuroscience*, 8(7), 858-859.
- IBER C., ANCOLI-ISRAEL S., CHESSON A. y QUAN S.F. (eds.). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification, 1st ed.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- IBUKA, N., y KAWAMURA, H. (1975). Loss of circadian rhythm in sleep-wakefulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions. *Brain research*, 96(1), 76-81.
- JONES, J. R., TACKENBERG, M. C., y MCMAHON, D. G. (2015). Manipulating circadian clock neuron firing rate resets molecular circadian rhythms and behavior. *Nature neuroscience*, 18(3), 373-375.
- KALES, A., TAN, T. L., KOLLAR, E. J., NAITOH, P., PRESTON, T. A., y MALMSTROM, E. J. (1970). Sleep patterns following 205 hours of sleep deprivation. *Psychosomatic medicine*, 32(2), 189-200.
- KANDEL, E. R. (2005). *Psychiatry, psychoanalysis, and the new biology of mind.* American Psychiatric Publishing, Washington DC.
- KEITH, S. W., REDDEN, D. T., KATZMARZYK, P. T., BOGGIANO, M. M., HANLON, E. C., BENCA, R. M., ... y WANG, C. (2006). Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *International Journal of Obesity*, 30(11), 1585-1594.
- KELLY, D. D. (1991a). Sleep and dreaming. *Principles of Neural Science*. ER Kandel, JH Schwartz, and TM Jessell, eds. Elsevier/North-Holland, New York, 792-804.
- (1991b). Disorders of sleep and consciousness. *Principles of Neural Science*, ER Kandel, JH Schwartz, and TM Jessell, eds. Elsevier/North-Holland, New York, 805-819.
- KENNAWAY, D. J. (2004). Resetting the suprachiasmatic nucleus clock. *Front Biosci*, 9, 56-62.
- KHALSA, S. B. S., JEWETT, M. E., CAJOCHEN, C., y CZEISLER, C. A. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *The Journal of physiology*, 549(3), 945-952.
- KRAKOW, B., HOLLIFIELD, M., SCHRADER, R., KOSS, M., TANDBERG, D., LAURIELLO, J., ... y KELLNER, R. (2000). A controlled study of imagery rehearsal for chronic nightmares in sexual assault survivors with PTSD: a preliminary report. *Journal of Traumatic Stress*, 13(4), 589-609.
- KRAKOW, B., y ZADRA, A. (2006). Clinical management of chronic nightmares: imagery rehearsal therapy. *Behavioral Sleep Medicine*, 4(1), 45-70.
- LAMOND, N., y DAWSON, D. (1999). Quantifying the performance impairment associated with fatigue. *Journal of sleep research*, 8(4), 255-262.
- LANDRY, G. J., KENT, B. A., PATTON, D. F., JAHOLKOWSKI, M., MARCHANT, E. G., y MISTLBERGER, R. E. (2011). Evidence for time-of-day dependent effect of neurotoxic dorsomedial hypothalamic lesions on food anticipatory circadian rhythms in rats. *PLoS One*, 6(9), e24187-e24187.
- LAZARUS, M., SHEN, H. Y., CHERASSE, Y., QU, W. M., HUANG, Z. L., BASS, C. E., ... y HAYAISHI, O. (2011). Arousal effect of caffeine depends on adenosine A2A receptors in the shell of the nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience*, 31(27), 10067-10075.
- LEE, H., XIE, L., YU, M., KANG, H., FENG, T., DEANE, R., ... y BENVENISTE, H. (2015). The Effect of Body Posture on Brain Glymphatic Transport. *The Journal of Neuroscience*, 35(31), 11034-11044.
- LEMOINE, P., NIR, T., LAUDON, M., y ZISAPEL, N. (2007). Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *Journal of sleep research*, 16(4), 372-380.
- LIN, L., FARACO, J., LI, R., KADOTANI, H., ROGERS, W., LIN, X., ... y MIGNOT, E. (1999). The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene. *Cell*, 98(3), 365-376.
- LIU, C., WEAVER, D. R., JIN, X., SHEARMAN, L. P., PIESCHL, R. L., GRIBKOFF, V. K., y REPERT, S. M. (1997). Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*, 19(1), 91-102.
- LLOYD, H. G. E., LINDSTRÖM, K., y FREDHOLM, B. B. (1993). Intracellular formation and release of adenosine from rat hippocampal slices evoked by electrical stimulation or energy depletion. *Neurochemistry international*, 23(2), 173-185.
- LU, J., GRECO, M. A., SHIROMANI, P., y SAPER, C. B. (2000). Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *The Journal of Neuroscience*, 20(10), 3830-3842.
- LU, J., ZHANG, Y. H., CHOU, T. C., GAUS, S. E., ELMQUIST, J. K., SHIROMANI, P., y SAPER, C. B. (2001). Contrasting effects of ibotenate lesions of the paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation. *The Journal of Neuroscience*, 21(13), 4864-4874.
- LUPPI, P. H., GERVASONI, D., VERRET, L., GOUTAGNY, R., PEYRON, C., SALVERT, D., ... y FORT, P. (2006). Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cho- linergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *Journal of Physiology-Paris*, 100(5), 271-283.

- LYAMIN, O. I., MUKHAMETOV, L. M., y SIEGEL, J. M. (2004). Relationship between sleep and eye state in Cetaceans and Pinnipeds. *Archives italiennes de biologie*, 142(4), 557-568.
- MADISEN, L., MAO, T., KOCH, H., ZHUO, J. M., BERENYI, A., FUJISAWA, S., ... y KIDNEY, J. (2012). A toolbox of Cre-dependent optogenetic transgenic mice for light-induced activation and silencing. *Nature neuroscience*, 15(5), 793-802.
- MAMELAK, M., SWICK, T., EMSSELLEM, H., MONTPLAISIR, J., LAI, C., y BLACK, J. (2015). A 12-week open-label, multicenter study evaluating the safety and patient-reported efficacy of sodium oxybate in patients with narcolepsy and cataplexy. *Sleep medicine*, 16(1), 52-58.
- MAQUET, P. (2000). Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *Journal of Sleep Research*, 9(3), 207-232.
- MAQUET, P., PÉTERS, J. M., AERTS, J., DELFIORE, G., DEGUELDRE, C., LUXEN, A., y FRANCK, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383 (6596), 163-166.
- MARTÍNEZ, G. S., SCHWARTZ, M. D., SMALE, L., y NÚÑEZ, A. A. (2009). Circadian regulation of daily rhythms in orexinergic neurons in diurnal and nocturnal rodents. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 41(1), 13-25.
- MARTÍNEZ, G. S., SMALE, L., y NÚÑEZ, A. A. (2002). Diurnal and nocturnal rodents show rhythms in orexinergic neurons. *Brain research*, 955(1), 1-7.
- MEDRANO-MARTÍNEZ, P., y RAMOS-PLATÓN, M. J. (2014). Generación y funciones de los ensueños. *Revista de Neurología*, 59, 359-70.
- MCCARLEY, R. W., y HOBSON, J. A. (1975). Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science*, 189(4196), 58-60.
- MCCORMICK, D.A. y WESTBROOK, G.L. (2013). Sleep and dreaming. En *Principles of neural science 5th edition*. Kandel, Schwartz, Jessell, Siegelbaum y Hudspeth (eds). McGraw Hill.
- MCEWEN, B. S. (2006). Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: allostasis and allostatic load. *Metabolism*, 55, S20-S23.
- MCEWEN, B. S. y WINGFIELD, J. C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and behavior*, 43(1), 2-15.
- MEDIANO, O., BARCELÓ, A., DE LA PEÑA, M., GOZAL, D., AGUSTÍ, A., y BARBÉ, F. (2007). Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *European Respiratory Journal*, 30(1), 110-113.
- MICHELSON, D., SNYDER, E., PARADIS, E., CHENGAN-LIU, M., SNAVELY, D. B., HUTZELMANN, J., ... y LINES, C. (2014). Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 13(5), 461-471.
- MIEDA, M., WILLIAMS, S. C., RICHARDSON, J. A., TANAKA, K., y YANAGISAWA, M. (2006). The dorsomedial hypothalamic nucleus as a putative food-entrainable circadian pacemaker. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(32), 12150-12155.
- MISTLBERGER, R. E. (2011). Neurobiology of food anticipatory circadian rhythms. *Physiology & behavior*, 104(4), 535-545.
- MOORE, R. Y. (1996). Neural control of the pineal gland. *Behavioural brain research*, 73(1), 125-130.
- MOORE, R. Y. (2007). Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep medicine*, 8, 27-33.
- MORAIRTY, S., RAINNIE, D., MCCARLEY, R., y GREENE, R. (2004). Disinhibition of ventrolateral preoptic area sleep-active neurons by adenosine: a new mechanism for sleep promotion. *Neuroscience*, 123(2), 451-457.
- MORALES, E. M., y NARVÁEZ, P. M. (2004). Tratamientos psicológicos de las pesadillas: Una revisión. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 4(1), 11-36.
- MORGADO I. (2016). Optogenética: historia, fundamentos y relevancia presente y futura. *Revista de Neurología*, 62: 123-8.
- MORIN, C. M., BOOTZIN, R. R., BUYSSE, D. J., EDINGER, J. D., ESPIE, C. A., y LICHSTEIN, K. L. (2006). Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998 - 2004). *Sleep*, 29(11), 1398.
- MORUZZI, G., y MAGOUN, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1(1), 455-473.
- NAGEL, G., SZELLAS, T., HUHN, W., KATERIYA, S., ADEISHVILI, N., BERTHOLD, P., ... y BAMBERG, E. (2003). Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(24), 13940-13945.
- NAITOH, P., KELLY, T. L., y ENGLUND, C. (1990). Health effects of sleep deprivation. *Occupational medicine*, 5(2), 209-237.
- NEDERGAARD, M. y GOLDMAN, S.A. (2016). Drenaje cerebral. *Investigación y Ciencia*, mayo, 39-43.
- NEWMAN, S. M., PALETZ, E. M., RATTENBORG, N. C., OBERMEYER, W. H., y BENCA, R. M. (2008). Sleep deprivation in the pigeon using the Disk-Over-Water method. *Physiology & behavior*, 93(1), 50-58.

- NIELSEN, T. A. (2000). A review of mentation in REM and NREM sleep: "covert" REM sleep as a possible reconciliation of two opposing models. *Behavioral and Brain Sciences*, 23(06), 851-866.
- NIR, Y., y TONONI, G. (2010). Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology. *Trends in cognitive sciences*, 14(2), 88-100.
- OISHI, Y., HUANG, Z. L., FREDHOLM, B. B., URADE, Y., y HAYAISHI, O. (2008). Adenosine in the tuberomammillary nucleus inhibits the histaminergic system via A1 receptors and promotes non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(50), 19992-19997.
- ORZEL-GRYGLEWSKA, J. (2010). Consequences of sleep deprivation. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 23(1), 95-114.
- OVEREEM, S., BLACK, J. L., y LAMMERS, G. J. (2008). Narcolepsy: immunological aspects. *Sleep medicine reviews*, 12(2), 95-107.
- PAGEL, J. F., BLAGROVE, M., LEVIN, R., STICKGOLD, B., y WHITE, S. (2001). Definitions of dream: A paradigm for comparing field descriptive specific studies of dream. *Dreaming*, 11(4), 195.
- PÉVET, P., BOTHOREL, B., SLOTTEN, H., y SABOUREAU, M. (2002). The chronobiotic properties of melatonin. *Cell and tissue research*, 309(1), 183-191.
- PEYRON, C., FARACO, J., ROGERS, W., RIPLEY, B., OVEREEM, S., CHARNAY, Y., ... y LI, R. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature medicine*, 6(9), 991-997.
- PILCHER, J. J., y HUFFCUTT, A. J. (1996). Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep*, 19(4), 318-326.
- PORKKA-HEISKANEN, T., y KALINCHUK, A. V. (2011). Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep medicine reviews*, 15(2), 123-135.
- PORKKA-HEISKANEN, T., STRECKER, R. E., THAKKAR, M., BJØRKUM, A. A., GREENE, R. W., y MCCARLEY, R. W. (1997). Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science*, 276(5316), 1265-1268.
- POZA-ALDEA, J. J. (2009). Tratamiento integral con oxibato sódico de los síntomas del síndrome narcolepsia-cataplejía. *Revista de Neurología*, 48(1), 27-31.
- PROVENCIO, I., RODRIGUEZ, I. R., JIANG, G., HAYES, W. P., MOREIRA, E. F., y ROLLAG, M. D. (2000). A novel human opsin in the inner retina. *The journal of Neuroscience*, 20(2), 600-605.
- RAI, S., KUMAR, S., ALAM, M. A., SZYMUSIAK, R., MCGINTY, D., y ALAM, M. N. (2010). A 1 receptor mediated adenosinergic regulation of perifornical-lateral hypothalamic area neurons in freely behaving rats. *Neuroscience*, 167(1), 40-48.
- RALPH, M. R., FOSTER, R. G., DAVIS, F. C., y MENAKER, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *SCIENCE*, 247(4945), 975-8.
- RAMOS PLATÓN, MJ (2014). *Sueño y vigilia*. Máster en psicobiología y neurociencia cognitiva. Viguera Editores: Barcelona.
- RATTENBORG, N. C. (2006). Do birds sleep in flight? *Naturwissenschaften*, 93(9), 413-425.
- RECHTSCHAFFEN, A., y BERGMANN, B. M. (1995). Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behavioural brain research*, 69(1), 55-63.
- (2002). Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*, 25(1), 18-24.
- RECHTSCHAFFEN, A., BERGMANN, B. M., EVERSON, C. A., KUSHIDA, C. A., y GILLILAND, M. A. (1989). Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep*, 12(1), 68-87.
- RECHTSCHAFFEN, A., BERGMANN, B. M., GILLILAND, M. A., y BAUER, K. (1999). Effects of method, duration, and sleep stage on rebounds from sleep deprivation in the rat. *SLEEP-NEW YORK*, 22, 11-32.
- RECHTSCHAFFEN, A., GILLILAND, M. A., BERGMANN, B. M., y WINTER, J. B. (1983). Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science*, 221(4606), 182-184.
- RECHTSCHAFFEN, A., y KALES, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- REITER, R. J. (1993). The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia*, 49(8), 654-664.
- REPPERT, S. M., y WEAVER, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901), 935-941.
- REPPERT, S. M., WEAVER, D. R., y EBISAWA, T. (1994). Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*, 13(5), 1177-1185.
- ROSA, R. R., y BONNET, M. H. (2000). Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosomatic Medicine*, 62(4), 474-482.
- ROSS, J. J. (1965). Neurological findings after prolonged sleep deprivation. *Archives of neurology*, 12(4), 399-403.

- ROUDINESCO, E. (2015). *Freud. En su tiempo y en el nuestro*. Debate, Barcelona.
- ROURE, N., GOMEZ, S., MEDIANO, O., DURAN, J., DE LA PEÑA, M., CAPOTE, F., ... y SÁNCHEZ-ARMENGOD, A. (2008). Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Medicine*, 9(7), 727-731.
- SACK, R., AUCKLEY, D., AUGER, R. R., CARSKADON, M. A., WRIGHT, K. P., VITIELLO, M. V. y ZHDANOVA, I.V. (2007a). Circadian rhythm sleep disorders: Part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *Sleep*, 30(11), 1460-1483.
- (2007b). Circadian rhythm sleep disorders: Part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. *Sleep*, 30(11), 1484-1501.
- SADEH, A. (2005). Cognitive-behavioral treatment for childhood sleep disorders. *Clinical Psychology Review*, 25(5), 612-628.
- SAKURAI, T. (2007). The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(3), 171-181.
- (2015). History of Orexin Research. In *Orexin and Sleep*. (pp. 1-25). Sakurai, Pandi-Perumal y Monti (eds). Springer International Publishing.
- SAKURAI, T., AMEMIYA, A., ISHII, M., MATSUZAKI, I., CHEMELLI, R. M., TANAKA, H., ... y ARCH, J. R. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573-585.
- SAKURAI, T., MORIGUCHI, T., FURUYA, K., KAJIWARA, N., NAKAMURA, T., YANAGISAWA, M., y GOTO, K. (1999). Structure and function of human prepro-orexin gene. *Journal of Biological Chemistry*, 274(25), 17771-17776.
- SAPER, C. B. (2013). The neurobiology of sleep. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 19(1, Sleep Disorders), 19-31.
- SAPER, C. B., SCAMMELL, T. E., y LU, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257-1263.
- SAPER, C. B., LU, J., CHOU, T. C., y GOOLEY, J. (2005). The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends in neurosciences*, 28(3), 152-157.
- SAPIN, E., LAPRAY, D., BÉROD, A., GOUTAGNY, R., LÉGER, L., RAVASSARD, P., ... y LUPPI, P. H. (2009). Localization of the brainstem GABAergic neurons controlling paradoxical (REM) sleep. *PLoS One*, 4(1), e4272.
- SASTRE, J. P., y JOUVET, M. (1979). The oneiric behavior of the cat. *Physiology & Behavior*, 22, 979-989.
- SCAMMELL, T. E., GERASHCHENKO, D. Y., MOCHIZUKI, T., MCCARTHY, M. T., ESTABROOKE, I. V., SEARS, C. A., SAPER, C.B., URADE, Y. y HAYAISHI, O. (2001). An adenosine A2A agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience*, 107(4), 653-663.
- SCHENCK, C. H., BUNDLIE, S. R., ETTINGER, M. G., y MOHOWALD, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, 9(2), 293-308.
- SCHWARTZ, W. J., y GAINER, H. (1977). Suprachiasmatic nucleus: use of 14C-labeled deoxyglucose uptake as a functional marker. *Science*, 197(4308), 1089-1091.
- SCHWARTZ W. J. (1991) SCN metabolic activity in vivo. In: *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock* (Klein DC, Moore RY, Reppert SM, eds), pp 144–156. New York: Oxford University Press.
- SCHWARTZ, M. D., NUNEZ, A. A., y SMALE, L. (2004). Differences in the suprachiasmatic nucleus and lower subparaventricular zone of diurnal and nocturnal rodents. *Neuroscience*, 127(1), 13-23.
- SEBASTIAO, A. M., y RIBEIRO, J. A. (2009). Adenosine receptors and the central nervous system. In *Adenosine receptors in health and disease* (pp. 471-534). Springer Berlin Heidelberg.
- SHERIN, J. E., ELMQUIST, J. K., TORREALBA, F., y SAPER, C. B. (1998). Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *The Journal of Neuroscience*, 18(12), 4705-4721.
- SIEGEL, J. M. (2001). The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, 294(5544), 1058-1063.
- (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437(7063), 1264-1271.
- (2006). The stuff dreams are made of: anatomical substrates of REM sleep. *Nature neuroscience*, 9(6), 721-722.
- (2008). Do all animals sleep? *Trends in neurosciences*, 31(4), 208-213-
- (2009). Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(10), 747-753.
- SIEGEL, J. M., MANGER, P. R., NIENHUIS, R., FAHRINGER, H. M., y PETTIGREW, J. D. (1998). Monotremes and the evolution of rapid eye movement sleep. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 353(1372), 1147-1157.
- SHIGEYOSHI, Y., TAGUCHI, K., YAMAMOTO, S., TAKEKIDA, S., YAN, L., TEI, H., ... y OKAMURA, H. (1997). Light-Induced Resetting of a Mammalian Circadian Clock Is Associated with Rapid Induction of the mPer1 Transcript. *Cell*, 91(7), 1043-1053.

- SMALE, L., NUNEZ, A. A., y SCHWARTZ, M. D. (2008). Rhythms in a diurnal brain. *Biological Rhythm Research*, 39(3), 305-318.
- SNYDER, F., KARACAN, I., THARP JR, V. K., y SCOTT, J. (1968). Phenomenology of REM dreaming. *Psychophysiology*, 4, 375
- SOLMS, M. (2000). Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. *Behavioral and Brain Sciences*, 23(06), 843-850.
- SPIEGEL, K., LEPROULT, R., y VAN CAUTER, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet*, 354(9188), 1435-1439.
- SWAAB, D. F., FLIERS, E., y PARTIMAN, T. S. (1985). The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain research*, 342(1), 37-44.
- SZELENBERGER, W., NIEMCEWICZ, S., y DABROWSKA, A. J. (2005). Sleepwalking and night terrors: psychopathological and psychophysiological correlates. *International Review of Psychiatry*, 17(4), 263-270.
- SZYMUSIAK, R., ALAM, N., STEININGER, T. L., y MCGINTY, D. (1998). Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain research*, 803(1), 178-188.
- THANNICKAL, T. C., MOORE, R. Y., NIENHUIS, R., RAMANATHAN, L., GULYANI, S., ALDRICH, M., ... y SIEGEL, J. M. (2000). Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 27(3), 469-474.
- THORPY, M. J. (2012). Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*, 9(4), 687-701.
- TONONI, G., y CIRELLI, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain research bulletin*, 62(2), 143-150.
- (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81(1), 12-34.
- TOBLER, I. y BORBÉLY, A. A. (1990). The effect of 3-h and 6-h sleep deprivation on sleep and EEG spectra of the rat. *Behavioural brain research*, 36(1), 73-78.
- TSUJINO, N., y SAKURAI, T. (2009). Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacological reviews*, 61(2), 162-176.
- TURNBULL, O. H., y SOLMS, M. (2007). Awareness, desire, and false beliefs: Freud in the light of modern neuropsychology. *Cortex*, 43(8), 1083-1090.
- VOGEL, G. W. (1983). Evidence for REM sleep deprivation as the mechanism of action of antidepressant drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 7(2), 343-349.
- VON ECONOMO, C. (1930). Sleep as a problem of localization. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 71(3), 249-259.
- WATSON, P. (2002). *Historia intelectual del siglo xx*. Crítica, Barcelona. (Obra original publicada en 2000).
- WEHR, T. A. (1992). In short photoperiods, human sleep is biphasic. *Journal of sleep research*, 1(2), 103-107.
- WEINHOLD, S. L., GÖDER, R., y BAIER, P. C. (2015). Pathway and Effect of Intranasal Orexin. In *Orexin and Sleep* (pp. 339-351). Sakurai, Pandi-Perumal y Monti (eds). Springer International Publishing.
- WILSON, S., y ARGYROPOULOS, S. (2005). Antidepressants and sleep. *Drugs*, 65(7), 927-947.
- WORTHMAN, C. M., y MELBY, M. K. (2002). Toward a comparative developmental ecology of human sleep. En: Carskadon, M. A. (Ed.). *Adolescent sleep patterns: Biological, social, and psychological influences*. Cambridge University Press.
- WU, J. C., y BUNNEY, W. E. (1990). The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J psychiatry*, 147(1), 14-21.
- XIE, L., KANG, H., XU, Q., CHEN, M. J., LIAO, Y., THIYAGARAJAN, M., ... & NEDERGAARD, M. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 342 (6156), 373-377.
- YETISH, G., KAPLAN, H., GURVEN, M., WOOD, B., PONTZER, H., MANGER, P. R., WILSON, C., MCGREGOR, R. y SIEGEL, J. M. (2015). Natural Sleep and Its Seasonal Variations in Three Pre-industrial Societies. *Current Biology*, 25, 1-7.
- YOSHIDA, K., MCCORMACK, S., ESPAÑA, R. A., CROCKER, A., y SCAMMELL, T. E. (2006). Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *Journal of Comparative Neurology*, 494(5), 845-861.
- ZHANG, F., WANG, L. P., BRAUNER, M., LIEWALD, J. F., KAY, K., WATZKE, N., ... y DEISSEROTH, K. (2007). Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. *Nature*, 446(7136), 633-639.
- ZIMMERMAN, J. E., NAIDOO, N., RAIZEN, D. M., y PACK, A. I. (2008). Conservation of sleep: insights from non-mammalian model systems. *Trends in neurosciences*, 31(7), 371-376.

Referencia de este capítulo:

CLARO, F. (2016). Dormir y soñar. Paloma Collado (coord.)
Psicología Fisiológica; UNED: Madrid

Capítulo 3

Conductas reproductoras

Antonio Guillamón

ÍNDICE

1. DIMORFISMO SEXUAL.....	3
1.1 Qué es el dimorfismo sexual.....	3
1.2 Observación y medida de las conductas reproductoras en el laboratorio.....	3
1.2.1 Conducta sexual.....	3
1.2.2 Conducta parental.....	5
2. DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO SEXUAL DIMORFO DEL SISTEMA REPRODUCTOR.....	7
2.1 La diferenciación del testículo y el ovario.....	8
2.2 Diferenciación de los órganos sexuales internos.....	12
2.3. Diferenciación de los genitales externos.....	14
3. DIMORFISMO SEXUAL EN EL CEREBRO.....	15
3.1 Mecanismos evolutivos, genéticos y epigenéticos del dimorfismo sexual y la conducta sexual.....	15
3.2 Características del dimorfismo sexual en el cerebro.....	18
3.2. Control hormonal del dimorfismo sexual en el cerebro.....	22
3.3 Dimorfismo sexual en el cerebro humano.....	27
4. TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL DEL SISTEMA REPRODUCTOR Y SU REPERCUSIÓN EN EL CEREBRO Y LA CONDUCTA SEXUAL.....	28
4.1 Clasificación de los Trastornos del Desarrollo Sexual.....	28
4.2 Trastornos cromosómicos.....	28
4.2.1 Mujeres X0 (Síndrome de Turner) (ST).....	28
4.2.2 Hombres XXY (Síndrome de Klinefelter) (SK).....	30
4.3 Trastornos relacionados con los receptores o el metabolismo de los andrógenos en hombres XY y mujeres XX.....	30
4.3.1 Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA).....	30
4.3.2. Síndrome de hiperplasia adrenal congénita (HAC).....	31
4.4 Disruptores endocrinos.....	32

4.5 Qué nos enseñan los trastornos del desarrollo sexual.....	33
5. PUBERTAD Y DESARROLLO SEXUAL.....	34
5.1 Caracterización e inicio de la pubertad.....	34
5.2 Control genético y endocrino del desarrollo en la pubertad.....	35
5.3 Cambios cerebrales durante la adolescencia.....	37
6. CONTROL NEUROHORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA HEMBRA.....	39
6.1 La hembra muestra el reflejo de lordosis poco después de nacer.....	39
6.2 Control hormonal de la conducta sexual de la hembra.....	39
6.2.1 Activación hormonal de la conducta sexual de la hembra.....	39
6.2.2 Función organizadora de las hormonas durante la gestación y la época perinatal.....	44
6.3 Control neural de la conducta sexual de la hembra.....	46
6.3.1 Control neural de la lordosis en la rata.....	46
7. CONTROL NEUROHORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DEL MACHO.....	51
7. 1 Mecanismos básicos de la erección y la eyaculación.....	51
7.2 Control hormonal de la conducta sexual del macho.....	53
7.3 Control neural de la conducta sexual del macho.....	55
7.4 El periodo refractario posteyaculación del macho.....	57
8. LA ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE LA EXCITACIÓN SEXUAL Y EL ORGASMO.....	59
8.1 La activación sexual en el hombre y la mujer.....	59
8.1.1 La activación sexual en el hombre.....	59
8.1.2 La activación sexual en la mujer.....	61
8.2 Regiones cerebrales relacionadas con el orgasmo.....	62
9. IDENTIDAD DE GÉNERO Y ORIENTACIÓN SEXUAL.....	64
9.1 Identidad de género.....	64
9.2 Orientación sexual.....	69

10. CONDUCTA PARENTAL.....	75
10.1. Control hormonal de la conducta maternal.....	75
10.1.1 Estudios en roedores.....	75
10.1.2 Estudios en primates y humanos.....	77
10.2 Mecanismos cerebrales de la conducta maternal.....	79
10.2.1 Información sensorial.....	79
10.2.2 Mecanismos cerebrales.....	80
10.3 Conducta paternal.....	82
BIBLIOGRAFÍA.....	83

La reproducción es necesaria para el mantenimiento de la especie. Para ello se requiere una constelación de conductas con dos fines consecutivos: el apareamiento de macho y hembra y, posteriormente, el cuidado de las crías tras la preñez y el parto. El primer grupo de conductas se engloba bajo el epígrafe de conducta sexual y las segundas son las que se denominan parentales. Tanto unas como otras son conductas complejas que requieren desde respuestas reflejas simples a un fino ajuste de los estados motivacionales y emocionales que, en los mamíferos, están controlados por los biorritmos hormonales. La experiencia sexual y parental hace que también el aprendizaje intervenga en el moldeamiento individual de estas conductas. Una característica esencial de las conductas reproductoras es que son dimorfas. De hecho, el sexo es el mayor factor morfo-métrico discriminante en biología.

1. DIMORFISMO SEXUAL

1.1. Qué es el dimorfismo sexual

Dimorfo significa que existen dos formas que se diferencian en algún parámetro cuantificable. A las diferencias morfológicas, fisiológicas y conductuales que se observan entre machos y hembras se las denomina dimorfismo sexual porque se asocian al sexo. Estas diferencias son por lo general cuantitativas. Los machos y las hembras de prácticamente todas las especies que se reproducen sexualmente presentan diferencias en todos los sistemas morfológicos y fisiológicos y, también, en la conducta.

El dimorfismo sexual, tal y como señaló Darwin en *The Descent of Man*, se debe a la *selección sexual*. Según Darwin, la selección sexual tiene como consecuencia el éxito de ciertos individuos sobre otros del mismo sexo en relación con la reproducción. La selección sexual contempla dos posibilidades, por un lado los machos luchan entre sí para apartar, o matar, rivales y tener acceso a un grupo de hembras o a una hembra en concreto. En este proceso de selección intrasexual las hembras permanecen pasivas. Por otro lado, las hembras seleccionan a los mejores machos. La presión de estos dos procesos conductuales produce la divergencia morfológica, fisiológica y conductual de machos y hembras. De hecho, además de otras características, se seleccionan conductas propias de machos y hembras.

Más recientemente, se ha visto que también hay una competencia, selección intrasexual, entre las hembras por los mejores espacios para la reproducción y la elección de machos. Es decir, las hembras compiten entre ellas, y también opera una selección intrasexual.

Como es difícil distinguir la presión que ejercen las fuerzas ecológicas, sociales y la selección sexual, en la actualidad muchos investigadores consideran que la selección sexual es una sub-categoría de la selección natural más que un proceso alternativo o diferente. Así, por este mecanismo evolutivo, a lo largo de generaciones, se seleccionaron los caracteres sexuales secundarios y las estructuras cerebrales relacionadas con el control de las conductas reproductoras.

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

La Psicología Fisiológica, históricamente, se ha aproximado a los mecanismos cerebrales y neuroendocrinos que controlan las conductas reproductoras a través de modelos experimentales con roedores y primates. Por este motivo, es importante conocer qué conductas sexuales y parentales se pueden observar y medir en el laboratorio. La especie que se ha utilizado con mayor frecuencia para el estudio de las conductas reproductoras es la rata.

1.2.1. Conducta sexual

El objeto de la conducta sexual es transmitir el ADN. La conducta sexual de machos y hembras se compone de una serie de movimientos que siguen un patrón ordenado dentro de cada especie. La conducta sexual es motivada, requiere la integración de estímulos externos con estados internos neuroendocrinos específicos. Se estructuran en un impulso (deseo, libido en humanos) por

conseguir aparearse que se acompaña de refuerzo positivo (obtención de placer) durante la cópula. Sin la activación de ese estado de motivación sexual no suele haber

apareamiento, al menos en las especies de mamíferos no humanos. Bajo el concepto de conducta sexual en realidad nos referimos a una cadena de conductas que cul-

CUADRO 1. Modelos animales en el estudio de la conducta sexual.

Con el fin de alcanzar explicaciones de la conducta sexual en nuestra especie, la estrategia de investigación seguida por la Psicología Fisiológica durante el siglo pasado consistió en la utilización de modelos animales para estudiar los mecanismos cerebrales y endocrinos reguladores. Esto suscita una primera pregunta, ¿qué especie o especies de mamíferos muestra una conducta sexual más parecida a la humana? Los patrones de apareamiento de los machos de diferentes especies varía a lo largo de algunas dimensiones objetivables, la conducta típica de la hembra es la receptividad al macho. En el último tercio del siglo pasado Donald A. Dewsbury, de la Universidad de Florida, desarrolló una taxonomía que sigue cuatro criterios dicotómicos de la conducta copuladora que permiten su clasificación. Los criterios son los siguientes:

1. *Traba*: en algunas especies (por ejemplo los perros) se produce un cierre mecánico que fija el pene en la vagina durante la cópula y que hace que el macho y la hembra no se separan mientras dura la eyaculación. Puede durar un cuarto de hora o más según la especie.
2. *Movimientos intravaginales del pene (empujones)*: mientras que algunas especies sólo realizan un único movimiento del pene en el interior de la vagina después de cada penetración (por ejemplo las ratas) otras realizan movimientos repetitivos del pene en el interior de la vagina (la mayoría de los primates).
3. *Penetraciones múltiples*: mientras que algunas especies nunca eyaculan en la primera penetración (por ejemplo ratas) otras son capaces de eyacular tras la primera penetración (y los movimientos del pene en la vagina).
4. *Eyaculaciones múltiples*: algunas especies eyaculan varias veces durante un episodio copulatorio pero otras cesan de copular tras la primera eyaculación.

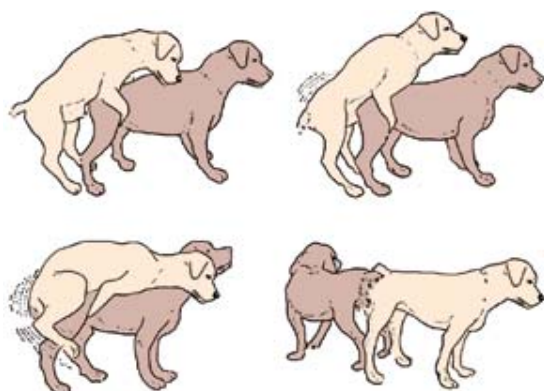
La taxonomía de Dewsbury da lugar a 16 patrones copulatorios, veamos algunos patrones de especies muy conocidas.

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

El examen de la tabla conduce a varias consideraciones. En primer lugar, hay especies que pertenecen a órdenes muy separados como es el caso de los conejos (*Lagomorfa*) y los gatos (*Felinos*) que tienen un mismo patrón para copular. En segundo lugar, el modelo animal que sería más útil en el laboratorio para avanzar hipótesis sobre la conducta sexual de

la especie humana es el del macaco rhesus. Sin embargo, la mayoría de los experimentos se realizan con ratas y ratones, ¿por qué? Principalmente por el coste económico. El macaco se estudia en colonias y en relación con el establecimiento de jerarquías y dominio territorial y, en ocasiones, se suelen incluir estudios endocrinológicos. La rata se utiliza para estudios de endocrinología conductual y, también, en diseños para averiguar los mecanismos del sistema nervioso central que controlan la conducta de apareamiento. Por último, cualquiera que sea el diseño experimental es preciso determinar con exactitud las conductas que se miden y establecer su frecuencia y duración.

En la imagen se muestra la secuencia de la cópula en perros que concluye con la traba.



minan en la cópula. Desde Beach (1976), estas conductas se clasifican en apetitivas y consumatorias. Las conductas apetitivas o preparatorias muestran la motivación sexual y se manifiestan por la aproximación física al posible compañero sexual o los incentivos relacionados. Las conductas apetitivas son flexibles y pueden ser moldeadas por unos mecanismos de condicionamiento clásico o instrumental. La flexibilidad permite el desarrollo de diversas estrategias para alcanzar la cópula. Por su parte, las conductas consumatorias, o de ejecución de la cópula, se observan cuando el animal está en contacto directo con el incentivo. Estas conductas son estereotipadas y en su mayoría reflejan y expresan la forma de copular de cada especie. Esta clasificación también es aplicable a la especie humana. El deseo y la experiencia subjetiva de activación sexual encajarían dentro de las conductas apetitivas. Por su parte, las diversas formas más o menos estereotipadas de copular estarían dentro de las conductas consumatorias, (cuadro 1).

En los mamíferos, las hembras presentan receptividad sexual de forma cíclica. Las ratas hembra entran en celo (estro) y son receptivas a la cópula con el macho cada cuatro o cinco días. Las hembras de la mayoría de las especies de mamíferos presentan ciclos estrales. Sólo unas pocas especies de primates y la hembra humana presentan ciclos largos, de un mes lunar, o ciclos menstruales. Se llaman así por el sangrado de la mucosa uterina si no hay fertilización. En estas especies las hembras suelen ser más receptivas a los machos alrededor de la ovulación.

La hembra receptiva manifiesta conductas apetitivas que se pueden clasificar en pasivas o activas. Las conductas apetitivas pasivas se refieren a la capacidad de la hembra de atraer al macho o el valor sexual que tiene para el macho, generalmente son feromonas u olores de la hembra los que alertan sexualmente al macho. A continuación, la hembra emite conductas activas o proceptivas. Estas últimas se refieren a las iniciativas de la hembra para atraer al macho, en las ratas se observan saltos, carreras cortas y movimientos de las orejas. En los primates la búsqueda de proximidad (Dewsbury, 1979).

Por último, cuando el macho monta a la hembra, ésta responde con una conducta receptiva: la respuesta refleja de lordosis. La lordosis de la rata hembra es la respuesta necesaria y suficiente para que el macho consiga insertar el pene en la vagina y realizar una eyacuación intravaginal. La lordosis consiste en un arquea-

miento de la columna vertebral de la hembra en celo inducido por el macho al montarla y apretar con las patas los flancos. Este reflejo, eleva la región ano-genital de la hembra y facilita que el macho inserte el pene en la vagina (figura 1).

A diferencia de la rata hembra de laboratorio que sólo copula cuando está en celo (estro), los machos no estacionales siempre están dispuestos a copular. Las conductas que se observan son: persecución de la hembra, monta de la hembra, inserción del pene en la vagina (una o varias veces) y eyacuación. En todas las conductas sexuales del macho y la hembra se puede medir su frecuencia y duración (cuadro 2).

1.2.2. Conducta parental

El objeto de las conductas parentales es la supervivencia y desarrollo de las crías, lo que facilita la continuidad del ADN transmitido. Las conductas parentales son motivadas y en la inmensa mayoría de las especies de mamíferos la hembra es la que realiza estas conductas.

En el laboratorio la especie más estudiada es también la rata. Desde la preñez hasta después del parto y el destete, la hembra desarrolla un etograma de conductas que se pueden medir fácilmente.

En la fase final de la preñez la hembra construye el nido para acoger a las crías después del parto. Para esto emplea el material que el investigador pone a su disposición en la caja que, generalmente, es viruta, serrín o trozos de papel. Conforme se aproxima el parto la hembra permanece más tiempo en el nido o sus alrededores. La calidad del nido se puede medir y se determina por su forma y profundidad.



Figura 1. Apareamiento en la rata. El macho monta a la hembra y presiona los flancos y la hembra responde con el reflejo de lordosis que se detecta por el arqueamiento de la espalda de la hembra. Cortesía del Dr. Francisco Claro.

CUADRO 2. La naturaleza del refuerzo sexual.

Cada una del conjunto de conductas sexuales que despliegan los machos y las hembras en el apareamiento se puede utilizar para reforzar una variedad de respuestas operantes o instrumentales (correr por un pasillo, cruzar una barrera eléctrica, presionar una palanca, etc.) o de condicionamiento clásico (activación sexual condicionada, cambios neuroendocrinos condicionados).

El sexo, utilizado como refuerzo, sigue las leyes generales del aprendizaje y se comporta igual que otros reforzadores naturales como son el agua y la comida (Crawford y col., 1993). Sin embargo, se diferencia de ellos porque estos últimos son necesarios para mantener el equilibrio homeostático del organismo mientras que el sexo no es necesario para la homeostasis.

Qué estímulos refuerzan una conducta sexual (incrementar la probabilidad de que ocurra) difiere en función del sexo, la especie y la organización social con respecto a la reproducción. El factor motivacional más importante de la conducta sexual es el estado hormonal del sujeto en un momento dado. Como quiera que estos estados endocrinos experimentan biorritmos diarios, semanales, mensuales o estacionales dependiendo de la especie, el estado motivacional sexual de los sujetos varía con estos ritmos. En consecuencia, el carácter reforzante del sexo para conductas instrumentales también se modifica con estos ritmos.

La exposición a un sujeto del sexo opuesto sin llegar a la cópula puede constituir un refuerzo sexual. Por tanto, se puede inferir que toda la secuencia de conductas sexuales que culminan con la eyaculación tiene carácter reforzante. Sin embargo, en esta secuencia de conductas de atracción y proceptivas, y de apareamiento, la cópula con eyaculación constituye el mayor refuerzo tanto para el macho como para la hembra.

El hecho de que la conducta sexual refuerza la conexión estímulo sexual-respuesta sexual sirve para diseñar experimentos que permiten medir la intensidad de la motivación sexual y la elección de pareja para la cópula.

Diseños para medir la atracción y la motivación sexual

Conducta operante: se utiliza para medir la atracción. Un macho aprende a presionar una palanca para tener acceso a una hembra en estro, o lo aprende la hembra para acceder al macho.

Adquisición de conducta en un pasillo recto: el macho o la hembra tienen que recorrer un pasillo para llegar a una meta donde se encuentra un animal sexualmente activo del otro sexo. Se mide la velocidad utilizada en recorrer el pasillo a lo largo de los ensayos, y de ahí se infiere la motivación.

Superación de barreras electrificadas: al pasillo anterior se le puede poner un suelo electrificado, se sube paulatinamente la intensidad de la corriente (mA) para averiguar cuánto dolor está dispuesto a soportar el animal con tal de alcanzar la meta y copular.

Laberintos en T y en Y: se utilizan para estudiar la selección de pareja (entre un animal intacto y otro castrado) o las preferencias sexuales (entre un animal sin experiencia y otro con experiencia).

Motivación de incentivo: Se infiere cuando en los diseños anteriores no se permite al animal que consume la cópula.

Condicionamiento de lugar: se utiliza para estudiar el valor del refuerzo sexual. Generalmente se emplean dos cajas contiguas que difieren en textura, color y olor. Se hace copular a los animales en una de ellas y luego se observa qué caja prefieren.

En los diseños experimentales para estudiar la importancia de la motivación o la experiencia, las medidas antes comentadas suelen ser la variable dependiente. La variable independiente generalmente consiste en manipular el cerebro (estimulación, lesión) o el estado endocrino del animal.

Si a una hembra en estro se le da la posibilidad de elegir entre un macho castrado y otro intacto, pasa más tiempo junto al intacto. En este aparato, modificado a partir del desarrollado por el Dr. Raúl Paredes, la hembra se coloca en el centro de la jaula y puede olfatear sin tocar a los machos a través de unas rejillas. El aparato permite medir el tiempo que la hembra dedica a cada macho.

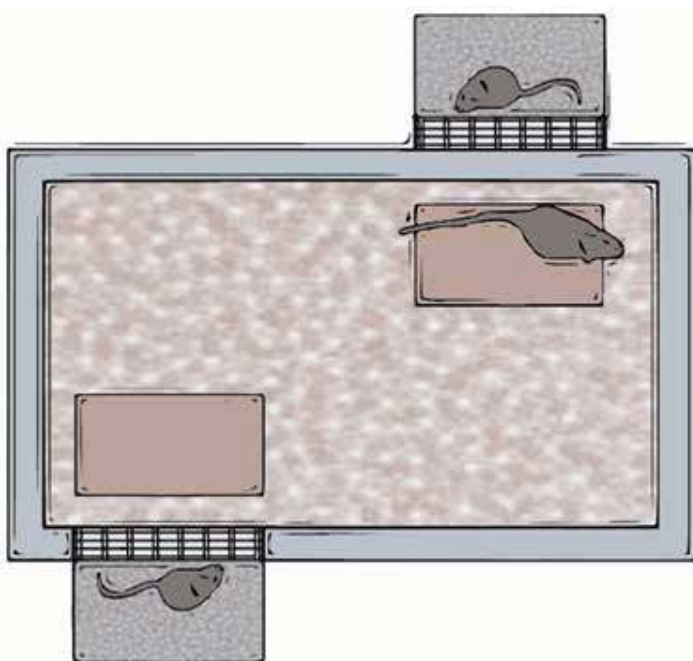




Figura 2. Conducta maternal de la rata hembra. A y B: recogida de las crías que se salen del nido; C: amamantamiento de las crías; D: limpieza y estimulación de la región ano-genital de las crías. Cortesía de la Dra. Rodríguez del Cerro.

Una vez expulsadas las crías en el parto, lo que primero ocurre es la placentofagia. La hembra ingiere la placenta y, posteriormente, limpia a las crías con la boca y estimula la región ano-genital de las crías con la lengua ingiriendo la orina de éstas. La limpieza y estimulación de las crías se realiza durante varios días. Cuando las crías se mueven fuera del nido la hembra las recoge. En todas estas conductas se puede medir su ocurrencia, frecuencia y duración (figura 2).

La conducta maternal también es dimorfa. En condiciones naturales, los machos nunca presentan conducta parental, e incluso pueden devorar a las crías (infanticidio). Tampoco presentan conducta maternal las hembras vírgenes.

Como hemos visto, el macho y la hembra se diferencian en el tipo de conductas sexuales y parentales que despliegan para la reproducción. Por tanto, las conductas reproductoras son dimorfas y los mecanismos cerebrales y endocrinos que gobiernan el inicio y el cese de las conductas reproductoras se comprenden mejor si éstas se abordan desde el desarrollo del dimorfismo sexual del sistema nervioso y la conducta.

En las ratas, las conductas maternales pueden ser provocadas en machos y en hembras nulíparas (vírgenes). La hembra virgen necesita ser expuesta durante varios días a sesiones con crías recién nacidas, con esta estrategia se consigue que muestre todas las conductas descritas anteriormente en las ratas gestantes y las postparto. A este proceso de provocar la conducta

maternal en machos y hembras nulíparas se le denomina inducción. La inducción de conducta maternal en machos necesita de más tiempo de exposición a las crías recién nacidas y, a veces, no se puede evitar el infanticidio (Del Cerro, 1998).

RESUMEN INTERMEDIO

Las conductas reproductoras se caracterizan por ser sexualmente dimorfas y motivadas. La ejecución de las mismas tiene un componente importante propio de cada especie que se debe tener en cuenta cuando se eligen determinadas especies para el estudio del control neuroendocrino de las mismas. Cuando se estudian las conductas sexual y parental se observan diferencias entre los machos y las hembras. Estas diferencias son por lo general cuantitativas. El control cerebral de las conductas reproductoras se comprende mejor desde la perspectiva del dimorfismo sexual.

Dimorfismo sexual: Las diferencias morfológicas, fisiológicas y conductuales que se observan entre machos y hembras. Por lo general las diferencias son cuantitativas.

Lordosis: El arqueamiento de la columna vertebral de la hembra en estro inducido por el macho al montarla y apretarle con las patas los flancos.

Etograma maternal: Catálogo de todas las conductas que desarrolla la hembra desde el inicio de la preñez hasta el destete de las crías.

Nulípara: Que nunca ha parido.

2. DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO SEXUAL DIMORFO DEL SISTEMA REPRODUCTOR

En los mamíferos la determinación del sexo es genética y la establece los cromosomas específicos que se heredan de los padres en la fertilización (mujer: 46, XX; hombre: 46, XY). Por tanto, la dotación cromosómica sexual es dimorfa (XX o XY). El proceso de diferenciación sexual tiene un principio básico: la presencia del cromosoma Y es esencial para dirigir la diferenciación de las gónadas indiferenciadas y bipotenciales hacia testículo y, a partir del funcionamiento de éste mediante la producción de andrógenos, la masculinización del sistema reproductor interno, los genitales externos y todos los tejidos incluido el Sistema Nervioso. En ausencia de cromosoma Y la gónada indiferenciada se diferencia a ovario y se produce la feminización corporal. Si se considera el proceso globalmente, éste consiste en

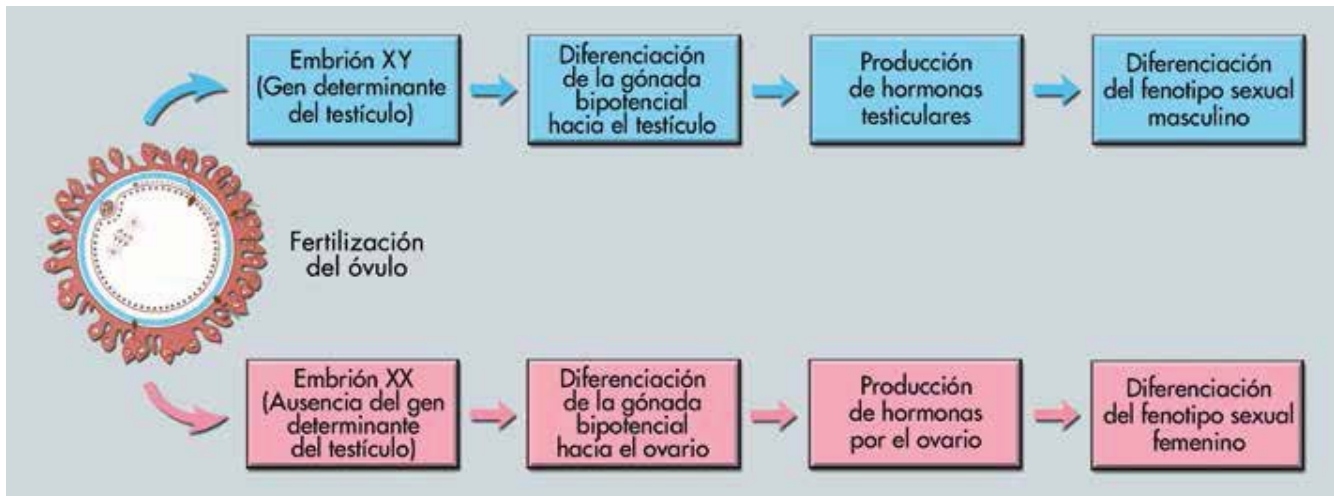


Figura 3. Proceso de diferenciación sexual de la hembra y el macho desde la fertilización. La presencia (macho) o ausencia (hembra) del gen *SRY/Sry* determina el proceso que culmina en un fenotipo morfológico, fisiológico y conductual masculino o femenino.

diferenciar órganos embrionarios indiferenciados y potencialmente bisexuales en la dirección fenotípica de macho o de hembra (figura 3).

Para comprender el proceso de diferenciación también es necesario conocer la función del cromosoma X. En este cromosoma se encuentra el gen para la producción de los receptores de andrógenos que van a dirigir la diferenciación hacia macho. La hembra contiene dos cromosomas X, uno procedente del padre y el otro de la madre. Como quiera que se precise una compensación de dosis que equilibre los niveles de expresión génica entre el cromosoma X y los autosomas y para conseguir una expresión génica similar entre los sexos, existen mecanismos regulatorios para inhibir en las hembras por completo, o en parte, el segundo cromosoma X. Entonces, ¿se inhibe en la hembra el cromosoma X procedente del padre o de la madre? Por lo que se sabe la inhibición ocurre al azar entre estos dos cromosomas X. Por tanto, las hembras presentan mosaicismo con respecto al cromosoma X, en unas células el cromosoma X activo es el procedente de la madre y en otras el procedente del padre. El mosaicismo del cromosoma X en la hembra es otro aspecto dimorfo que las diferencia de los machos y que tiene consecuencia como se estudiará más adelante.

2.1. La diferenciación del testículo y el ovario

La determinación del sexo se debe a la diferenciación de la gónada indiferenciada del embrión en testículo u ovario. Un único gen, el gen determinante

del testículo (*SRY/Sry*)¹ identificado en el cromosoma Y dispara este proceso (figura 3). El cromosoma Y es el más pequeño del genoma humano y sólo contiene un 2-3% del total del genoma (figura 4).

Los primeros indicios de que el cromosoma Y regula la determinación del testículo proceden de la observación de que individuos XY y XXY (síndrome de Klinefelter) desarrollan testículos mientras que individuos XX y X0 (síndrome de Turner) desarrollan ovarios. Posteriormente, se comprobó que ratones XX con una porción del cromosoma Y adherida al cromosoma X presentaban un fenotipo masculino y, finalmente, Sinclair y cols (1990) identificaron un gen responsable de la determinación testicular en humanos que se denominó gen *SRY* (*Sex-Determining Region* del cromosoma Y). El gen *SRY* se sitúa en el brazo corto del cromosoma Y, y lo compone un único exón que codifica una proteína de 204 aminoácidos que regula la expresión génica. Por medio de este gen la gónada indiferenciada y bipotencial se diferencia hacia testículo.

Durante la embriogénesis el gen *SRY* inicia una cascada de acontecimientos moleculares que comienza por

¹ En el genoma humano los símbolos de los genes se escriben en cursiva y mayúsculas, mientras que los de las proteínas se escriben en redonda y mayúsculas: *NLGN1* corresponde al gen de la neuroligina 1, mientras que esta última, como proteína, se escribe en redonda *NLGN1*. En otras especies los genes se escriben en cursiva y solo con la primera letra en mayúscula, mientras que las proteínas van en redonda y todo en mayúsculas. Para la neuroligina 1 en la rata *Nlgn1* y *NLGN1* respectivamente.

estimular la expresión del gen SOX9. Este gen es clave para que las células de soporte de la gónada indiferenciada se diferencien en células de Sertoli que, a su vez, dirigen la formación del testículo. Si esto no ocurriera, las células de soporte se diferenciarían en células granulosa propias del ovario (Sekido y Lovel-Badge, 2013).

El proceso de la formación del testículo se conoce en casi todos sus pasos (Kashimada y Koopman, 2010). En las figuras 5 y 6 se describe como ocurre en el ratón. En el embrión de diez días se observan a los dos lados de la línea media del tronco unas estructuras que se denominan crestas o pliegues genitales. Estas crestas son idénticas morfológica y fisiológicamente en machos y hembras y contienen las células precursoras de las células de Sertoli. Estas células, una vez diferenciadas, se sitúan en los túbulos seminíferos y facilitarán soporte estructural y metabólico a la formación de espermatozoides. Además, las células de Sertoli estimularán: a) la diferenciación de las células de Leydig, que son las productoras de andrógenos, especialmente la testosterona, que masculinizará el resto del cuerpo; b) la formación de los túbulos seminíferos y c) la formación de la red vascular específica del testículo.

En el ratón, la expresión del gen *Sry* se produce entre los días 10.5 y 12 del desarrollo embrionario. La actividad SRY regula al alza el gen *Sox9* y otros genes de las células precursoras que producirán la diferenciación de las células de Sertoli. Como se puede observar en la figura 5, la expresión del gen *Sry* se produce durante unas pocas horas. Esto quiere decir que la determinación del testículo tiene lugar durante una ventana de tiempo fuera de la cual no es posible que el gen ejerza su función. A estas ventanas que ocurren con frecuencia durante el desarrollo de muchos órganos, y también el cerebro, se las denomina periodos críticos o de máxima susceptibilidad. Otra función muy importante de las células de Sertoli es frenar la vía de la diferenciación de la gónada indiferenciada hacia ovario (Kashimada y Koopman, 2010).

El ovario tiene dos funciones principales, la producción de hormonas esteroideas sexuales (estrógenos) y la generación de oocitos maduros. Todavía no se conocen con precisión los mecanismos genéticos de la diferenciación sexual del ovario en la hembra como los que se han descrito del testículo. Inicialmente se pensó que el ovario se diferenciaba de forma pasiva. La ausencia del gen *Sry* conduciría a la formación «espontánea» o por defecto del ovario. Esta explicación presenta una parsimonia muy atractiva, pues explicaría con un solo meca-

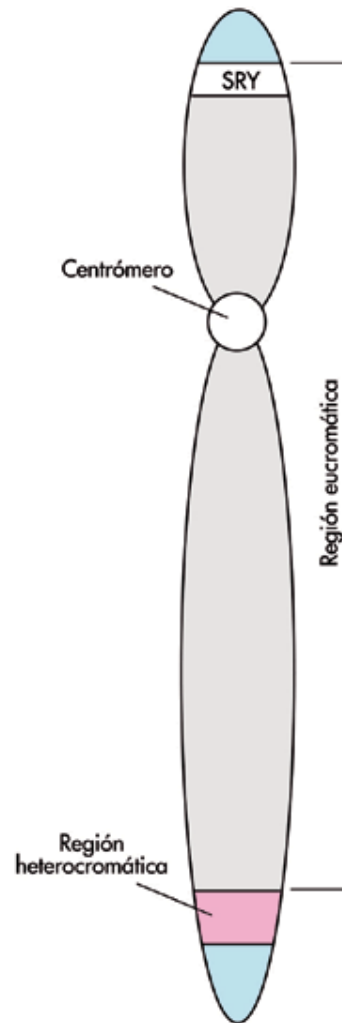


Figura 4. Representación esquemática del cromosoma Y. En el cromosoma Y se distinguen varias partes: dos brazos, uno corto y otro largo, separados por el centrómero. El gen *Sry* está situado cerca de la región distal del brazo corto.

nismo la diferenciación sexual tanto del testículo como del ovario. La presencia o ausencia de un gen (*Sry*) sería capaz de explicar la determinación del sexo (Kashimada y Koopman, 2010).

En la hembra todavía no se ha encontrado un gen para el ovario con funciones similares al *Sry* del macho con respecto al testículo. No obstante, se acepta que, además de la ausencia del gen *Sry*, el ovario se diferencia activamente y se baraja la hipótesis de que la función diferenciadora del ovario depende de un grupo de genes. Esta idea se apoya en dos hechos. En primer lugar, la expresión genética de la gónada indiferenciada hacia el periodo crítico es sexualmente dimorfa. Además, los programas genéticos del desarrollo sexual del macho y la hembra están estrechamente relacionados y se inhiben mutuamente en algunos puntos para permitir la diferenciación de un sexo o el otro (figura 6).

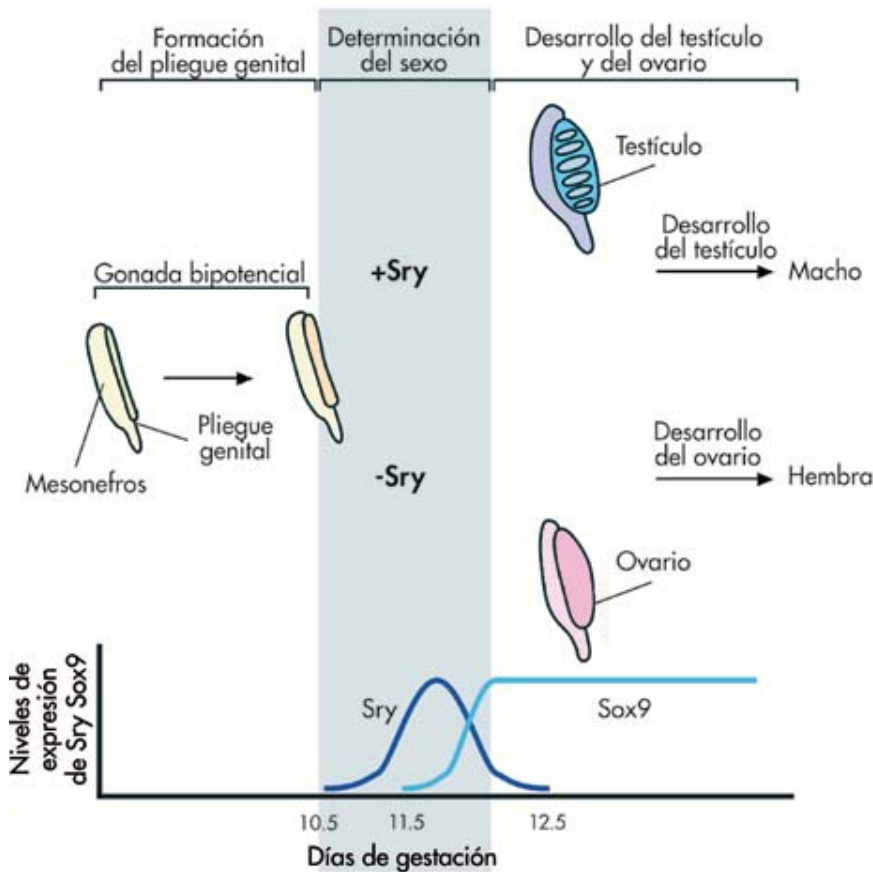


Figura 5. Pasos iniciales en el proceso de formación del testículo y el ovario en el ratón. Entre los días 10.5 y 12 de gestación se produce la expresión del gen Sry que, a su vez, induce la expresión del gen Sox9 y toda la cadena de expresión genética que conduce a la diferenciación sexual del sistema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

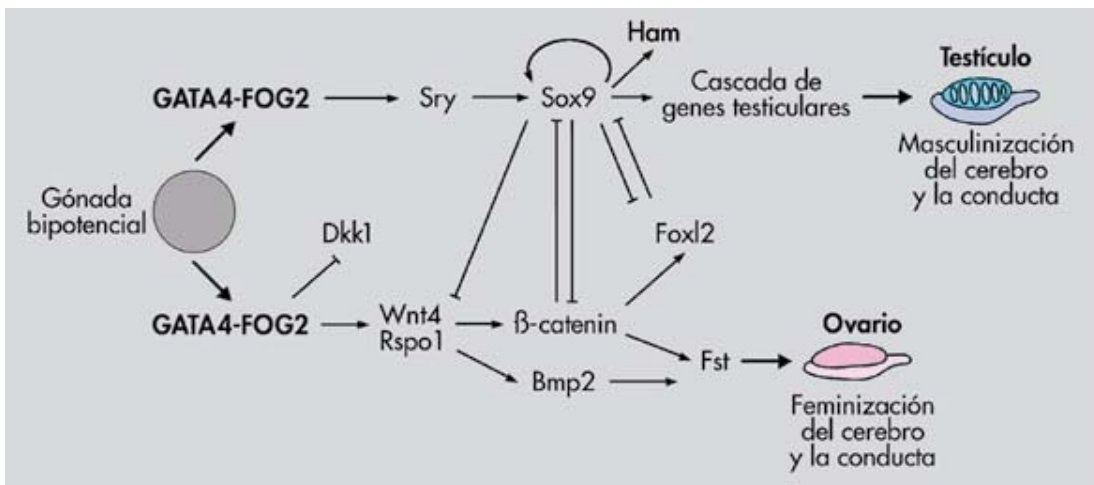


Figura 6. Cascada de mecanismos genéticos de activación y represión genética dimorfos que interviene para la formación del testículo y el ovario. →: activación de un gen; ⊥: represión de un gen; Ham: hormona antimulleriana. El sistema de interacción genética que dura toda la vida hace que a la vez que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

En la hembra, la ausencia del gen *Sry* induce el inicio de una cascada de genes activadores y represores (Tevosian, 2013). En la figura 6 se representa todo el proceso. En primer lugar se produce la activación de la expresión del gen *Wnt4* y la represión del gen *Dkk1* que codifica una proteína inhibidora del gen *Wnt4*. El gen *Wnt4* activa la vía del gen de la β -catenina en las células somáticas del ovario. Este último gen activa a su vez dos genes *Foxl2* y *Fst*. El primero inhibe al *Sox9* y, por tanto, que la gónada indiferenciada se transforme en testículo y, el segundo, facilita la diferenciación del ovario.

Si volvemos a la figura 6 se aprecia que, durante la formación del testículo y del ovario, al tiempo que se activan unas cadenas de genes activadores se activan genes represores que impiden que se forme el ovario en individuos XY o el testículo en individuos XX. El gen

Sox9 inhibe los genes *Wnt4*, β -catenina y *Foxl2* para la formación del ovario mientras que todos estos genes inhiben al gen *Sox9*. Esta función inhibidora se prolonga a lo largo de la vida, es decir que la identidad del testículo y el ovario se debe a una represión permanente de la expresión del otro a través de todos estos genes represores. Por ejemplo, la delección del gen *Foxl2* en los folículos del ovario adulto conduce a una regulación al alza del gen *Sox9* y a la transdiferenciación de las células granulosas del ovario en células de Sertoli y a la aparición de una estructura testicular y funcional propia de testículo en el ovario. También las células del testículo se pueden reprogramar en la edad adulta. La falta del gen *Dmrt1* en las células de Sertoli activa al gen *Foxl2* y las transforma en células de la granulosa del ovario (McClelland y col., 2012).

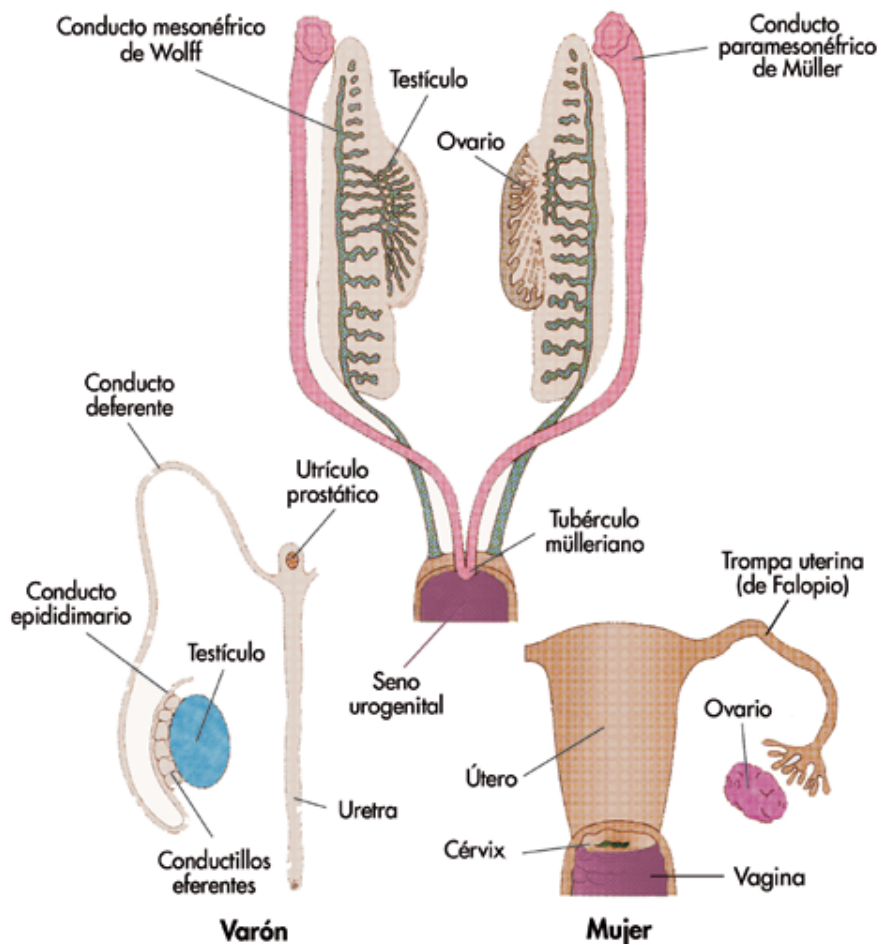


Figura 7. Esquema de los conductos mesonéfricos de Wolf y para mesonéfricos de Müller originarios de los conductos reproductores del macho y la hembra. Se aprecia que estos conductos son bipotenciales en el embrión.

La idea de que la gónada no sólo se diferencia hacia macho o hembra sino que mantiene la inhibición de la expresión de la gónada del otro sexo durante la vida adulta es un concepto que también es aplicable al cerebro y la conducta sexual como se verá más adelante. La diferenciación sexual a partir de una bipotencialidad inicial consiste en la diferenciación de un sexo a la par que se inhibe la expresión del otro sexo de forma permanente.

2.2. Diferenciación de los órganos sexuales internos

A continuación de la formación de la gónada masculina o femenina se diferencian los órganos sexuales internos. También estos órganos son potencialmente bisexuales en el embrión. Los órganos sexuales internos derivan de dos sistemas de conductos embrionarios: los conductos mesonéfricos de Wolf y los paramesonéfricos de Müller (figura 7). Antes de la diferenciación de la gónada, tanto los embriones XX como los XY tienen

ambos tipos de conductos que, en la especie humana, son ya patentes desde el día 25 de vida. En el varón, de los conductos de Wolf derivarán el epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales y el conducto eyaculador. Por su parte, en la mujer, el útero, las trompas de Falopio y la región superior de la vagina se forman a partir de los conductos de Müller (Carlson, 2014).

¿Cómo se consigue la diferenciación sexual masculina y femenina de los órganos sexuales internos? Jost, a mediados del siglo pasado, realizó una serie de experimentos castrando embriones macho de conejo antes de que el testículo empezase a secretar testosterona y observó que se producía una regresión de los conductos de Wolf mientras que a partir de los conductos de Müller se diferenciaban el útero y las trompas de Falopio. En consecuencia, la diferenciación de los órganos sexuales femeninos se produce más por la ausencia de testículos que por la acción de los ovarios. En ausencia de la testosterona producida por el testículo los conductos de Wolf sufren regresión en la hembra (revisado por Jost, 1972).

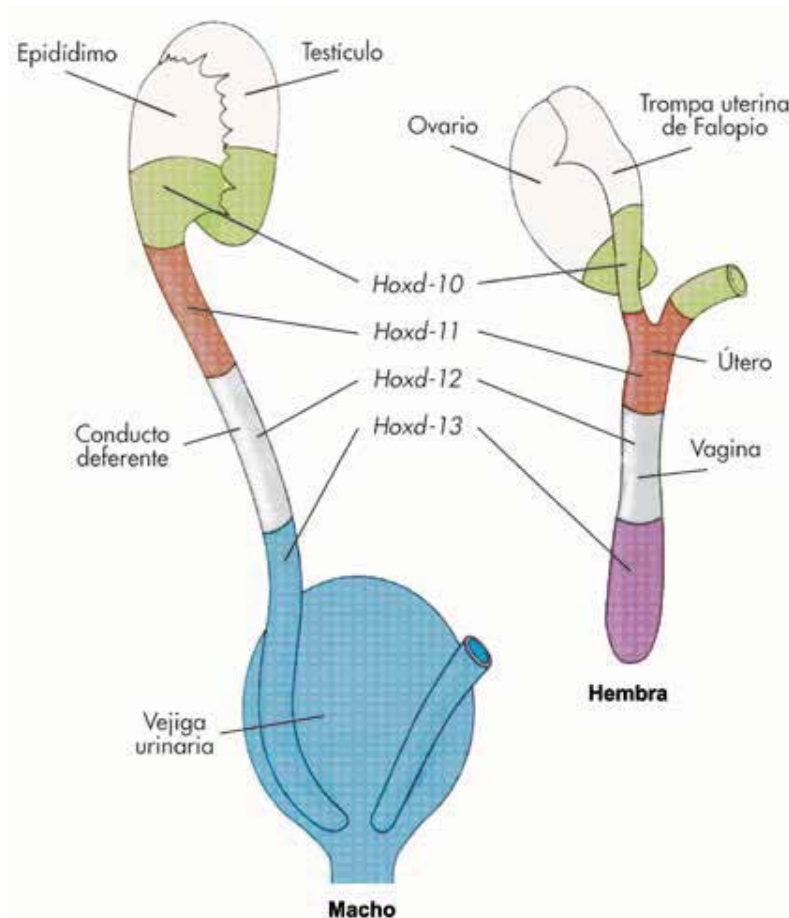


Figura 8. Genes que intervienen en la diferenciación del sistema reproductor interno. Una cadena de genes Hox participa en la diferenciación de los conductos internos en machos y en hembras, modificado a partir de Carlson, 2014.

Esto condujo a la idea de que la hembra se diferencia «espontáneamente». También se pensó que el ovario se diferenciaba «espontáneamente» de la gónada indiferenciada y bipotencial en ausencia del cromosoma Y o del gen *Sry* y vimos que también en la hembra, al igual que el macho, se pone en marcha una cadena de genes para formar el ovario. En los conductos de Müller el gen *Wnt-7* participa en el mantenimiento de la expresión de una secuencia de genes *Hox*, como también sucede en el aparato reproductor masculino (figura 8). La expresión de estos genes es importante para la formación del sistema reproductor interno femenino. Así, en ausencia del

gen *Hoxa-10* los dos tercios internos del útero se transforman en trompa de Falopio (Carlson, 2014).

En el macho, la masculinización de los órganos genitales internos durante el desarrollo embrionario depende de hormonas secretadas por el testículo. La testosterona secretada por las células de Leydig, a partir de la 8ª semana de gestación, induce la diferenciación de los conductos mesonéfricos de Wolf en epidídimo, vasos deferentes y vesículas seminales mientras que la hormona anti-Mülleriana (HAM), que es una glicoproteína producida por las células de Sertoli, induce la regresión de los conductos paramesonéfricos de Müller (figuras 7 y 8).

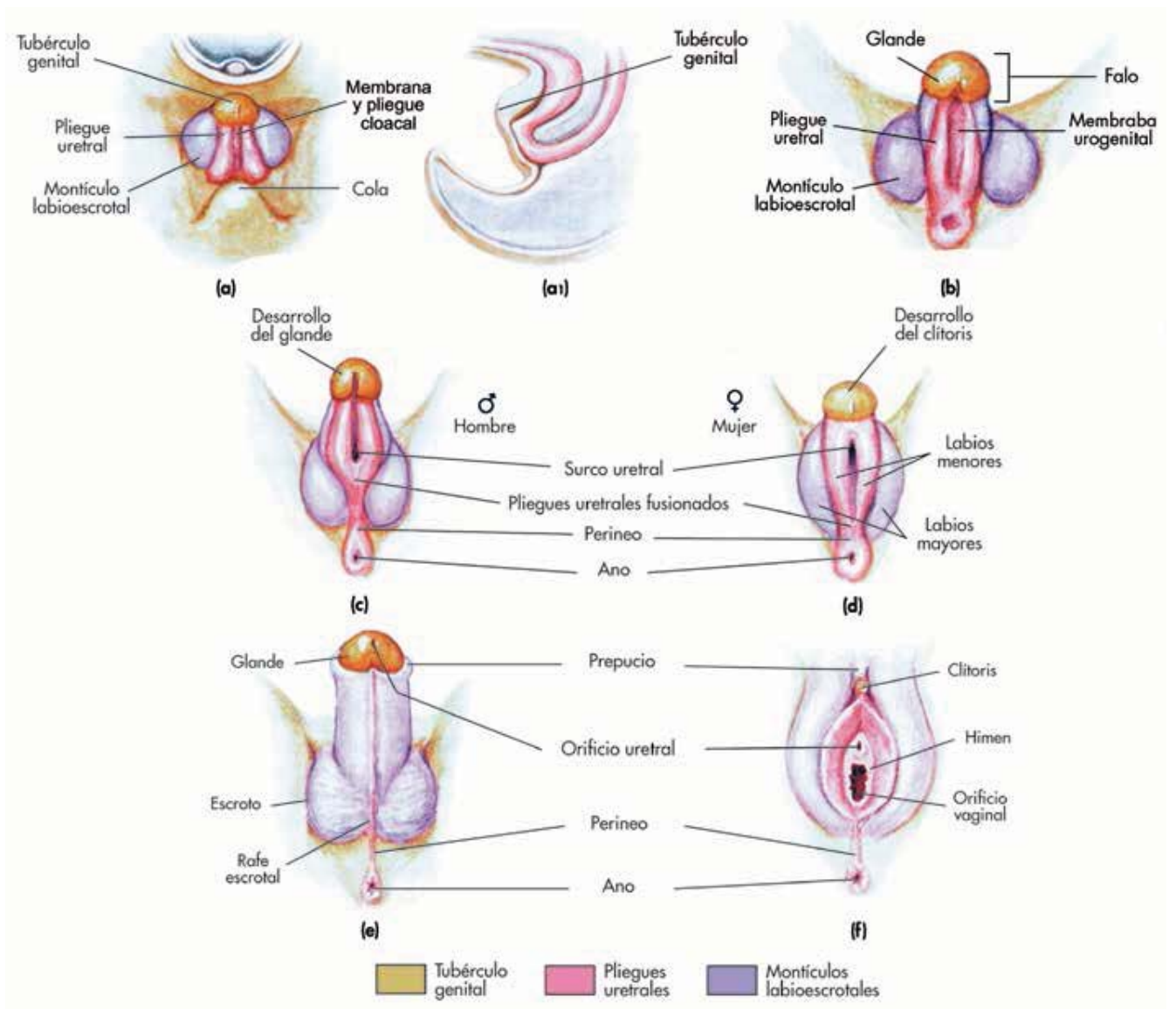


Figura 9. Diferenciación de los genitales externos del hombre y la mujer. Modificado de Sajjad (2010).

2.3. Diferenciación de los genitales externos

Los conductos de Wolf y Müller están relacionados desde el inicio con el seno urogenital y tejidos anexos. Los genitales externos del macho y la hembra también se diferencian a partir de un tejido embrionario bipotencial. Este tejido es similar en los dos sexos hacia la 9.^a semana y termina de diferenciarse por completo al final del primer trimestre de la gestación.

En el estadio indiferenciado, en el polo caudal externo del embrión se observan tres estructuras: el tubércu-

lo genital, un par de protuberancias (o montículos labio-escrotales) y el pliegue cloacal (figura 9). El estadio indiferenciado permanece hasta que la cloaca se divide en el seno urogenital y el ano (Sajjad, 2010).

La diferenciación de los genitales del macho se debe a la dihidrotestosterona (DHT) que se forma a partir de la testosterona producida por el testículo gracias a la enzima 5 α -reductasa. En el macho el tubérculo genital se alarga formando el pene y los pliegues urogenitales se cierran formando la uretra. El hombre muestra genitales externos claramente masculinizados

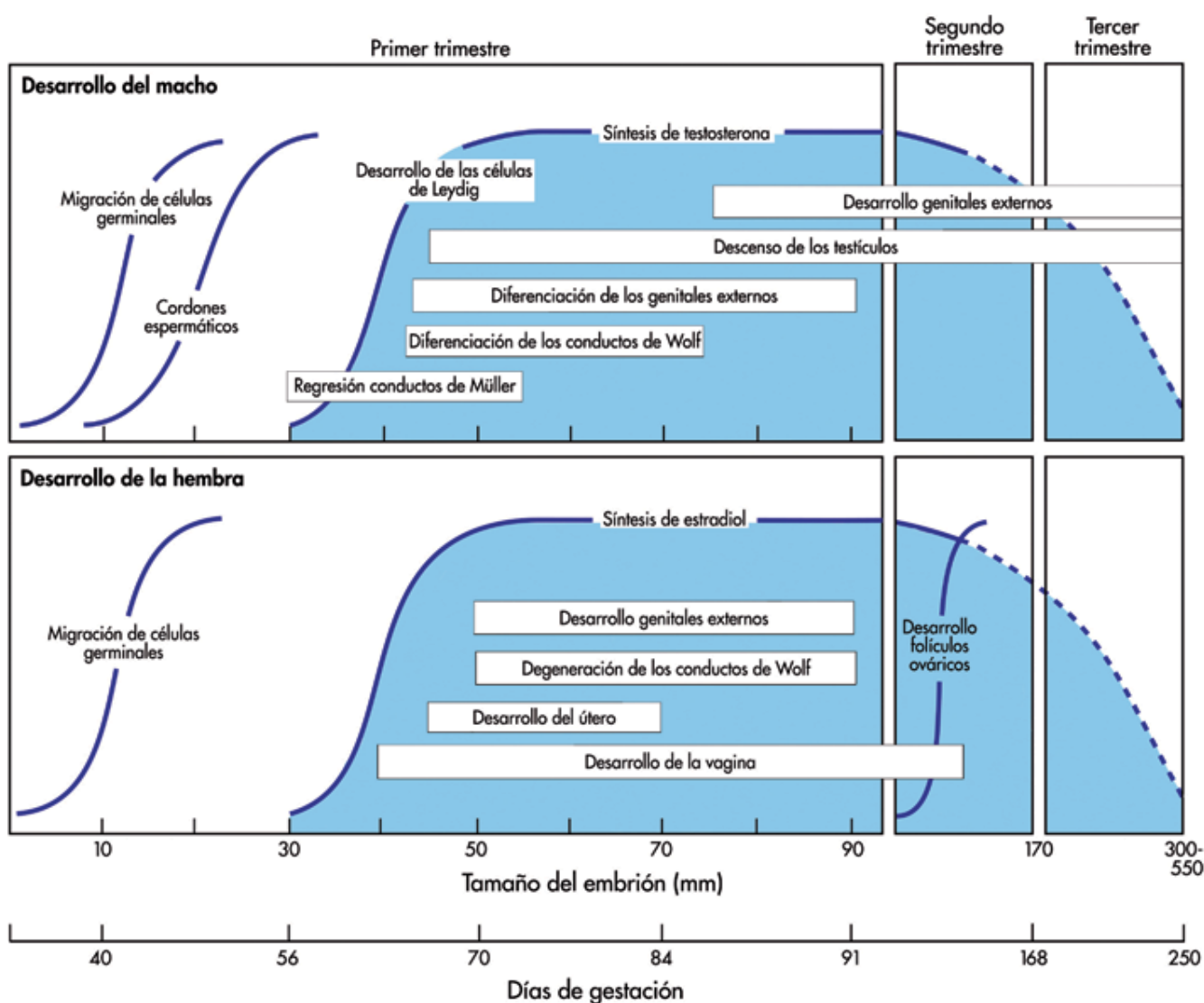


Figura 10. Esquema del proceso de diferenciación sexual del sistema reproductor en la especie humana. Se señala el comienzo y duración de la diferenciación para los genitales internos y externos. Se aprecia que todo el proceso es dimorfo. Por ejemplo, compárese el comienzo y final de la diferenciación de los genitales externos en el hombre y la mujer. Modificado de Wilson (1980).

hacia la semana 14 de la gestación. No obstante el desarrollo del falo continúa y falta que desciendan los testículos al escroto, un proceso que se completa entre las semanas 25-35 de vida fetal. En el macho a partir del seno urogenital también se forman la próstata y las glándulas bulbo uretrales.

En el feto femenino, la diferenciación de los genitales externos la promueve la ausencia de andrógenos y la presencia de estrógenos en la circulación de la madre. La parte distal de los conductos de Müller contactan con el seno urogenital para formar el tercio más externo de la vagina. En ausencia de testosterona, los pliegues urogenitales no se cierran y forman los labios menores mientras que las protuberancias labio-escrotales formarán los labios mayores. El clítoris se forma a partir del tubérculo genital (Sajjad, 2010) (figura 9).

A partir de una dotación cromosómica dimorfa (XX o XY) se ponen en marcha una cadena de acontecimientos genéticos y hormonales que diferencian a tejidos sexualmente bipotenciales (gónadas, sistema reproductor interno y genitales externos) en los propios del macho o de la hembra. Como se ha visto, la bipotencialidad sexual es la característica más importante de todo este proceso. Además, la diferenciación sexual no solo se produce en el sistema reproductor si no que se extiende a todos los tejidos del organismo.

En la especie humana, todo el proceso de diferenciación ocurre a lo largo de la gestación. Comienza en los primeros días de la vida embrionaria y hacia el final del primer trimestre ha concluido (figura 10).

RESUMEN INTERMEDIO

El proceso embriológico de la diferenciación sexual del sistema reproductor sigue un principio básico: la presencia del cromosoma Y dirige la diferenciación de la gónada indiferenciada, y potencialmente bisexual, hacia la formación del testículo. A su vez, las hormonas producidas por el testículo inducen la diferenciación del sistema reproductor interno y los genitales externos en el macho. En ausencia de cromosoma Y, la gónada indiferenciada se diferencia hacia ovario y, a continuación, se diferencia el sistema reproductor interno y los genitales de la hembra. En la hembra, la diferenciación de la gónada, el sistema reproductor interno y los genitales externos requiere el funcionamiento de una cadena de genes. Una serie de genes represores impiden, desde el inicio y a lo largo de la vida, que se produzca la transdiferenciación del testículo o del ovario.

Mosaicismo: Es una condición genética en la que en un mismo individuo, coexisten poblaciones de células con distinto genotipo originadas a partir de un mismo cigoto.

Deleción: Pérdida de un fragmento de ADN (gen) de un cromosoma.

Transdiferenciación: Cuando una célula que no es célula madre se transforma en otro tipo diferente de célula.

3. DIMORFISMO SEXUAL EN EL CEREBRO

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

Para que tenga lugar la reproducción no sólo es precisa la diferenciación del sistema reproductor sino también las conductas reproductoras específicas del macho y la hembra. La selección sexual favorece las conductas de machos y hembras que son eficaces para llevar a término la reproducción. En realidad, al seleccionar conductas se están seleccionando los cerebros que las controlan. Por tanto el cerebro del macho y la hembra en los mamíferos, y en ellos incluimos a nuestra especie, presenta dimorfismo sexual.

Hay dos mecanismos diferentes que controlan la diferenciación sexual del cerebro, uno es genético y el otro epigenético u hormonal. Históricamente, el mecanismo hormonal fue el primero en ser descrito y se abordará primero.

El sistema nervioso del embrión es inicialmente bipotencial y se diferencia en un sistema nervioso de macho o de hembra. A mediados del siglo pasado las ideas que se tenían sobre los procesos de masculinización y de feminización de los mamíferos procedían de los experimentos de Jost. Este investigador, como se estudió más arriba, después de castrar a embriones macho de conejo comprobó que estos desarrollaban un aparato reproductor femenino. De estos experimentos procede la idea de que cualquier embrión en ausencia de testosterona se diferencia como hembra (de manera «espontánea» se decía entonces).

Con la idea de Jost de fondo, un experimento sobre conducta sexual, realizado en el laboratorio de Young en la universidad de Kansas, a final de la década de los cincuenta (Phoenix y cols., 1959), arrojó datos que han guiado desde entonces la investigación sobre los mecanismos hormonales causantes de la diferenciación sexual del sistema nervioso y la conducta sexual. Estos

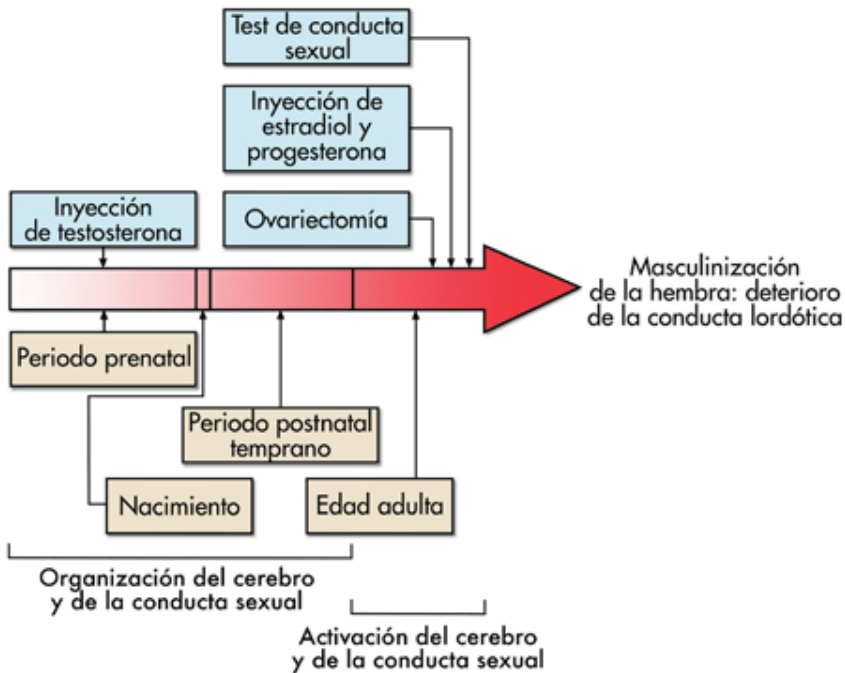


Figura 11. Diseño experimental utilizado por Phoenix y cols (1959) para estudiar el efecto en la conducta sexual de la androgenización de la hembra durante la gestación. En la parte superior de la flecha se señalan los tratamientos; en la inferior los tiempos de los tratamientos. Modificado de Guillamón y Segovia (2007).

investigadores inyectaron testosterona (androgenizaron) a hembras de cobaya durante la gestación y estudiaron la conducta sexual de sus crías hembra cuando alcanzaron la edad adulta (figura 11).

Los embriones hembra, que recibieron testosterona mientras estaban en el útero, al nacer presentaron genitales externos masculinos. Cuando estas hembras alcanzaron la madurez, se las castró y se les administró estradiol y progesterona para mimetizar el estado hormonal del estro de una hembra normal. Las hembras androgenizadas durante la gestación prácticamente fueron incapaces de responder con lordosis a los estímulos del macho. Sin embargo, cuando se les inyectó testosterona, mostraron la conducta de monta típica del macho durante el apareamiento. La interpretación que realizó el grupo de Young fue la siguiente: durante la gestación la testosterona organiza o diferencia en el embrión las regiones cerebrales relacionadas con la conducta sexual y las masculiniza. Cuando el animal se desarrolla y es adulto, la testosterona activa esas regiones y se produce la conducta sexual propia del macho (aunque el individuo sea una hembra). Desde entonces, los conceptos de *organización* o diferenciación (durante la gestación) y *activación* (edad adulta) de las hormonas de las gónadas se convirtieron en un dogma presente hasta hoy día, aunque con matices. Los aspectos bási-

cos del diseño experimental de Phoenix y cols se han utilizado para demostrar la función de los esteroides sexuales en la diferenciación sexual del cerebro.

Del experimento comentado anteriormente se desprende que en el proceso de diferenciación la presencia o ausencia de testosterona en época embrionaria es esencial. Es indiferente que genéticamente el individuo sea macho o hembra, si en el útero recibe testosterona el cerebro se masculiniza. En ausencia de testosterona el cerebro se feminiza. Esto lo hemos visto anteriormente con la diferenciación de los órganos reproductores internos y los genitales externos. No debería extrañar porque todos los tejidos del organismo comienzan a diferenciarse sexualmente en época embrionaria y el sistema nervioso es un tejido más.

Sin embargo, hay dimorfismos en el cerebro que tienen su origen directamente de la expresión genética dimorfa, puesto que todas las células del organismo, son XY en los machos y XX en las hembras. El diseño experimental de Phoenix y cols., produce inversión sexual de la conducta y el cerebro. No obstante, se advirtió que utilizando este diseño, o sus variantes, no se controlaba la diferenciación sexual de algunas regiones cerebrales y conductas dimorfas. También se detectó que durante la ontogenia del sistema nervioso se producían dimorfismos antes de que la gónada indiferen-

ciada se diferenciase o cuando en la gónada ya diferenciada en testículo los niveles de testosterona eran todavía bajos para ser eficaces para la masculinización (Ngun y col., 2011). Entonces se comenzó a explorar la posibilidad de una acción directa de los genes debido a un efecto cromosómico por las diferencias cromosómicas entre los individuos XX y los XY.

En las células del sistema nervioso, como en cualquier célula del organismo, hay diferencias genéticas intrínsecas. Estas diferencias son el origen de algunos dimorfismos. Es sencillo de comprender por los siguientes hechos: *a)* sólo los machos tienen cromosoma Y; *b)* el cromosoma X del macho es matrilineal; *c)* la hembra hereda un cromosoma X del padre (patrilineal) y el otro de la madre (matrilineal); *d)* uno de los dos cromosomas X de la hembra tiene inhibida la expresión de sus genes o parte de ellos y esta inhibición se piensa que es al azar; por tanto, con relación a los cromosomas X patrilineales y matrilineales la hembra presenta mosaïcismo. En consecuencia, la expresión genética de to-

dos los tejidos es diferente en el macho y la hembra en relación a los genes X e Y, y los genes de otros cromosomas regulados por éstos.

Un ejemplo de control genético directo del dimorfismo sexual es la sustancia negra del mesencéfalo. Esta región es dimorfa, en la rata el macho tiene veinte por ciento más de neuronas que expresan tirosina hidroxilasa (TH) que la hembra. En las neuronas de la sustancia negra de los roedores adultos y en los humanos se expresa el gen *Sry*. El grupo de Vilain (Dewing y cols., 2006) utilizó nucleótidos antisentido para reducir la expresión de *Sry* en el cerebro de ratas y ratones y comprobaron que al frenar la función de este gen se producía una disminución de la expresión de TH en las células dopaminérgicas de la sustancia negra y el estriado. En este caso el dimorfismo parece que está bajo un control genético directo sin necesidad que intervengan las hormonas. El gen *Sry* actuaría incrementando el número de neuronas TH en el macho y ocasionaría el dimorfismo sexual en la sustancia negra. Por

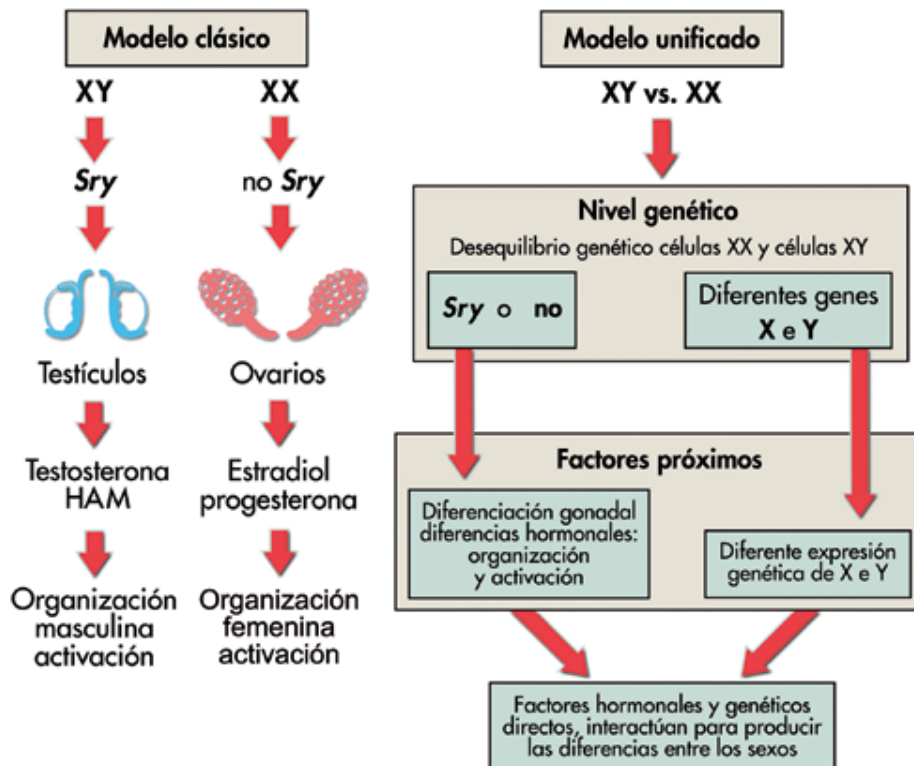


Figura 12. Esquema mostrando el modelo clásico de diferenciación sexual del sistema reproductor, el cerebro y la conducta, y el modelo unificado en el que se incluye que la diferenciación dimorfa de algunas regiones cerebrales depende directamente de los genes.
HAM: hormona antimulleriana. Modificado de Arnold (2009).

tanto, hay dos vías por las que se puede producir dimorfismo sexual en el sistema nervioso, una por mecanismos hormonales y otra por mecanismos genéticos directos (figura 12).

3.2. Características del dimorfismo sexual en el cerebro

El cerebro durante su ontogenia (desarrollo) experimenta un proceso de diferenciación sexual que se asemeja mucho al descrito para el sistema reproductor. ¿Qué características morfológicas tiene el dimorfismo sexual del cerebro? Contestar a esta pregunta es esencial para comprender como se masculiniza o feminiza el cerebro y, en consecuencia, la conducta.

La primera característica del dimorfismo sexual del cerebro es que éste se presenta en dos patrones morfológicos opuestos. En un patrón el macho presenta mayores valores morfológicos (por ejemplo, volumen de un núcleo, número de neuronas, espinas dendríticas, etc.) que la hembra (patrón: $m > h$), en el otro patrón sucede lo contrario ($h > m$). También, en algunas regiones cerebrales, hay parámetros morfológicos en los que las hembras y machos no difieren. A estos últimos se les denomina isomorfos ($m = h$). En realidad, que un cerebro sea masculino o femenino depende de en qué regiones se sitúen los tres patro-

nes. El control hormonal de la diferenciación varía si el patrón es $m > h$ o $h > m$.

En la figura 13 se presenta como ejemplo de los patrones morfológicos dimorfos el núcleo de la estría terminal (NEST). El NEST participa en el control de la conducta copulatoria del macho (Claro y col., 1995) y tiene varias regiones que se pueden distinguir con las tinciones adecuadas. Si se cuenta el número de neuronas en la región medial posterior (NESTmp) se observa que el patrón es $m > h$. Sin embargo, en la región lateral anterior (NESTla) el patrón es $h > m$ (Guillamón y col., 1988). Esta distinción no es una curiosidad, es imprescindible para definir qué es masculino y femenino en el cerebro y los conceptos de masculinización, desmasculinización, feminización y desfeminización cerebral.

En el NESTmp lo masculino es tener más neuronas que la hembra mientras que en el NESTla lo masculino es tener menos neuronas que la hembra. Lo femenino en estas regiones del NEST es todo lo contrario. Como veremos más adelante la testosterona juega papel crucial en la formación de estos patrones durante el desarrollo.

La segunda característica del dimorfismo sexual del cerebro es que se observa en redes neurales complejas. El dimorfismo sexual no es un hallazgo ocasional que se hace en algún núcleo o en un parámetro morfológico suelto. El dimorfismo hay que verlo en el contex-

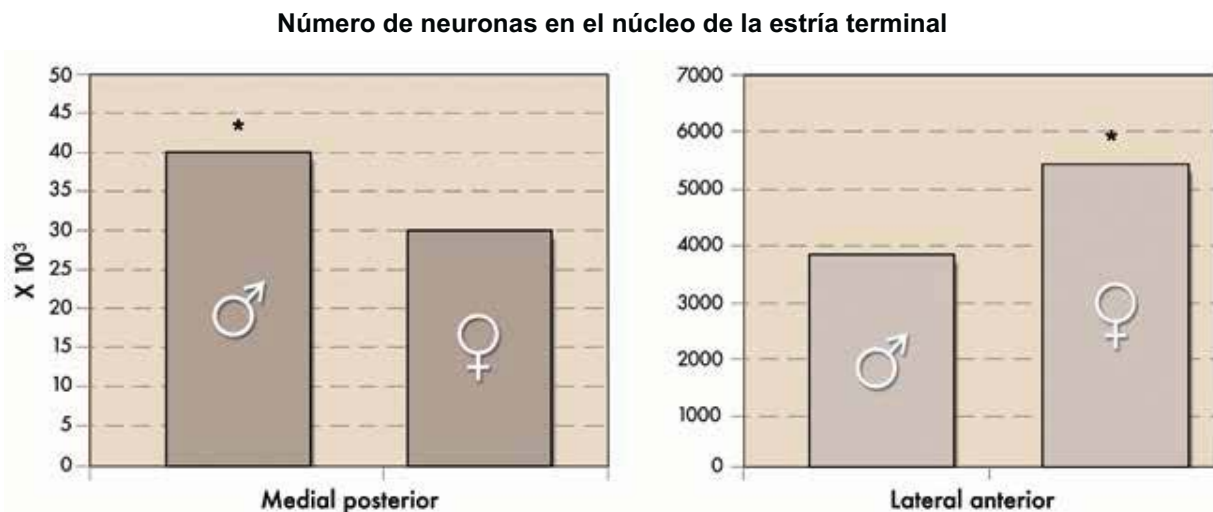


Figura 13. El núcleo de la estría terminal de la rata, una región relacionada con la conducta de apareamiento del macho, contiene dos patrones de dimorfismo sexual con respecto al número de neuronas. En la región medial posterior el patrón es $m > h$, mientras que en la lateral anterior es $h > m$; h: hembra; m: macho. * estadísticamente significativo.

Modificado de Guillamón y col (1988).

to de sistemas anatómico-funcionales con respecto a una conducta, por ejemplo, la conducta sexual. Que esto es así, se ha demostrado en el sistema olfativo (Guillamón y Segovia, 1996). El sistema olfativo de los mamíferos consiste en una red neural compleja que está implicada en el control tanto de la conducta sexual como de la parental. Se ha comprobado que en el Orden de los Roedores (Segovia y Guillamón, 1993), Lagomorfa (Segovia y col., 2006) e, incluso en la especie humana el sistema olfativo presenta dimorfismo sexual en las regiones cerebrales que lo componen (García-Falgueras y col., 2006).

La mayoría de los mamíferos, no así los primates y los humanos, tienen dos sistemas olfativos. Uno de ellos capta las moléculas de bajo peso molecular en la mucosa olfativa y se denomina sistema olfativo principal (SOP) mientras que el segundo capta feromonas de alto peso molecular desde el órgano vomeronasal (OV) (figura 14) y se le denomina sistema olfativo accesorio o vomeronasal (SV). La red neural que compone el SV controla la conducta reproductora en la rata. El volumen y el número de neuronas de las estructuras del SV en esta especie es sexualmente dimorfo y sigue el patrón m>h excepto en el NESTla (figura 15). En el conejo, estas dos medidas (volumen, número de neuronas)

también muestra dimorfismo sexual, pero en esta especie se aprecian los dos patrones m>h y h>m según que estructura (Segovia y col., 2006) (figura 16). La diferencia entre ratas y conejos con respecto al dimorfismo sexual en el SV posiblemente se explica por las diferentes conductas que para el apareamiento y el cuidado de las crías muestran estas dos especies.

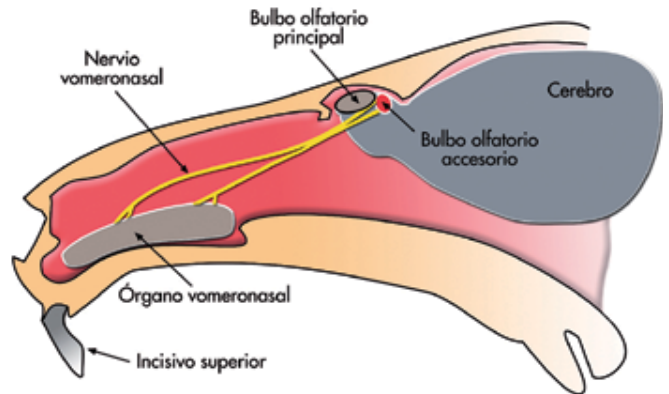


Foto 14. Esquema que muestra el órgano vomeronasal (OV) y su proyección al bulbo olfatorio accesorio en la rata. El OV capta feromonas de alto peso molecular que están relacionadas con la reproducción. Modificado de Guillamón y Segovia, 2007.

Dimorfismo sexual en el sistema olfativo accesorio de la rata

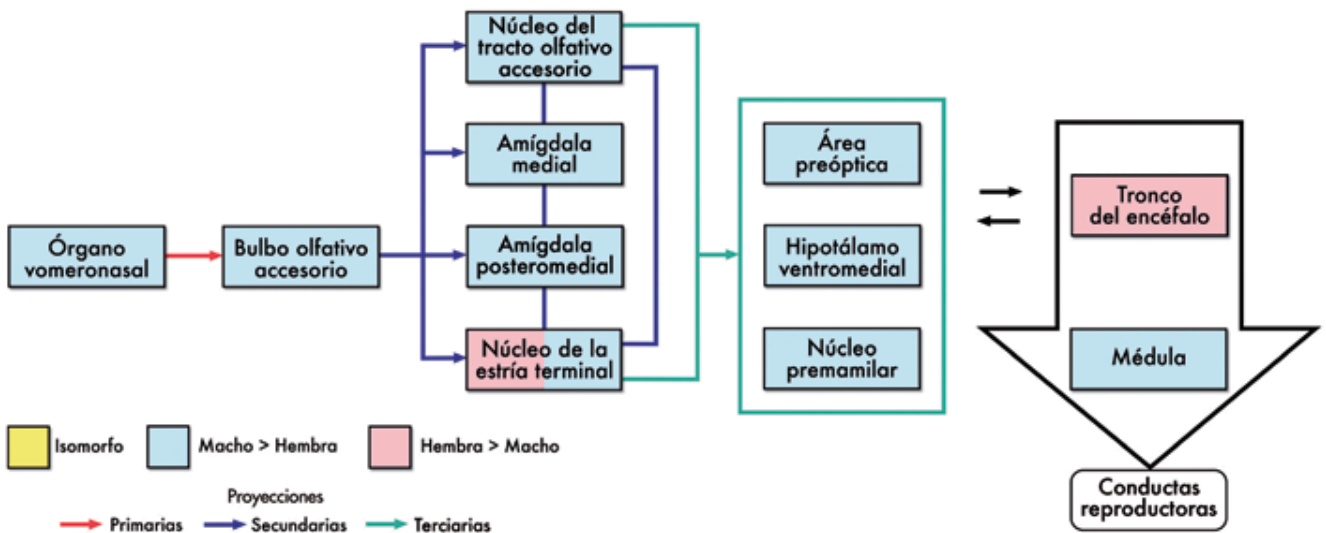


Figura 15. Esquema del Sistema Olfativo Accesorio o Vomeronasal (SV) en la rata. El SV es una red compleja con proyecciones primarias, secundarias y terciarias que controla las conductas sexual y parental en esta especie. Todas las estructuras del SV muestran dimorfismo sexual con un patrón m>h. Modificado de Segovia y Guillamón (1993).

Dimorfismo sexual en el sistema olfativo accesorio del conejo

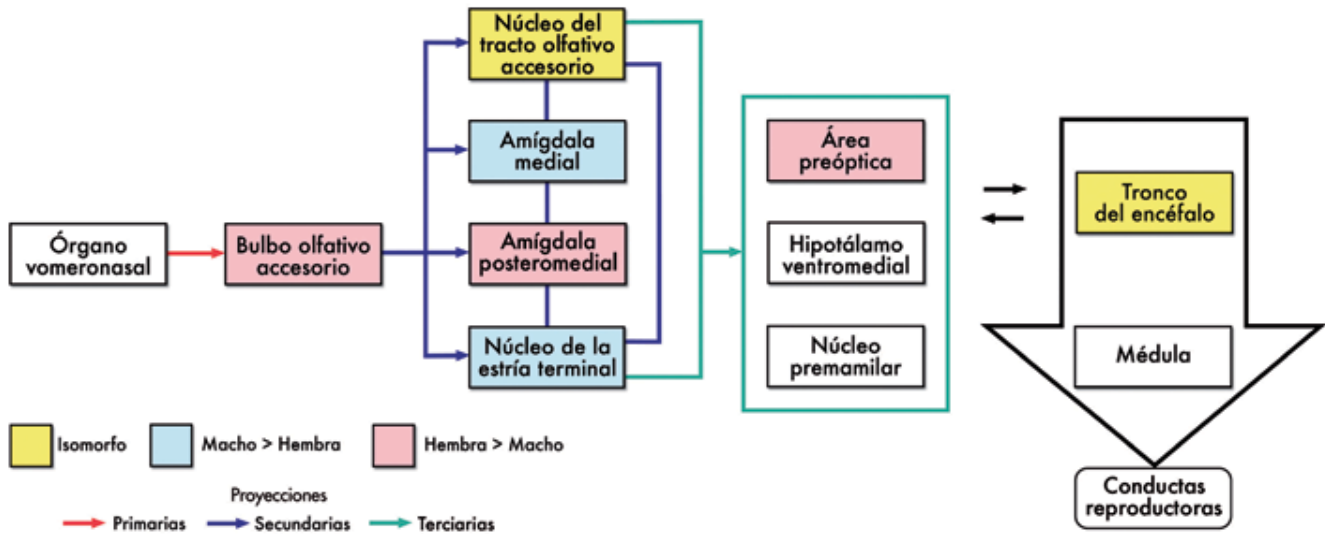


Figura 16. Esquema del Sistema Olfativo Accesorio del conejo. En el conejo se desconoce si el OV es sexualmente dimorfo. No obstante, se ha descrito dimorfismo sexual en muchas estructuras de esta red neural. Se aprecian estructuras con los patrones m>h, h>m y, también, isomorfias. En blanco las estructuras no estudiadas hasta el momento. Construido a partir de los datos de Segovia y cols (2006).

Dimorfismo sexual en el sistema olfativo humano

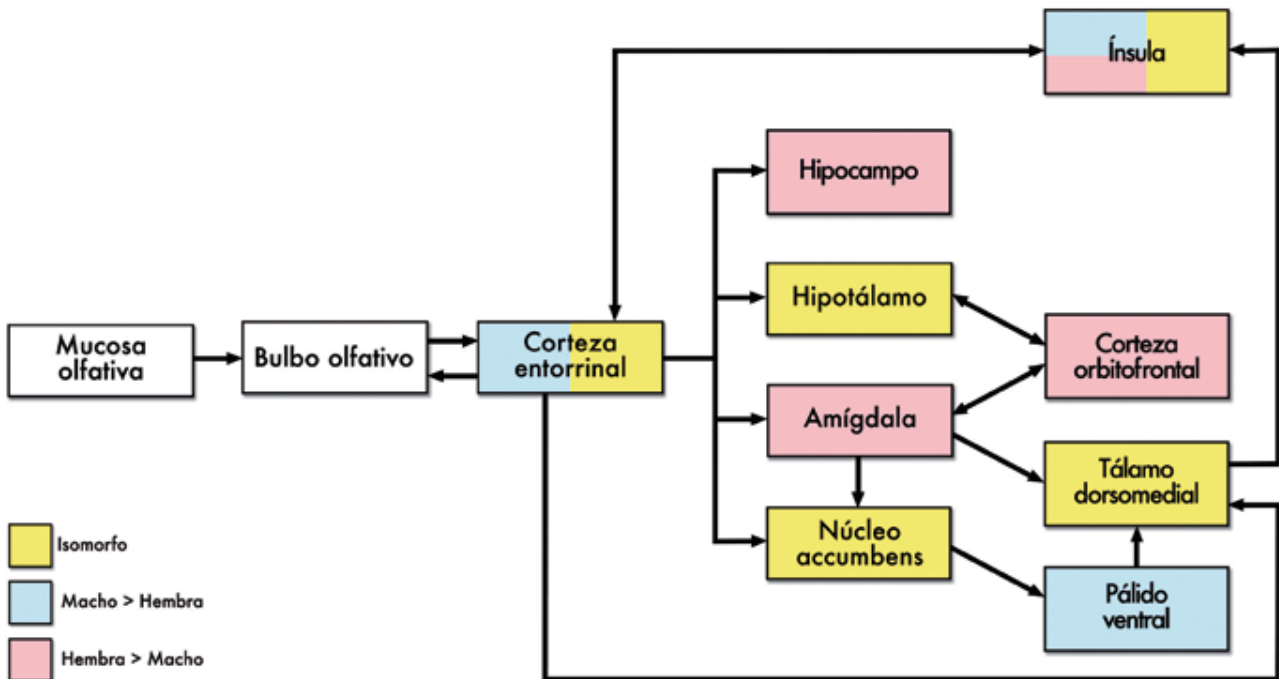


Figura 17. Dimorfismo sexual en el Sistema Olfativo Humano. García-Falgueras y cols., (2006) estudiaron el Sistema Olfativo en hombres y mujeres utilizando técnicas de neuroimagen estructural. Con respecto a la densidad del tejido se pueden observar los dos patrones (m>h y h>m) de dimorfismo sexual. En blanco las estructuras no estudiadas. El esquema se ha construido a partir de los datos de los autores.

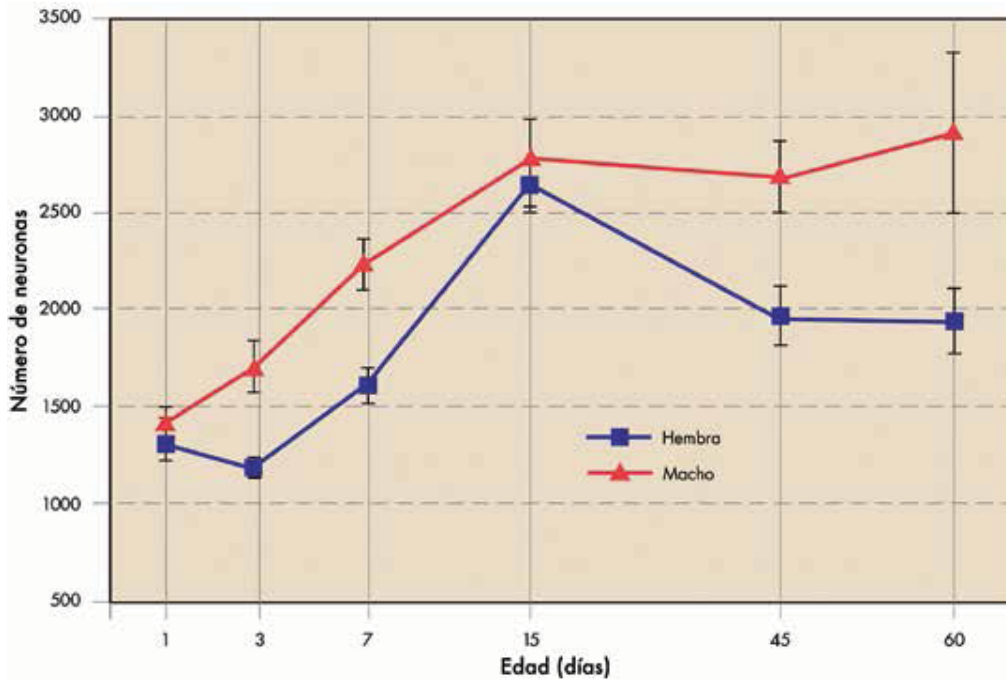


Figura 18. Ontogenia del dimorfismo sexual del núcleo del tracto olfativo accesorio de la rata. Con respecto al número de neuronas, este núcleo muestra un patrón $m > h$ en edad adulta. En los primeros 15 días de edad tanto machos como hembras alcanzan el número máximo de neuronas en esta estructura. A partir del día 15 los machos mantienen el número de neuronas hasta la edad adulta (aproximadamente 60 días en la rata). Sin embargo, las hembras muestran una pérdida de neuronas entre los días 15 y 45 que, posteriormente, se estabiliza. Se sugiere que el dimorfismo $m > h$ se establece por muerte neuronal (apoptosis) en la hembra. La pubertad en la rata hembra tiene lugar entre los días 35-40, es posible que los procesos relacionados con la pubertad induzcan en ella la pérdida de neuronas. Modificado de Collado y col (1998).

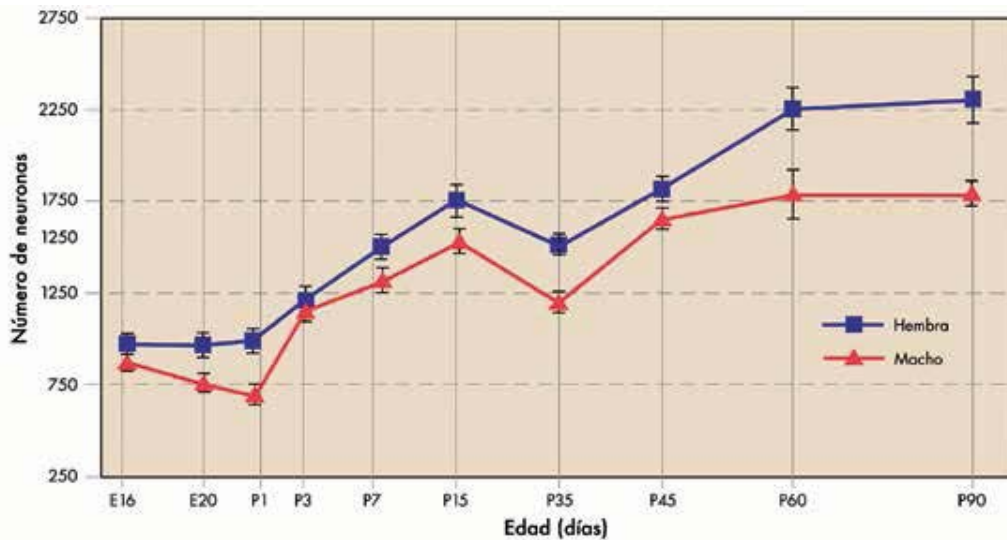


Figura 19. Ontogenia del dimorfismo sexual del locus coeruleus (LC) de la rata. Pinos y col (2001) estudiaron el desarrollo del LC en ratas, para ello sacrificaron animales desde la época embrionaria (E) y después del nacimiento (P) hasta la edad adulta (P60-P90). En relación al número de neuronas, el locus coeruleus muestra un patrón $h > m$. Como se puede observar en la gráfica, el número de neuronas aumenta desde el día del nacimiento hasta edad adulta tanto en machos como en hembras. El dimorfismo se establece porque a partir del día postnatal 45 los machos no ganan más neuronas. Sin embargo las hembras ganan más neuronas en este núcleo entre los días 45 y 60. Es interesante comprobar que en época postpuberal hay ganancia de neuronas. Modificado del trabajo de los autores.

La especie humana carece de órgano vomeronasal y SV, el SOP asume las funciones del SV. En la figura 17 se muestra que también en nuestra especie el sistema olfativo es sexualmente dimorfo y muestra los patrones m>h y h>m (García-Falgueras y col., 2006).

La tercera característica del dimorfismo sexual es que la diferenciación sexual de las estructuras cerebrales se produce a lo largo de la ontogenia del sistema nervioso desde época embrionaria hasta la edad adulta.

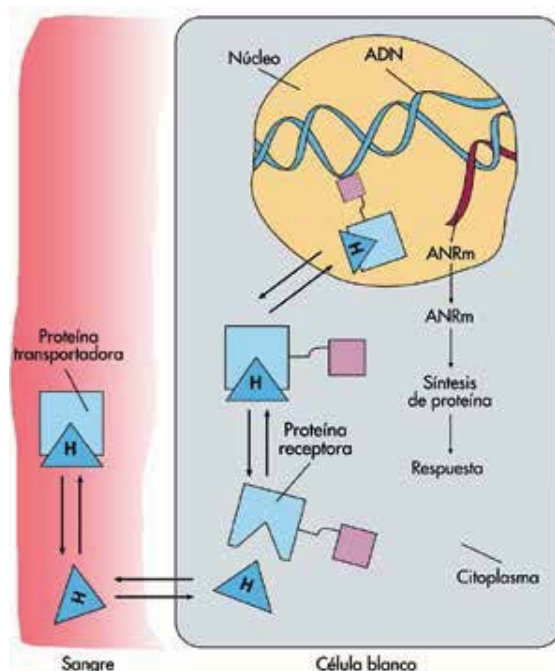
La ontogenia del dimorfismo sexual se ha investigado en dos núcleos de la rata, el núcleo del tracto olfativo accesorio (figura 18), relacionado con la conducta sexual y en el locus coeruleus (figura 19), un núcleo que se sitúa en el tronco del encéfalo y envía proyecciones noradrenérgicas a todo el cerebro y, especialmente, al sistema olfativo. Los estudios de ontogenia nos muestran la película de cómo se organiza el dimorfismo sexual en el cerebro para los dos patrones de dimorfismo sexual.

3.3. Control hormonal del dimorfismo sexual en el cerebro

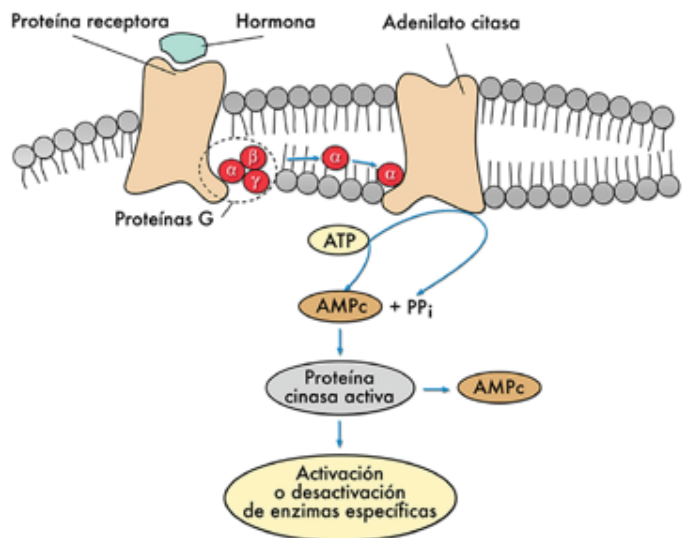
Como se resaltó anteriormente, para averiguar como se diferencian sexualmente algunas estructuras cerebrales se utilizan diseños experimentales inspirados en los trabajos del laboratorio de Young. En la rata, que es el modelo experimental más frecuente, el diseño consiste en administrar testosterona subcutáneamente a hembras recién nacidas, castrar machos recién nacidos y comparar la estructura que se quiere estudiar con sus controles (hembras inyectadas con el vehículo utilizado para disolver la hormona y machos con una incisión abdominal). Cuando los cuatro grupos se desarrollan y alcanzan la edad adulta se sacrifica a los animales y se estudian sus cerebros. Por tanto, lo que se observa es el efecto en la edad adulta del tratamiento hormonal inmediatamente después de nacer. Es decir, los efectos *organizadores* o *diferenciadores* de la testosterona o sus metabolitos sobre el cerebro (cuadro 3).

CUADRO 3. Metabolismo y mecanismos de acción de los esteroides gonadales.

Las hormonas gonadales (de ovarios y testículos) son hormonas esteroideas que se forman a partir del colesterol. Las células de Leydig del testículo producen testosterona. Esta producción está regulada por la secreción de pulsos de hormona luteínica (HL) de la adenohipófisis. Las funciones de los andrógenos son: desarrollo y mantenimiento de los genitales internos y externos, la aparición de los caracteres sexuales secundarios, la estimulación de la espermatogénesis, el desarrollo y mantenimiento del sistema músculo-esquelético y de otros sistemas como el nervioso, la piel, el inmune y órganos como la piel, el hígado, etc. Las glándulas suprarrenales y los ovarios también producen pequeñas cantidades de andrógenos. El principal andrógeno es la testosterona. A partir de la testosterona se forman más andrógenos y, también estradiol en los folículos ováricos. Los folículos ováricos producen estradiol y el cuerpo amarillo progesterona. El estradiol es preciso para el funcionamiento del sistema reproductor de la hembra, también actúa sobre otros sistemas como el nervioso, la piel, el músculo-esquelético, el digestivo y el inmune. Como tanto andrógenos como estrógenos proceden del colesterol su metabolismo está relacionado. La testosterona circula en la sangre libre o unida a proteínas transportadoras y tiene dos mecanismos de acción. En el primero, que es lento, precisa al menos 30 minutos, se denomina de *acción genómica*. La testosterona atraviesa la membrana de las células, se une a receptores que pueden estar en el citoplasma y se transloca al núcleo con su receptor. El complejo hormona-receptor se une al ADN en la región del *elemento de respuesta a la hormona*, próximo al gen blanco de la hormona, y estimula la síntesis de nuevos ARNm que codifican para la formación de nuevas proteínas que serán las que producen los efectos hormonales en las células blanco.



En realidad, el elemento de respuesta del ADN proporciona dos medios sitios así que dos receptores ligando la hormona se fijan al elemento de respuesta. A esto se denomina dimerización, la dimerización dispara el proceso de transcripción. El segundo mecanismo es muy rápido y se conoce como *acción no genómica o de membrana*, la hormona se une a receptores de la membrana celular y activa sistemas de segundo mensajero: la hormona se une al receptor de membrana causando la disociación de proteínas G, la subunidad alfa liberada activa a la adenilato ciclasa que activa la producción AMPc que, a su vez, activa la proteína cinasa, ésta fosforila (traslada fósforo) otras proteínas que son enzimas activándolas o desactivándolas. Tanto la testosterona como el estradiol y la progesterona y los metabolitos asociados utilizan los mecanismos antes descritos. En el sistema nervioso las neuronas y las células de la glía tienen las enzimas necesarias para reducir o aromatizar la testosterona.



Patrón morfológico: Macho > Hembra

Estructura	Macho Gonadectomía neonatal	Hembra Androgenización neonatal
Órgano vomeronasal	↓	↑
Bulbo olfativo accesorio	↓	↑
Núcleo del tracto olfativo accesorio	↓	↑
Núcleo de la estría terminal	↓	↑
Núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica	↓	↑
Amígdala cortical posteromedial	↓	↑
Amígdala medial	↓	↑
Hipotálamo ventromedial	↓	↑

Figura 20. Control hormonal del patrón morfológico m<h. Si inmediatamente después del nacimiento se gonadectomiza al macho y androgeniza a la hembra, cuando se alcanza la edad adulta se observa una inversión sexual del patrón morfológico (volumen de la estructura, número de neuronas, espinas dendríticas, etc.). ↓: disminución del patrón morfológico; ↑: aumento del patrón morfológico. Modificado de Guillamon y Segovia (1996).

El control hormonal de los patrones morfológicos m>h y h>m es diferente. En el primero la testosterona promueve el desarrollo (incremento del volumen, número de neuronas, espinas dendríticas, etc.) mientras que en el segundo produce todo lo contrario (Guillamón y Segovia, 1996). La figura 20 muestra como la testosterona controla el patrón m>h en una serie de estructuras del SV de la rata. Cuando se castra al macho recién nacido disminuyen los parámetros morfológicos de esos

núcleos de tal forma que no se diferencia de la hembra; por tanto, en ausencia de testosterona esos núcleos se feminizan. Todo lo contrario ocurre en la hembra androgenizada al nacer, se incrementan las medidas morfológicas hasta tal punto que no se diferencian de los machos, por tanto la hembra está masculinizada. En realidad, en algunos núcleos cerebrales se observa lo mismo que se ha descrito para la diferenciación del sistema reproductor interno y los genitales externos.

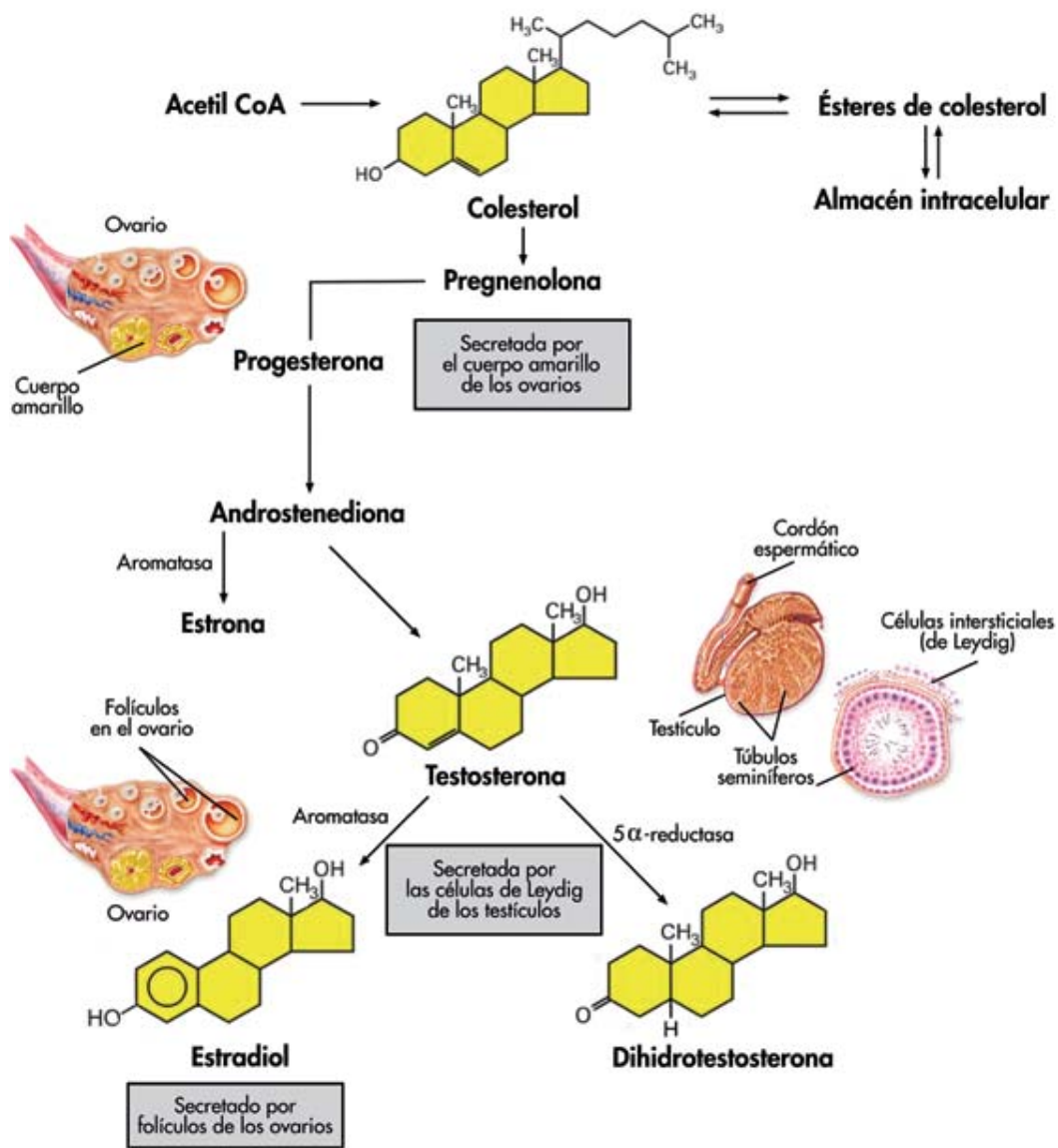


Figura 21. Esquema del metabolismo de los esteroides gonadales. Por la acción de la enzima aromatasa la testosterona, tanto en el ovario como en aquellas estructuras cerebrales que contienen esta enzima, se transforma en estradiol. En la rata el estradiol masculiniza los núcleos cerebrales del macho que presentan el patrón sexualmente dimorfo m>h. En la especie humana la masculinización la produce la testosterona directamente.

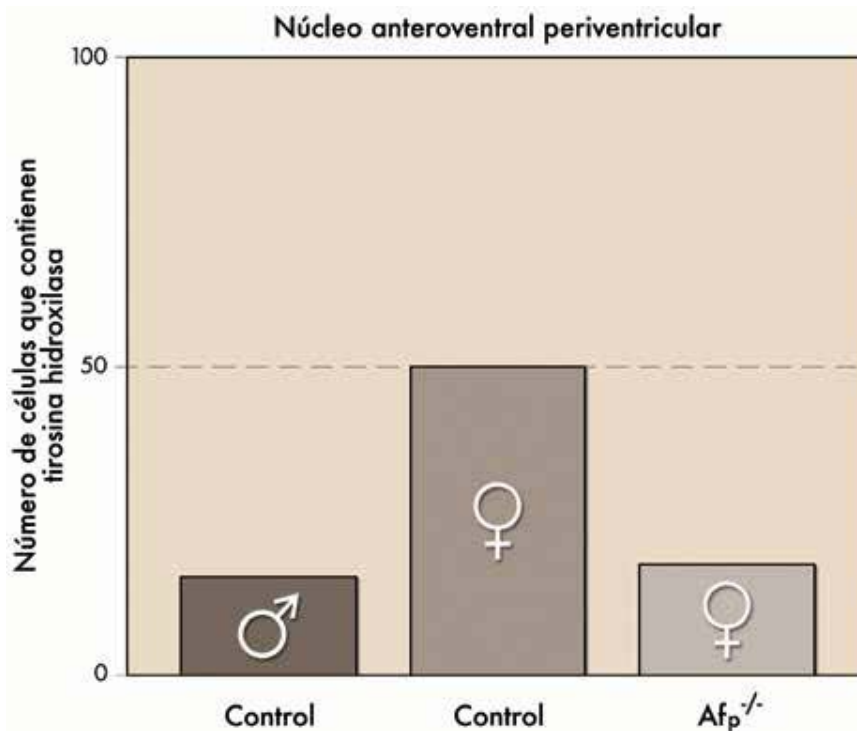


Figura 22. La alfa-fetoproteína protege el cerebro del ratón hembra de la masculinización. La hembra control tiene más neuronas que expresan tirosina hidroxilasa (TH) que los machos control. Las hembras mutantes que carecen del gen para la alfa-fetoproteína (Afp^{-/-}) tienen un número similar de neuronas que los machos porque el estradiol circula libre y ejerce sus efectos en estas hembras igual que en los machos. La función de la alfa-fetoproteína está demostrada en el núcleo anteroventral periventricular que presenta un patrón h>m, en este patrón, como se explica más adelante, el efecto de la testosterona y el estradiol es inhibitorio, impide el crecimiento. Las hembras (Afp^{-/-}) presentan conducta sexual masculina (masculinización) y pérdida de la respuesta de lordosis (desfeminización).

Modificado de Bakker y col. (2006).

Si estudiamos la conducta sexual de machos feminizados y hembras androgenizadas se puede observar que estos machos no montan a hembras controles y, además, son capaces de mostrar el reflejo de lordosis (propio de la hembra) si se les administra estradiol y progesterona y se les estimulan los flancos. Por su parte, las hembras masculinizadas muestran capacidad para montar otras hembras y poca lordosis cuando se les inyecta estradiol y progesterona y se estimula sus flancos.

El mecanismo hormonal que produce el dimorfismo sexual en el cerebro de la rata tiene sus peculiaridades. La testosterona es necesaria pero no produce la masculinización de forma directa. Ratas macho gonadectomizadas al nacer y a las que se administra estradiol ese mismo día, cuando son adultas se observa que sus estructura de patrón m>h son masculinas (Guillamón y Segovia, 1996). En consecuencia, la hormona que masculiniza estas estructuras cerebrales en la rata es el estradiol. En la figura 21 tenemos la explicación, la tes-

tosterona, por la acción de la enzima aromatasa se transforma en estradiol. Las células del núcleo-sexualmente-dimorfo del área preóptica y de otros núcleos del SV del macho contienen la enzima aromatasa. A este mecanismo de diferenciación sexual se le denomina hipótesis de la aromatización. En la especie humana parece que es la testosterona la que masculiniza el cerebro de forma directa porque se han descrito casos de varones con defectos en la enzima aromatasa que son heterosexuales (Carani y col., 1997). No obstante, no se puede descartar una acción de los andrógenos a través de los receptores de estrógenos, se ha visto que andrógenos reducidos a partir de la dihidrotestosterona (3 alfa y 3 beta dioles) tienen afinidad por los receptores de estrógenos.

Si en la rata el estradiol es la hormona que masculiniza al macho, ¿por qué no se masculinizan las hembras? Debido a la α -feto-proteína que produce en grandes cantidades los hepatocitos y otras células del

embrión. Esta proteína disminuye después del nacimiento y apenas se detecta en edad adulta. La α -feto-proteína tiene gran afinidad para unirse al estradiol que proviene de la placenta. De esta forma impide su acción sobre el genoma y, en consecuencia, evita la masculinización del cerebro de la hembra. Esta hipótesis que avanzó la Dra. Toran Allersand en 1984 fue confirmada posteriormente por la Dra. Julie Bakker (Bakker y col., 2006) trabajando con ratones hembra mutantes que carecían del gen para producir α -feto-proteína ($Afp^{-/-}$). Estas hembras mostraron masculinización del cerebro y ausencia de conducta sexual femenina (desfeminización) (figura 22).

Para las estructuras sexualmente dimorfas de patrón h>m la testosterona ejerce una acción inhibitoria de su desarrollo. Si se gonadectomiza al macho recién nacido se observa un incremento del volumen y el número de neuronas en este tipo de patrón. Por el contrario, la androgenización neonatal de la hembra produce un decremento de las medidas morfológicas en las estructuras sexualmente dimorfas con patrón h>m (figura 23). Siguiendo con el modelo de los roedores, parece que el estradiol procedente de la aromatización de la testosterona es el que impide el incremento de volu-

men y el número de neuronas en estas estructuras (figura 23), no se sabe si es por que incide sobre la neurogenesis, la migración celular o la apoptosis. Lo que sí se conoce es que tiene una acción inhibitoria (Guillamón y Segovia, 1996). El núcleo anteroventral periventricular del ratón tiene un patrón h>m; la hembra posee más neuronas inmunoreactivas para la tirosina hidroxilasa que el macho. Como se ha visto anteriormente, las hembras $Afp^{-/-}$ tienen menos neuronas reactivas a la tirosina hidroxilasa que las hembras controles y no se diferencian de los machos con respecto a estas neuronas (figura 22), lo que indica que se ha producido una masculinización de este núcleo por la acción inhibitoria de la testosterona.

Si se comparan los mecanismos hormonales que controlan el dimorfismo sexual para los patrones m>h y h>m se observan que las mismas hormonas testosterona (o estradiol) producen efectos opuestos. La testosterona (o el estradiol) promueve el desarrollo en el patrón m>h mientras que lo impide en el patrón h>m. ¿Por qué se producen estos efectos opuestos? Porque las neuronas de los diferentes núcleos o regiones cerebrales básicamente difieren entre sí en la expresión de su aparato genético.

Patrón morfológico: Macho > Hembra

Estructura	Macho Gonadectomía neonatal	Hembra Androgenización neonatal
NEST-medial anterior	↑	
NEST-lateral anterior	↑	↓
Núcleo Anteroventral periventricular		↓
Núcleo Paraestrial	↑	↓
Núcleo Arcuato		↓

Figura 23. Control hormonal del patrón morfológico h>m. Si inmediatamente después del nacimiento se gonadectomiza al macho y androgeniza a la hembra se invierte el patrón morfológico (volumen de la estructura, número de neuronas, espinas dendríticas, etc.). ↓ disminución del patrón morfológico; ↑: aumento del patrón morfológico. Al castrar al macho éste no tendrá testosterona circulante, y lo que se observa es un incremento del patrón morfológico, luego la testosterona inhibe el desarrollo y diferenciación de estas estructuras del macho. Esto es así porque cuando se androgeniza a la hembra, en estas estructuras se observa una disminución del patrón morfológico. Modificado de Guillamón y Segovia (1996).

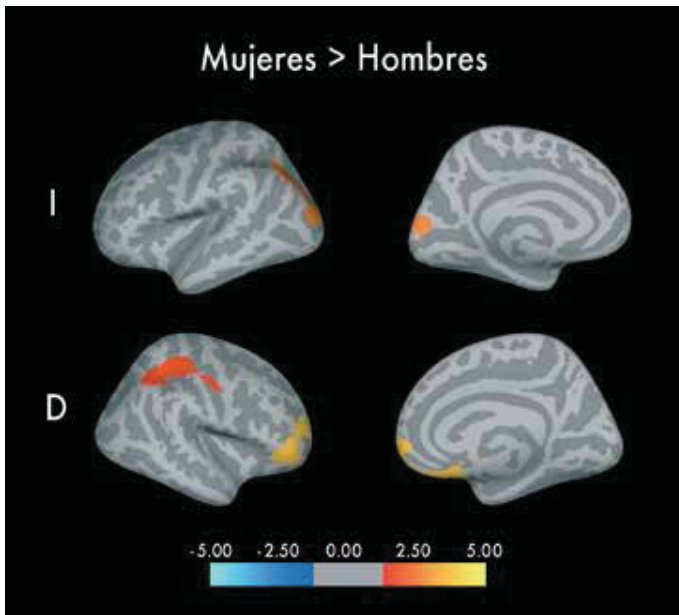


Figura 24. Regiones de la corteza cerebral en las que la mujer muestra mayor grosor que el hombre. Se puede apreciar que las diferencias entre los sexos se sitúan en el polo frontal y cortezas orbito-frontal y cingulada. También en la corteza parietal y occipital. I: hemisferio izquierdo en sus caras lateral y medial; D: hemisferio derecho. Tomado de Zubiaurre-Elorza y col. (2013).

3.4. Dimorfismo sexual en el cerebro humano

El dimorfismo sexual en el cerebro humano presenta las mismas características que se han descrito anteriormente. Los estudios anatómicos *post mortem* y los *in vivo* de neuroimagen muestran dimorfismo sexual. Los estudios anatómicos son consistentes en señalar que el peso del cerebro del varón adulto es mayor que el de la mujer. El volumen intracraneal (VIC) es 10% mayor en el hombre que en la mujer desde la niñez. Las técnicas de neuroimagen permiten medir como compartimentos separados toda la sustancia gris, la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo. Todos estos parámetros son mayores en los hombres que en las mujeres (Ruigrok y col., 2014). Estas diferencias son explicables por las diferencias en el tamaño y el peso y muestran un patrón morfológico $m>h$. Sin embargo, cuando se pondera con relación al VIC, las mujeres muestran mayor porcentaje de sustancia gris que los hombres. Además, las mujeres tienen una corteza cerebral más gruesa que los hombres (figura 24). Luego también en nuestra especie se observan los patrones $m>h$ y $h>m$.

Los estudios de neuroimagen funcional demuestran que la conectividad cerebral es diferente entre hombres y mujeres. Un trabajo reciente de Ingllhalikar y cols (2014) señala que los hombres tienen mayor conectividad intra-hemisférica que las mujeres mientras que en éstas predomina la conectividad inter-hemisférica.

RESUMEN INTERMEDIO

En los vertebrados, desde la época embrionaria comienza la diferenciación sexual de todos los tejidos incluido el tejido nervioso. La expresión del dimorfismo sexual en el cerebro tiene tres características morfológicas. Primero, en algunas estructuras cerebrales el macho presenta mayores medidas morfológicas que las hembras ($m>f$), en otras, el patrón morfológico es el inverso ($h>m$). También hay estructuras isomorfas en las que el macho y la hembra no se diferencian. La diferenciación de estos patrones está controlada por la testosterona que actúa de forma diferente para diferenciar cada patrón. La segunda característica del dimorfismo es que se expresa en redes neurales complejas. Por último, la diferenciación sexual de las estructuras cerebrales se determina en época perinatal. La pubertad tiene también una función importante en la diferenciación sexual.

Ontogenia: Describe el desarrollo de un organismo, o de un sistema de éste, desde la fecundación hasta la senescencia.

Isomorfo: Que tiene igual forma.

α -fetoproteína: Proteína producida por los hepatocitos que tiene gran afinidad por el estradiol en época embrionaria y postnatal temprana..

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

La diferenciación sexual de las gónadas, el sistema reproductor interno y los genitales externos presenta gran complejidad genética. En cualquier paso de los procesos anteriormente descritos se puede producir un fallo debido a mutaciones genéticas o agentes externos, e interferir el proceso normal de diferenciación. Aproximadamente, cada 4.500 nacimientos se presenta un Trastorno del Desarrollo Sexual (TDS)². Hasta fechas recientes los TDS se denominaban intersexos, término que se ha abandonado por su carácter peyorativo (Oçal, 2011).

Hay la costumbre de abordar los trastornos de la diferenciación sexual como problemas exclusivos de la urología o la ginecología. Sin embargo, como hemos visto anteriormente todos los tejidos del organismo se diferencian sexualmente y ello incluye al cerebro que se encarga de la organización de las conductas reproductoras. Además, como se verá, los TDS influyen en la diferenciación de la identidad de género y la orientación sexual. Por este motivo, es instructivo analizar en conjunto el sistema reproductor, el cerebro y la conducta sexual y comprobar la armonía necesaria entre los niveles funcionales: genético, hormonal y cerebral.

La asignación de sexo y género la realiza el obstetra o la comadrona y se guían por la apariencia de los genitales externos del niño al nacer. Esta decisión va a condicionar la vida de la niña o el niño para siempre. Afortunadamente, se ha demostrado que es una forma de tipificar el sexo muy eficaz. Sin embargo, cuando un recién nacido presenta anormalidad o ambigüedad en los genitales se produce una situación muy difícil para el personal médico y los padres con respecto a la asignación de género, puesto que es precisa la cirugía genital y los cuidados, a veces de por vida, de estas personas. Además, para complicar más el panorama, algunos TDS están asociados a otras patologías médicas o pasan inadvertidos al nacer y se manifiestan en la pubertad. Los TDS plantean a la psicología el reto de acertar en el manejo del ajuste personal y social durante el desarrollo de una persona cuya asignación de sexo y género fue problemático al nacer.

Como se ha estudiado anteriormente, el proceso de diferenciación sigue la línea: diferenciación de las gónadas

▶ diferenciación del sistema reproductor interno, los genitales externos y el cerebro ▶ diferenciación de la conducta. La producción de andrógenos y hormona antimulleriana por parte del testículo garantiza la diferenciación del macho. La ausencia de testosterona y de hormona antimulleriana conduce a la diferenciación del tracto reproductor de la hembra. Los TDS van a ocurrir no sólo por grandes anomalías cromosómicas sino también por mutaciones en genes concretos que regulan la diferenciación sexual (Oçal, 2011). En consecuencia, son desarrollos atípicos que pueden ayudar a comprender los mecanismos hormonales y genéticos de la diferenciación sexual del cerebro y su relación con la identidad de género y la orientación sexual.

4.1. Clasificación de los Trastornos del Desarrollo Sexual

En la figura 25 se presenta un resumen de la clasificación de los TDS. Hay tres grandes grupos de trastornos, los que tienen su origen en anormalidades cromosómicas y los trastornos gonadales y/o hormonales que afectan al desarrollo del sistema reproductor de varones XY y mujeres XX. A continuación vamos a abordar algunos TDS que ilustran la función de los genes y las hormonas en el desarrollo del sistema reproductor y la conducta.

4.2. Trastornos cromosómicos

4.2.1. Mujeres XO (Síndrome de Turner) (ST)

Es la anormalidad de los cromosomas sexuales más frecuente, afecta a una de cada 2500 niñas recién nacidas. Consiste en la ausencia total o parcial de uno de los cromosomas X. En la mayoría de los casos consiste en una monosomía 45, X, y el cromosoma X procede de la madre. En otros casos, se observan duplicación o deleción de algún brazo del cromosoma, brazo largo en anillo (rX) o incluso mosaicismo (45, X/46, XX) (Hong y col., 2014). Todas estas variantes justifican un amplio espectro de casos en el ST. Como consecuencia de los cambios cromosómicos las personas con este síndrome son haploinsuficientes para algunos genes (Ranke y Saenger, 2001).

Las pacientes con monosomía X son las que tienen un fenotipo más severo. En estos casos, las principales características son la disgenesia ovárica (ovarios no desarrollados y disfuncionales), fenotipo de mujer y baja

² En las búsquedas bibliográficas en inglés hay que introducir los términos Disorders of Sexual Development (DSD) o Intersexes.

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

Figura 25. Clasificación de los trastornos del desarrollo sexual.

estatura con aspecto disomorfo. Los órganos sexuales internos y externos son femeninos pero al no funcionar los ovarios hay una carencia en la producción de estrógenos y no se presenta la pubertad, no hay menarquía y son infértiles. En los casos de ausencia completa del segundo cromosoma X los ovarios no se desarrollan o se desarrollan no funcionales (disgenesia) porque se requieren los dos cromosomas X para su diferenciación y desarrollo. Sin embargo, estas personas se desarrollan como mujeres con órganos sexuales internos y externos femeninos. Al acercarse la edad se induce la pubertad con estrógenos y se mantiene el tratamiento hormonal de por vida (Ranke y Saenger, 2001).

En el ST no sólo se afecta el sistema reproductor. Las mujeres con este síndrome pueden presentar anomalías cardíacas y renales, problemas metabólicos conducentes a la obesidad, enfermedades autoinmunes y menor desarrollo que refleja afectación del sistema esquelético y la hormona del desarrollo.

¿Cómo es el cerebro de niñas ST antes del tratamiento hormonal? Contestar a esta pregunta es importante porque nos indica cómo es el desarrollo del cerebro de las mujeres en ausencia de estrógenos. Marzelli y cols (2011) han comparado estas chicas con un grupo de chicas control de similar edad. Los cerebros de las chicas ST tienen el mismo volumen total de sustancias

gris y blanca que el grupo control. Sin embargo, la distribución es diferente. Las chicas ST tienen bilateralmente menos volumen de sustancia gris en las circunvoluciones precentral y postcentral y en el lóbulo parietal que el grupo control mientras que presentan mayor volumen que éste en la ínsula, el lóbulo temporal izquierdo y el putamen derecho.

Aunque el IQ es generalmente normal, las mujeres con ST muestran dificultades con las habilidades espaciales y la memoria verbal. Estos aspectos de su conducta correlacionan con el menor volumen del lóbulo parietal y las regiones pre- y post-central como se ha visto anteriormente. Las funciones ejecutivas también se ven afectadas (Hong y Reiss, 2012). Además, presentan baja autoestima, timidez y ansiedad social. Todo el cuadro psicopatológico se puede mejorar induciendo la pubertad, la terapia hormonal sustitutiva, la cirugía estética y el apoyo psicológico para manejar la dismorfia corporal.

La orientación sexual en estas personas es heterosexual. Es interesante recordar que en el ST hay una carencia de estrógenos hasta la terapia sustitutiva de la pubertad. La actividad sexual depende del cuadro psicológico general y la confianza en el aspecto corporal. Aquellas mujeres con ST que tienen pareja valoran su actividad sexual como satisfactoria. Se desconoce si el cuadro psicológico que se ha descrito es consecuencia

de la ausencia de los estrógenos, a la percepción de la dismorfia corporal o ambos factores.

4.2.2. Hombres XXY (Síndrome de Klinefelter) (SK)

El SK es la forma más frecuente de variación cromosómica (aneuploidia) en varones, afecta a uno de cada 660 recién nacidos. Se caracteriza por un cariotipo 47, XXY, hipogonadismo, testículos pequeños, criptorquidia, azoospermia e infertilidad. El SK constituye el 11% de los casos de azoospermia y el 3% de los casos de infertilidad masculina. Otras variantes del SK son 48, XXXY, 48, XXYY, 49, XXXXY y los casos de mosaicismo (47,XXY/46,XY). Estos últimos son los menos severos. Como quiera que la expresión fenotípica no es llamativa, el SK raramente es diagnosticado en la niñez, un 10% de los casos se diagnostica durante la pubertad y sólo el 25% en la edad adulta, cuando se presentan problemas de infertilidad del varón. Se ha descrito que los niveles de testosterona prenatal y postnatal son bajos, aunque no hay acuerdo en este punto. En el adulto los niveles suelen ser bajos (Nieschlag, 2013).

Aparte de la infertilidad, los varones con SK tienen una estatura superior a la media como consecuencia de afectación del desarrollo esquelético y, además, presentan desarrollo de las mamas (ginecomastia). También mayor riesgo de diabetes, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo y enfermedades autoinmunes. Estas comorbilidades reflejan que la aneuploidia XXY afecta diferentes tejidos del organismo (Nieschlag, 2013).

¿Qué impacto tiene sobre el cerebro un cromosoma X adicional en un varón XY? Hay un estudio reciente que observa que en chicos SK, antes del tratamiento de androgenización con testosterona, hay una disminución del volumen de la corteza de los lóbulos occipital y parietal y un incremento de volumen en la ínsula y la corteza temporal con respecto a dos grupos control de chicos y chicas adolescentes (Hong y cols., 2014). Se producen cambios prácticamente en las mismas estructuras que en el ST y que fueron descritos en la sección anterior. El estudio de Hong y col., es especialmente interesante porque añade chicas ST. Al comparar a los grupos SK y ST apreciaron un efecto lineal dependiente del número de cromosomas X. A más cromosomas X los efectos encontrados en las regiones parieto-occipitales y la ínsula son mayores.

También se han descrito diversos grados de afectación cognitiva con relación al lenguaje y las habilidades espaciales. La región parietal es importante para las

funciones espaciales y hemos visto que está afectada en adolescentes con SK. Los varones SK presentan mayor morbilidad psiquiátrica para depresión, autismo, ansiedad, hipo/híper actividad y esquizofrenia.

Con el fin de masculinizar, se recomienda la terapia sustitutiva con andrógenos al alcanzar la pubertad. Sin embargo, con respecto al género y la orientación sexual los varones SK presentan un espectro amplio. Según Diamond y Watson (2004), en la mayoría la identidad de género es congruente con los genitales masculinos. Sin embargo, un porcentaje no pequeño eligen vivir como mujeres aunque en la adolescencia se les impusiera la masculinización; también los hay que prefieren una vida andrógina sin tratamiento con testosterona. Con respecto a la orientación sexual se observa tanto heterosexualidad como la homosexualidad. El amplio espectro que muestran los hombres SK con respecto a la identidad de género y la orientación sexual puede ser un reflejo de la mayor o menor androgenización experimentada por sus cerebros en épocas pre y post-natal. Los niveles bajos de testosterona en esos periodos podrían facilitar la disforia de género (transexualidad) y la orientación homosexual.

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

4.3.1. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA)

El SIA fue clínicamente caracterizado por Morris (1953) a mediados del siglo pasado. En su forma completa, es un trastorno de resistencia a los andrógenos que produce un fenotipo de mujer en un varón con cariotipo XY y testículos. Los testículos son funcionales y producen andrógenos que alcanzan una concentración normal apropiada a cada edad. El SIA se debe a una mutación en el gen del receptor de andrógenos (RA) que se localiza en el cromosoma X. El RA es un factor de transcripción que es miembro de la superfamilia de los receptores nucleares. En su forma incompleta el SIA se manifiesta con fenotipo de varón con ginecomastia durante la adolescencia e infertilidad (Hughes y col., 2012).

El SIA completo (SIAC) se suele diagnosticar porque en niñas se aprecia dos abultamientos inguinales en los labios mayores o porque en la adolescencia presentan amenorrea (figura 26). El desarrollo del fenotipo de mujer se debe a dos factores. En primer lugar, el RA no es eficaz y los andrógenos no ejercen sus efectos sobre el

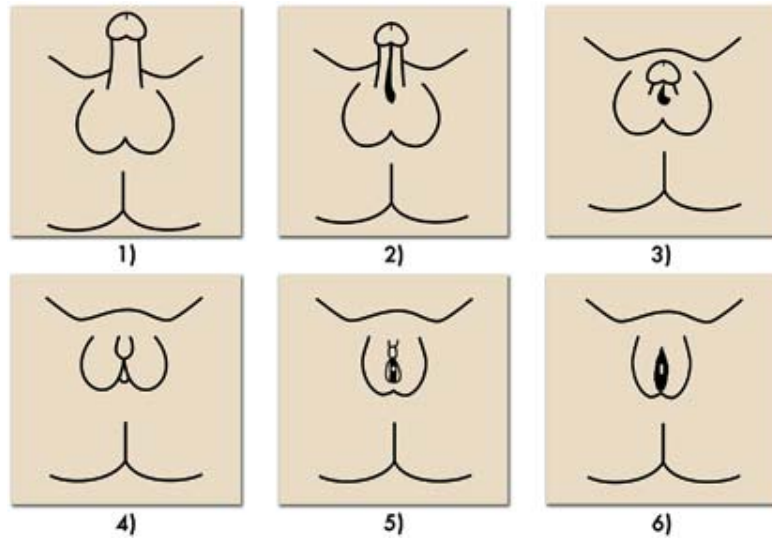


Figura 26. Representación esquemática del grado de afectación de los genitales externos en el Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (SIA) y en el síndrome de Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC). Conforme menor es la masculinización mayor es la diferenciación femenina de los genitales. 1: masculinización normal en el útero; 2: hipospadias (la uretra está abierta en la cara inferior del pene); 3: fenotipo masculino con falta de desarrollo del pene; 4: ambigüedad genital; 5: fenotipo femenino con clitoromegalia (clítoris grande) y fusión posterior de los labios; 6: fenotipo femenino. La sucesión de imágenes proporciona una idea de la complejidad y el amplio espectro de fenotipos que se pueden diferenciar en el SIA. Adaptado de Quinley y col (1995). Para alcanzar a comprender los efectos sobre los genitales externos en la HAC nos sirve recorrer las imágenes de estos autores en sentido inverso de 6 a 3. Se aprecia como los grados crecientes de androgenización en el HAC masculinizan los genitales femeninos.

ADN; por otra parte, los andrógenos circulantes son aromatizados a estradiol y éste ocasionará el desarrollo de los caracteres secundarios femeninos. No suelen presentar vello púbico ni en axilas que depende de los andrógenos corticosuprarrenales (Minto y cols., 2003).

Los individuos con SIAC no tienen ovarios ni trompas de falopio. En el SIAC completo no tienen útero, cérvix ni vagina proximal debido a la acción de la hormona antimulleriana producida por las células de Sertoli del testículo.

El desarrollo psicosexual del SIAC es femenino, la identidad de género es de mujer y la orientación heterosexual. Los estudios sobre sexualidad más antiguos (Minto y cols., 2003) observaron algún tipo de disfunción sexual en relación con dificultad para la penetración debido a menor longitud de la vagina. Con respecto a la sexualidad no se encuentran diferencias entre mujeres SIAC y mujeres controles en relación con fantasía, activación sexual, deseo, y experiencia de orgasmos (Wilson y cols., 2011). En los casos de SIA incompleto algunos individuos sienten que son varones y los tratamientos en la niñez (castración) plantean un serio problema.

Sólo hay un trabajo en la literatura científica que aborde el cerebro de mujeres SIAC (Tank y col., 2015).

Se sabe que los hombres y las mujeres difieren en las habilidades espaciales, los hombres resuelven mejor los test de rotación mental de figuras geométricas (Voyer y col., 1995). Utilizando resonancia magnética funcional las mujeres SIAC muestran un patrón de activación en el lóbulo parietal similar a las de las mujeres control, lo que indica una feminización del lóbulo parietal en el síndrome SIAC y que el dimorfismo sexual en la rotación mental se debe a la funcionalidad del RA antes o inmediatamente después del nacimiento que es cuando los andrógenos se encuentran a un nivel alto en el feto y el recién nacido.

4.3.2. Síndrome de hiperplasia adrenal congénita (HAC)

La HAC es un trastorno autosómico recesivo que ocurre en uno de cada 5000-15000 nacimientos. En el 95% de los casos se debe a una mutación del gen CYP21A que codifica la enzima 21-hidroxilasa (21-OH). La deficiencia de 21-OH impide la formación de cortisol y las sustancias precursoras del cortisol inclinan el metabolismo a una superproducción de andrógenos en la corteza de las glándulas suprarrenales. Los niveles de andrógenos están incrementados desde la

vida fetal de las niñas y, en consecuencia, al nacer presentan cierto grado de masculinización en los genitales. El grado de masculinización puede variar desde una hipertrofia simple del clítoris hasta la fusión parcial de los labios mayores que presentan una apariencia parecida al escroto (New y cols., 2013) (figura 26). El diagnóstico se hace pronto al nacer, se emplea tratamiento hormonal sustitutivo y cirugía para feminizar los genitales en la infancia. Se crían como niñas.

El volumen del cerebro de las niñas con HAC es el propio de su sexo. Sin embargo presentan una disminución del volumen de la amígdala (Merke et al., 2003). Pero lo que más llama la atención es la existencia de zonas de hiperintensidad (brillo) en las imágenes de la sustancia blanca que pueden indicar pérdida de mielina o de consistencia de los axones en esas regiones (Mnif y col., 2013). Hasta el presente no se ha podido dilucidar si los cambios observados se deben al exceso de andrógenos prenatales, el bajo nivel de glucocorticoides o una combinación de ambos.

Las niñas con HAC presentan inclinación por juegos típicos de niños y prefieren jugar con niños. Aunque la gran mayoría de las mujeres con HAC están contentas con su identidad de género como mujer, una pequeña minoría (3-4%) desean vivir como hombres (Hines, 2006). En relación con la orientación sexual, la gran mayoría de los estudios señalan que las mujeres que sufrieron HAC en útero es menos probable que sean exclusivamente heterosexuales sino más bien bisexuales. Hay una reducción de la heterosexualidad tanto en el ámbito de la fantasía como de las relaciones sexuales, especialmente a partir de la pubertad. Estos aspectos de la orientación sexual son dependientes del grado de exposición a los andrógenos en vida fetal (Hines, 2011).

4.4. Disruptores endocrinos

En apartados anteriores se ha visto que el desarrollo y diferenciación del sistema reproductor está controlado por genes que gobiernan las hormonas, las enzimas del metabolismo hormonal y los receptores para las hormonas. Variaciones en cualquiera de estos niveles producen trastornos más o menos severos en la diferenciación y desarrollo del aparato reproductor que están asociados a aspectos psicológicos como son la identidad de género y la orientación sexual. Hay compuestos químicos naturales e industriales que mimetizan o antagonizan los efectos de los andrógenos o los

estrógenos y, por lo tanto, interfieren en la normal diferenciación sexual del organismo (Svechnikov y col., 2014). A estos compuestos se los denomina colectivamente interruptores o disruptores endocrinos (DE).

Los compuestos estrogénicos con efectos de DE se clasifican en dos grupos. Los xenoestrógenos, que son compuestos no esteroideos que se utilizan en la industria y la agricultura y los fitoestrógenos, sustancias no esteroideas que se encuentran de modo natural en las plantas y los hongos (Weiss, 2011). Los DE o se inhalan en la atmósfera o se ingieren en la dieta.

Dos hechos han dirigido la investigación hacia los DE. En primer lugar, entre los años 40 y 70 del pasado siglo para evitar el aborto espontáneo en mujeres se las trató con dietilestilbestrol, fármaco sintético no esteroideo con potentes efectos estrogénicos. Con el tiempo se comprobó que esta sustancia afectaba el desarrollo del sistema reproductor y se asociaba a cáncer de testículo y de vagina en edad adulta. Más adelante, también se comprobó un incremento de los trastornos del sistema reproductor en el varón (criptorquidia, hipospadias, baja producción de esperma). A partir de estos hechos, durante los últimos decenios se propuso la hipótesis de que los DE también podrían causar trastornos en los sistemas reproductor y nervioso y afectar a la conducta sexual. Esta hipótesis está ampliamente demostrada con modelos animales (figura 27), en la especie humana es más complejo demostrar la causalidad porque los estudios tienen que ser de correlación o transversales.

Para que el varón sea fértil es importante que durante la vida fetal los testículos desciendan desde la cavidad abdominal hasta el escroto siguiendo el conducto inguinal. En la criptorquidia se produce un descenso incompleto de uno o los dos testículos que se corrige quirúrgicamente a los pocos meses de nacer. El descenso de los testículos está regulado por la testosterona y la *Insl3*, dos hormonas producidas por las células de Leydig de los testículos fetales. *Insl3* estimula el desarrollo del *gubernaculum testis* (gubernáculo) que fija los testículos cerca en la apertura interna del conducto inguinal. Los testículos emigran al escroto unidos al gubernáculo que, posteriormente degenera. El proceso de migración de los testículos al escroto depende de la *Insl3*. La disfunción de las células de Leydig retiene a los testículos en el abdomen o el conducto inguinal. La criptorquidia tiene un origen genético, cualquier mutación que afecte a la síntesis de testosterona o la de *Insl3* producirá criptorquidia. El origen genético del

EFECTOS DE ALGUNOS DISRUPTORES ENDOCRINOS SOBRE ROEDORES					
GRUPO QUÍMICO	FUENTE	MECANISMO DE ACCIÓN	MACHO	HEMERA	
1. EFECTOS ESTROGÉNICOS	<i>Alquilfenoles</i>	Herbicidas, pinturas, detergentes, papel y textiles	Ligan al RE; débil acción androgénica	<ul style="list-style-type: none"> Menor síntesis de T Testículos pequeños Menos esperma 	Masculinización endocrina y sexual
	<i>Isoflavonas</i>	Soja, alfalfa, trébol	Ligan al RE	Feminización endocrina y sexual	Masculinización endocrina y sexual
	<i>Bisfenol A</i>	Plásticos, resinas, pegamentos dentales	Ligan al RE; potente acción antiandrogénica	Feminización endocrina y sexual	Masculinización endocrina y sexual
2. EFECTOS ANTI-ANDROGÉNICOS	<i>Bifenilos policlorados</i>	Pesticidas	Ligan RA como antagonistas	<ul style="list-style-type: none"> Desarrollo anormal del sistema reproductor Feminización 	Masculinización endocrina
	<i>Ftalatos</i>	Adhesivos, aerosoles, recubrimientos sobre papel	Impiden la síntesis de andrógenos	<ul style="list-style-type: none"> Desarrollo anormal del tracto reproductor Feminización 	-----

Figura 27. Efecto de algunos disruptores endocrinos sobre el sistema reproductor de los roedores. RA: receptor de andrógenos. RE: receptor de estrógenos

trastorno es avalado por estudios que señalan una incidencia familiar mayor y también entre hermanos. Sin embargo, hay datos que sugieren que también puede ser inducido por agentes externos. Los efectos de los DE han sido revisados recientemente con respecto a la criptorquidia y otras disgenesias testiculares (Svechnikov y col., 2014). Los polibromofenilos, que se utilizaban en los plásticos empleados en electrónica, y los pesticidas se encuentran en mayor concentración en la leche de las madres que tienen hijos con criptorquidia. Hay que recordar que estas sustancias tienen efectos antiandrogénicos (figura 27) y, en consecuencia, pueden impedir la acción de la testosterona en el descenso del testículo. También se ha observado que los niños nacidos de madres tratadas con dietilestilbestrol tienen una mayor incidencia de criptorquidia que se podría explicar por

los potentes efectos estrogénicos de esta sustancia, capaces de suprimir la producción de testosterona e Insl3 por las células de Leydig fetales (Svechnikov y col., 2014).

4.5. Qué nos enseñan los trastornos del desarrollo sexual

En primer lugar, y como era de esperar, que existe una relación entre genotipo y fenotipo tanto a nivel morfológico, fisiológico como conductual. Variaciones en el número de cromosomas, los receptores de las hormonas gonadales o las enzimas que intervienen en el metabolismo de los esteroides producen cambios morfológicos, fisiológicos y conductuales relacionados con la reproducción y la conducta sexual.

Desde el punto de vista de la reproducción y la sexualidad el gen *SRY* y la testosterona son determinantes para la diferenciación sexual del cerebro y la conducta masculina. La ausencia del cromosoma Y (no hay gen *SRY* ni producción significativa de testosterona) produce un fenotipo de hembra y conducta heterosexual femenina en las mujeres XO (síndrome de Turner). Si se añaden más cromosomas X al varón, como sucede en el síndrome de Klinefelter se deteriora en diverso grado la androgenización de estas personas y se producen efectos en el sistema reproductor (infertilidad) y la probabilidad de sentir incongruencia de género (transexualidad) u orientación homosexual es mayor que en la población en general.

Otros hechos que apoyan la importancia de la testosterona los proporcionan el SIA y HAC. Si en un varón XY se produce testosterona pero no es funcional se desarrolla un fenotipo de mujer con identidad de género de mujer y orientación heterosexual. Sin embargo, cuando una mujer XX se androgeniza, como es el caso de la HAC, el fenotipo, dependiendo del grado de androgenización, se masculiniza y aumenta la probabilidad de orientación bisexual.

RESUMEN INTERMEDIO

El proceso de diferenciación sexual de las gónadas, el sistema reproductor interno y los genitales requiere el funcionamiento muy ajustado de cadenas de genes y las hormonas producidas por las gónadas. Cuando se producen fallos a nivel de los cromosomas, los genes o las hormonas gonadales se inducen diferenciaciones atípicas denominadas Trastornos del Desarrollo Sexual (TDS). Los TDS también pueden ser producidos por variables externas epigenéticas, como es el caso de algunas sustancias industriales. Variaciones en el número de cromosomas, los receptores de las hormonas gonadales o las enzimas que intervienen en el metabolismo de los esteroides producen cambios morfológicos, fisiológicos y conductuales relacionados con la reproducción, la identidad de género y la orientación sexual.

Aneuploidía: Cambio en el número de cromosomas.

Monosomía: Pérdida de un cromosoma.

Dismorfo: Que padece una deformación.

Hipospadias: Es una anomalía congénita por la que el pene no se desarrolla de la manera típica.

5. PUBERTAD Y DESARROLLO SEXUAL

Tanto la pubertad como la adolescencia muestran un inicio y desarrollo dimorfos. La pubertad es un periodo de transición entre la niñez y la edad adulta. Durante este periodo se producen importantes cambios hormonales, físicos y conductuales con el fin de alcanzar la madurez sexual y reproductora. Este periodo del desarrollo que se caracteriza por aceleración del crecimiento, cambios en la masa corporal, la distribución de la grasa y la aparición de los caracteres sexuales secundarios, también se acompaña de modificaciones psicológicas que afectarán a la vida adulta y el rol de los individuos en la sociedad.

En los mamíferos, la pubertad precisa la completa maduración del eje hipotálamo, hipófisis y gónadas y el establecimiento del circuito hormonal de retroalimentación (feed-back) que regula los tres niveles. El comienzo de la pubertad varía entre las especies y depende de factores genéticos, nutricionales y climáticos (temperatura y fotoperiodo). En nuestra especie está influenciada por la situación socioeconómica. La pubertad, incluso se puede ver afectada por fármacos y compuestos químicos en el ambiente.

Concurrente con el inicio de la madurez reproductora, o inmediatamente después, se sitúa la adolescencia, que es un periodo de maduración cognitivo-afectiva. Mientras que la pubertad está dirigida a alcanzar la madurez reproductora y depende de la maduración del hipotálamo, la adolescencia se dirige a la maduración cognitivo-afectiva y la integración social del adulto, y requiere el desarrollo o maduración de circuitos neocorticales y límbicos. No son dos procesos separados, el proceso de maduración neuroendocrina reproductora afecta también al desarrollo cerebral y la conducta.

5.1. Caracterización e inicio de la pubertad

La pubertad es un periodo en el que ocurren cambios predecibles en los caracteres sexuales primarios y secundarios. Este proceso fue tipificado en etapas del desarrollo por Tanner (figura 28). El inicio de la pubertad es variable y depende de factores geográficos y socioeconómicos. Si nos referimos a la población europea, en las niñas la pubertad ocupa un periodo de 3 a 4 años y comienza entre los 9 y los 11 años (Tanner II) y finaliza poco después de cumplir los 15 años (Tanner V). En los niños el desarrollo puberal comienza entre los 12 y los 14 años, dos años después que las niñas. También hay dimorfismo sexual en la pubertad.

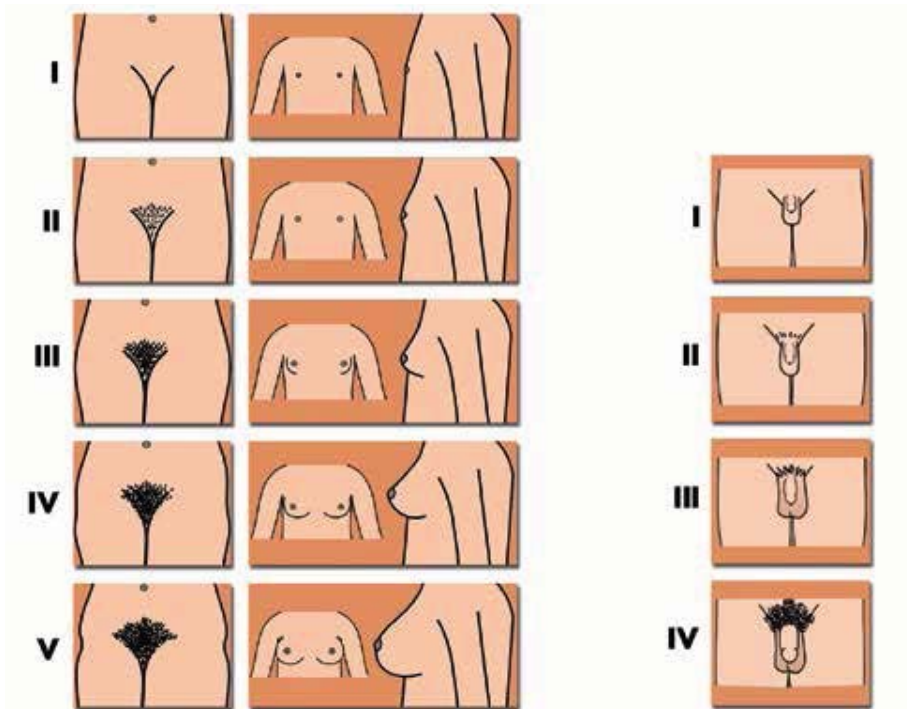


Figura 28. Etapas del desarrollo de Tanner para la mujer y el hombre. **Etapas en las niñas:** Tanner I o prepuberal: pecho infantil con mamas sin tejido glandular. No hay vello púbico. 10 años o menor. Tanner II: Botón mamario con algo de tejido glandular que lo circunda. Vello púbico fino y liso. Ligera pigmentación en los labios mayores; 10.5 años. Tanner III: La mama se extiende más allá de la areola y comienza a elevarse. Vello púbico más grueso y rizado que comienza a extenderse; 11 años.

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

5.2. Control genético y endocrino del desarrollo en la pubertad

El desarrollo en la pubertad es un proceso complejo que está regulado por factores genéticos, hormonales y ambientales. Se acepta que el inicio de la pubertad es poligenético. Dos neuropéptidos, la kisspeptina, codificada por el gen *KISS1* que se localiza en el brazo largo del cromosoma 1 y la neurokinina B (NKB), codificada por el gen taquiquinina 3 (*TAC3*) en el cromosoma 12, se consideran necesarios para el inicio de la pubertad.

Estudios en roedores y humanos demuestran que mutaciones que afectan a la funcionalidad de estos genes, o a la de los genes que codifican los receptores para la kisspeptina o la neurokinina B producen trastornos en la maduración sexual y la fertilidad (Kurian y col., 2012).

Las neuronas de los núcleos arcuato y anteroventral periventricular del hipotálamo co-expresan kisspeptina y NKB. El neuropéptido NKB estimula la producción de pulsos de KISS-1, que a su vez estimulan la producción de gonadotropina (GnRH; del inglés gonadotropine releasing hormone) en las neuronas de la eminencia

media. La GnRH induce la liberación de hormona luteinizante o luteotropina (LH; del inglés luteinizing hormone) y estimulante del folículo o foliculotropina (FSH; del inglés follicle-stimulating hormone) en la adenohipófisis que estimularán la producción de hormonas gonadales. Así se inicia el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Las neuronas del núcleo arcuato también expresan receptores para estrógenos y andrógenos y, por tanto, son blancos para los esteroides gonadales del macho y la hembra. Éstos frenarán la producción de KISS-1 cerrando un meca-

nismo de retroalimentación negativa (*feedback negativo*) (Kurian y col., 2012). La señal que pone en marcha la kisspeptina media en los acontecimientos que inician la pubertad (Kurian y col., 2012). De hecho, la pubertad es el periodo en el que se pasa de una producción infantil de GnRH a otra adulta (figura 29).

Durante la pubertad la GnRH es secretada en pulsos nocturnos. Las células gonadotropas de la adenohipófisis responden secretando LH y FSH que estimulan testículos y ovarios para producir testosterona o estradiol. Los esteroides gonadales inducen el desarrollo de

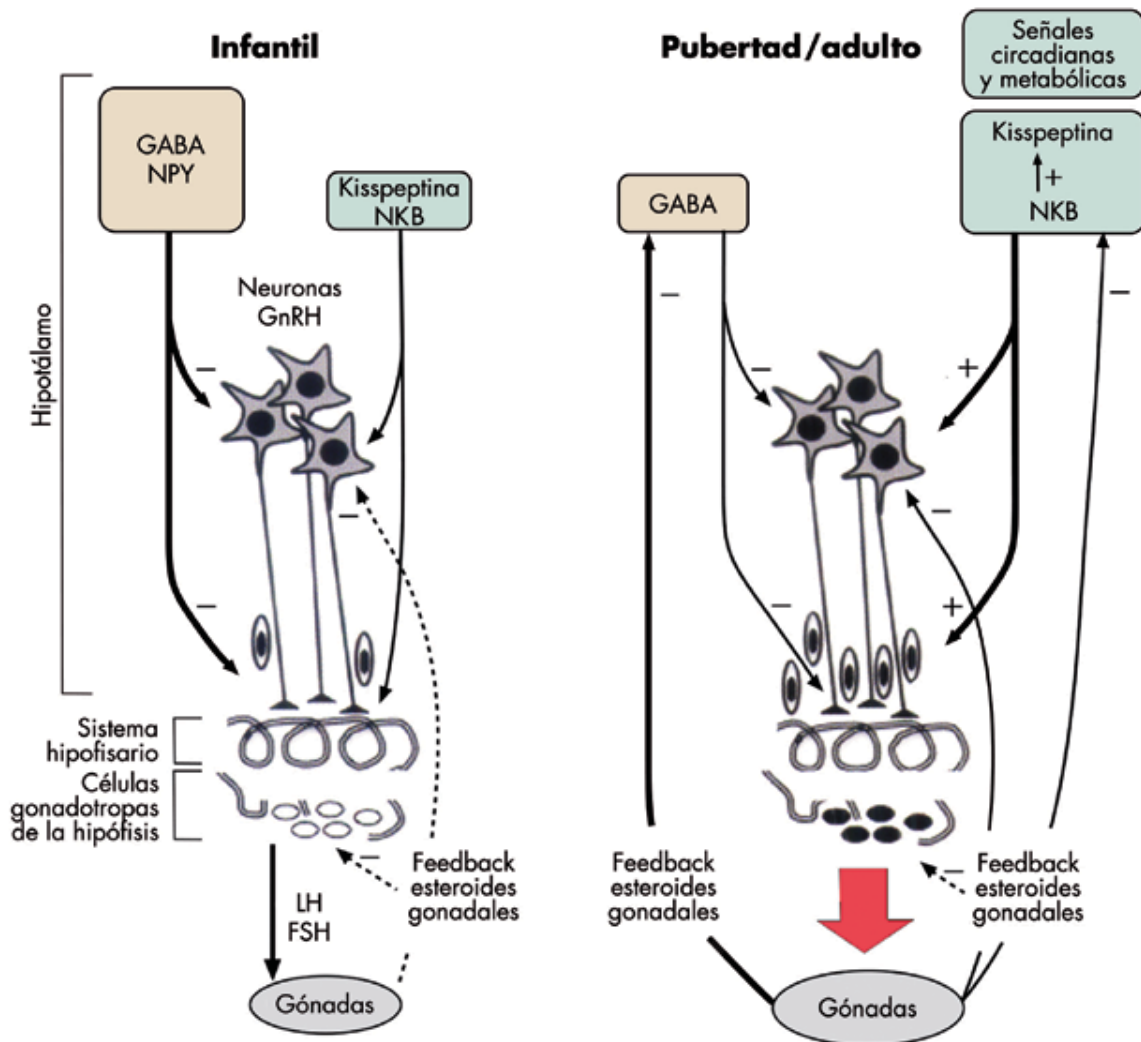


Figura 29. Funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas antes y a partir de la pubertad. El paso de una producción de hormonas sexuales infantil a una adulta (pubertad) lo determina la estimulación que ejerce el neuropéptido NKB sobre la producción de kisspeptina. En época infantil el GABA y el neuropéptido Y (NPY) ejercen un efecto inhibitorio sobre las neuronas GnRH del hipotálamo y la producción de kisspeptina y NKB es baja. A partir de la pubertad se invierte la situación y se consigue la estimulación adulta de las neuronas GnRH. GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas. Esquema modificado de Terasawa y Kurian (2012).

los caracteres sexuales secundarios y los cambios corporales asociados con la pubertad.

El estradiol y la testosterona son esenciales para el desarrollo durante la pubertad. A nivel sistémico influyen en la producción de hormona del crecimiento (GH, del inglés growth hormone) y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, del inglés insulinic growth factor). En ambos sexos, el estrógeno controla el desarrollo y fusión de la epífisis de los huesos. Los estrógenos estimulan el crecimiento estimulando la GH por medio de los receptores alfa (RE- α) y beta (RE- β) de estrógenos que se expresan tanto en el hipotálamo como en la adenohipófisis. En el periodo prepuberal, tanto en niños como en niñas, los niveles de estrógenos y de GH muestran una correlación positiva. Los estrógenos incrementan el ritmo de producción basal de GH mientras que la testosterona estimula la cantidad producida de GH y de IGF-1 (principalmente por el hígado). Los niveles séricos altos de GH y IGF-1 son característicos de la pubertad (Kurian y col., 2012). Entre la mitad y el final de la pubertad el incremento de producción de GH es debido a que aumenta la cantidad de producción de GnRH y los pulsos de producción de la hormona se hacen más amplios. En las chicas el incremento en la producción de GH aparece en Tanner II y alcanza su techo en Tanner II-IV y la máxima producción de

IGF-1 ocurre a los 14.5 años. Sin embargo, en los chicos el incremento en la producción de GH es más tardío (Tanner IV) y la máxima producción de IGF-1 ocurre hacia los 15.5 años (Kurian y col., 2012). También aquí los mecanismos son dimorfos.

5.3. Cambios cerebrales durante la adolescencia

La pubertad es un periodo de diferenciación de los caracteres sexuales secundarios y, también, de cambios morfológicos en el cerebro que se asocian a la maduración cognitiva y afectiva que tiene lugar durante la adolescencia. Gracias a las técnicas de neuroimagen se han podido realizar estudios ontogenéticos del desarrollo de la corteza cerebral y la sustancia blanca.

La corteza cerebral supone el ochenta por ciento de toda la sustancia gris del cerebro y se encarga de las funciones conductuales más complejas. Los estudios ontogenéticos de la corteza se han dirigido a medir su grosor. Este tipo de mediciones han demostrado que hay diferentes trayectorias de desarrollo entre los 5 y los 30 años dependiendo de la región de la corteza estudiada, es decir, su origen filogenético y el número de capas. Como han explicado Shaw y cols. (2008) y se puede apreciar en la figura 30, la mayor parte de la isocorteza (seis capas) frontal, temporal, parietal y occipi-

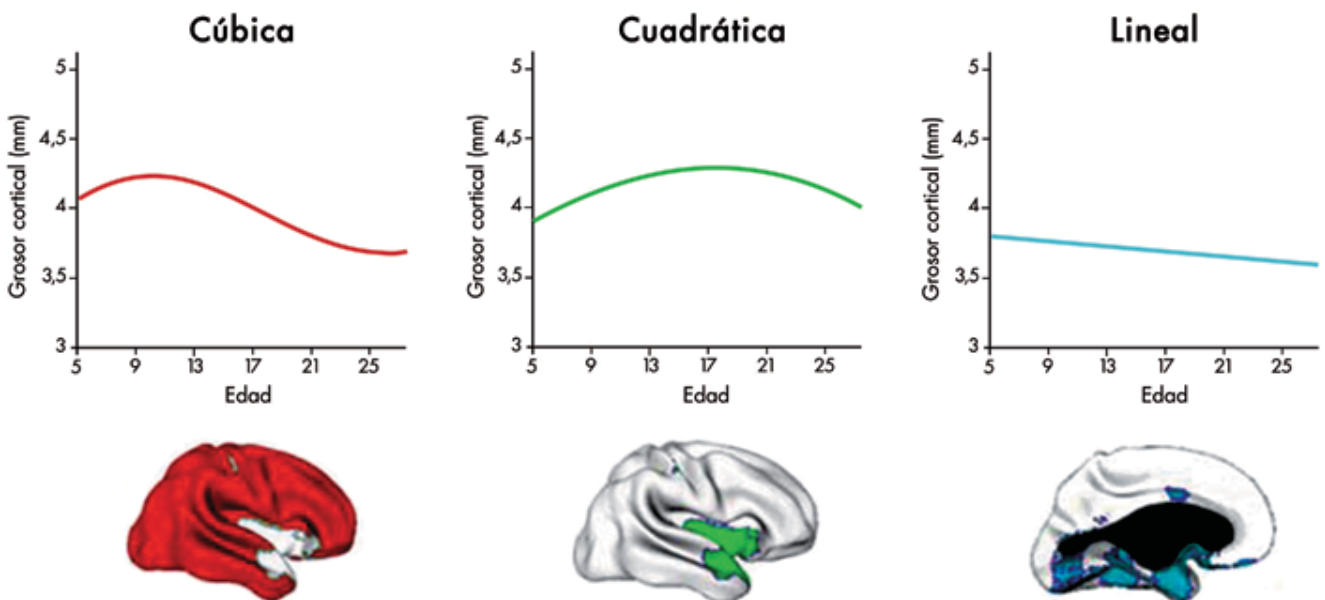


Figura 30. Trayectorias del desarrollo de la corteza cerebral durante la pubertad y la adolescencia. Para las trayectorias cúbica y cuadrática el proceso de adelgazamiento de la corteza comienza al principio o al final de la pubertad. Adaptado de Shaw y col. (2008).

tal sigue una trayectoria cúbica (incremento, decremento y estabilización). Sin embargo, regiones corticales con una constitución laminar más simple presentan trayectorias de crecimiento cuadráticas (incremento seguido de decremento) o lineales (decremento). La ínsula y la corteza del cíngulo que son estructuras límbicas, siguen una trayectoria cuadrática mientras que las cortezas piriforme y medial temporal siguen una trayectoria lineal.

La corteza cerebral de los mamíferos, también en nuestra especie, contiene receptores para andrógenos y estrógenos y enzimas como la aromataasa y la reductasa. El cerebro no es ajeno a los cambios que ocurren en otros tejidos durante la pubertad y las hormonas gonadales también van a incidir en el desarrollo de las trayectorias descritas anteriormente. De hecho, se ha comprobado que el adelgazamiento que experimenta la corteza durante la adolescencia en las tres trayectorias (figura 30) depende de la eficacia del receptor para los andrógenos (Raznahan et al., 2010).

En la figura 30 se observa que para la trayectoria cúbica el proceso de adelgazamiento de la corteza comienza con la pubertad mientras que la trayectoria cuadrática se inicia cuando la pubertad ha avanzado. También se ha descrito dimorfismo sexual para las trayectorias de desarrollo de la corteza. Un dimorfismo que sigue un patrón h>m (figura 31).

En nuestra especie todavía no se conoce qué está ocurriendo a nivel celular en la corteza cerebral. Sin em-

bargo, a partir de los modelos animales en los que se ha estudiado podemos suponer que durante la pubertad tiene lugar una segunda ola de sinaptogénesis y arborización dendrítica seguida de una fase de poda neuronal antes de que se constituya la circuitería cerebral del adulto.

RESUMEN INTERMEDIO

Pubertad y adolescencia tienen un comienzo y desarrollo dimorfo. La pubertad consiste en la maduración reproductora mientras que la adolescencia se refiere a la maduración emocional y cognitiva que facilita la integración social en la vida adulta. En este periodo que incluye los dos procesos se producen cambios morfológicos y fisiológicos en todo el organismo, lo que incluye al cerebro. Los cambios de los caracteres sexuales secundarios se clasifican en etapas que fueron descritas por Tanner. Dos genes que codifican los neuropeptidos kisspeptina y neuroquinina B son esenciales para el inicio de la pubertad.

Poligenético: Que intervienen varios genes.

Neuropeptidos: Moléculas pequeñas formadas por unos pocos aminoácidos que se forman en las neuronas y actúan como neurotransmisores, neuromoduladores o como hormonas.

Grosor cortical: Con técnicas de neuroimagen se puede medir en decenas de miles de puntos la distancia entre la sustancia blanca y la piamadre.

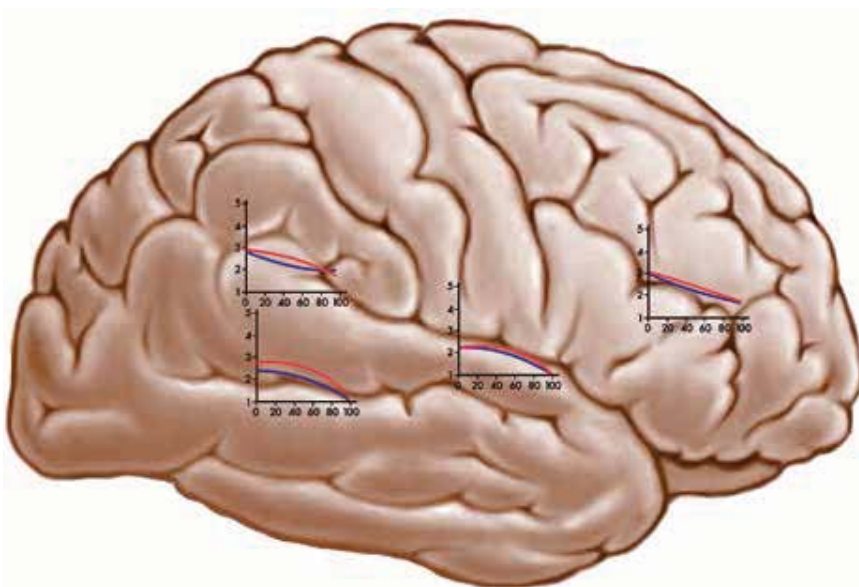


Figura 31. A lo largo de la vida el grosor de la corteza cerebral está determinado por el sexo y la edad como demuestra el estudio de Sowell y col (2007). Adaptado de estos autores. En azul la trayectoria cortical de los hombres y en rojo la de las mujeres.

6. CONTROL NEUROHORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA HEMBRA

La reproducción requiere el apareamiento de dos individuos de diferente sexo. Por razones de claridad la hembra y el macho se abordan por separado pero, en realidad lo que ocurre en la naturaleza es una conducta interactiva de los dos sexos en la que cada paso tiene consecuencias fisiológicas y conductuales para ambos.

Si se hiciera una encuesta sobre la finalidad de la conducta sexual algunas personas contestarían que es la obtención de placer; sin embargo, el fin de esta conducta es transmitir el ADN. El placer que conlleva la conducta sexual forma parte del sistema motivacional y de incentivo que incrementa la probabilidad de la cópula.

En los mamíferos, la hembra determina cuándo hay cópula. Sólo las hembras en celo (estro) son receptivas a los intentos del macho para cubrirlas. Si la hembra no está en celo, por mucho que el macho intente montarla no responde con el reflejo de lordosis (figura 1) que es imprescindible para la penetración y eyaculación. En los primates y en nuestra especie el tema es mucho más complejo como se verá más adelante.

Para comprender los aspectos de atracción, motivación y ejecución de la conducta sexual, los modelos animales son imprescindibles para identificar los circuitos cerebrales que controlan la lordosis y cómo se activan por la acción de las hormonas procedentes de las gónadas.

Las hormonas, tanto prenatales como postnatales, intervienen en la conformación y expresión de la conducta sexual aumentando la probabilidad de expresión de ésta. Sin embargo, hay que tener en cuenta que unas veces lo hacen directamente actuando sobre los circuitos que controlan las conductas sexuales mientras que en otras actúan indirectamente por sus acciones sobre los sistemas sensoriales y motores, y los relacionados con la activación, la motivación, la emoción y el aprendizaje.

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

Un aspecto poco estudiado, pero crucial para comprender la función del dimorfismo sexual en el cerebro, es la ontogenia de la conducta sexual de la hembra. Sorprende que tanto la hembra como el macho recién nacidos tengan capacidad de expresar el reflejo de lordosis. A los 6 días de edad (en la rata el destete de las

crías se produce a los 21 días) tanto la hembra como el macho sin ningún tratamiento hormonal son capaces de mostrar conductas receptivas (lordosis) y proceptivas (movimiento de las orejas) si se les estimulan los flancos del cuerpo. Inyectando benzoato de estradiol (BE) la lordosis y el movimiento de las orejas se hacen más intensos (Williams, 1987). Por tanto, la hembra y el macho poseen las estructuras y circuitos nerviosos necesarios para la expresión de este reflejo. Además, estos circuitos son susceptibles de ser activados por los estrógenos porque responden más intensamente con el BE. A los 15 días de edad, si se administran dosis fisiológicas de estradiol y progesterona sólo la hembra muestra lordosis y movimiento de las orejas (Kow y cols., 2007). Estos experimentos sugieren que no sólo la hembra sino también el macho poseen los mecanismos neurales necesarios para la expresión de las conductas receptivas y proceptivas propias de la hembra. En el macho desaparecen cuando comienzan a desfeminizarse las estructuras relacionadas con la conducta femenina. Como veremos, el reflejo de lordosis quedará inhibido en el macho de forma permanente y en la hembra también, pero en ésta periódicamente se desinhibirá durante el estro (celo) por la acción cíclica del estradiol y la progesterona.

Se estudió que en el inicio del desarrollo hay bipolaridad en los sexos con respecto a la diferenciación de las gónadas, el sistema reproductor interno y los genitales externos que se resolvía con la diferenciación propia del macho y de la hembra. Ahora también se comprueba un proceso similar con respecto a la conducta de sexual y las estructuras cerebrales que la soportan.

6.2. Control hormonal de la conducta sexual de la hembra

6.2.1. Activación hormonal de la conducta sexual de la hembra

Estudios en roedores

En la hembra, las fluctuaciones de las hormonas ováricas son importantes en la pubertad, en el mantenimiento de los ciclos estrales y menstruales, la preñez y la menopausia. Ahora nos interesa la regularidad de los ciclos estrales ya que en el día de celo (o estro) se desinhibe la conducta de lordosis de la hembra. La regularidad de estos ciclos se ha estudiado con profundidad en los roedores y se debe a la secuencia en la producción de hormonas de las gónadas. Como se aprecia

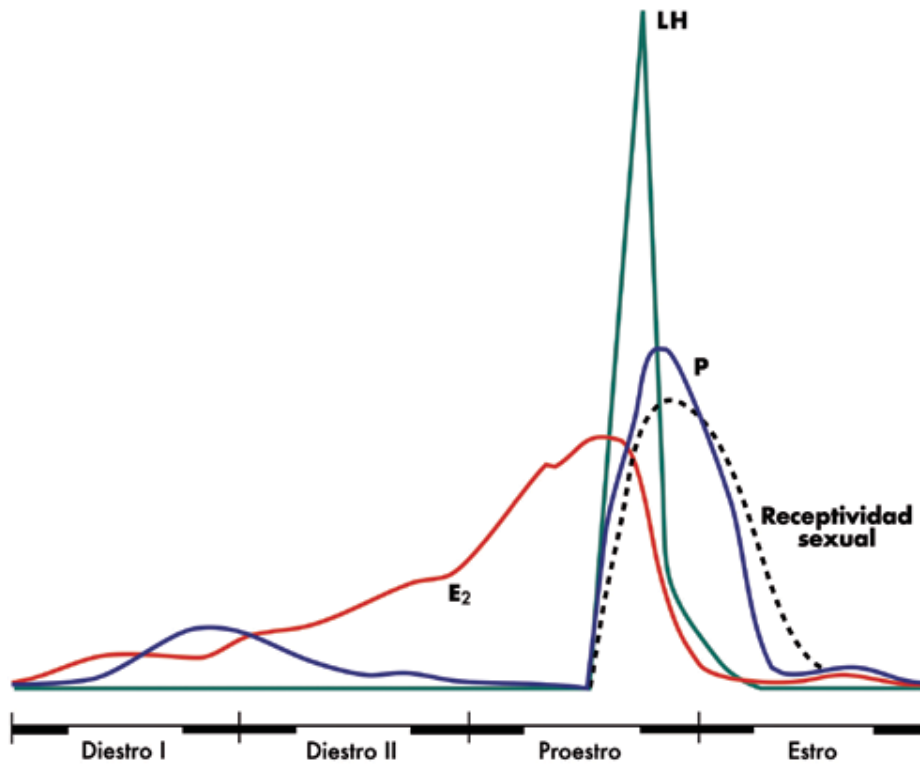


Figura 32. Ciclo estral de la rata. Se aprecian los cambios en los niveles séricos de estradiol (E₂), progesterona (P) y hormona luteinizante (LH). La línea discontinua señala el periodo de receptividad sexual de la hembra que coincide con la ovulación.

en la figura 32 el incremento progresivo de los niveles en suero de estradiol producido por los ovarios durante los días de diestro conduce a que en el día de proestro se provoque un incremento brusco de progesterona y un disparo de hormona luteínica. La LH es necesaria para que se produzca la ovulación y la secuencia estradiol-incremento de progesterona, induce la receptividad de la hembra (desinhibición del reflejo de lordosis) durante la noche del proestro y el día del estro. En la rata de laboratorio el ciclo dura cinco días. En otras especies el ciclo tiene duración mensual o estacional (cuadro 4).

Desde mediados del siglo pasado, cuando comienza el estudio científico de la conducta sexual en los laboratorios de Beach y Young, se sabe que la conducta reproductora de la hembra depende del estradiol y la progesterona. La rata adulta ovariectomizada pierde la capacidad de mostrar la respuesta de lordosis y la recupera cuando se le administra sistemáticamente dosis fisiológicas de estradiol. La recuperación de la lordosis es más completa si la administración de estradiol se

combina con la de progesterona (Pfaff, 1980). En las ratas ovariectomizadas y tratadas con estradiol, tanto la progesterona como la GnRH sincronizan la lordosis con la ovulación. En el proceso neuroendocrino que gobierna la respuesta de lordosis parece que la función de la progesterona en el hipotálamo ventromedial es crítica, porque la administración de sondas antisentido al ADN que impiden la formación del ARNm que produce el receptor de progesterona reduce significativamente la lordosis y las conductas proceptivas de la hembra (Ogawa y cols., 1994). El conjunto de estos experimentos señalan un aspecto esencial de la conducta sexual en los roedores: el estradiol y la progesterona *activan* la conducta sexual de la hembra al desinhibir la respuesta de lordosis que se encuentra bajo una inhibición tónica.

¿Dónde actúan el estradiol y la progesterona para producir la conducta receptiva de la rata hembra? Directamente sobre células del hipotálamo. Esto se sabe porque ratas hembras, a las que se les ha hipofisectomizado y ovariectomizado, eliminando el funcio-

CUADRO 4. Características del ciclo estral o menstrual en algunas especies.

Las hembras de los mamíferos presentan periodos cíclicos de actividad (estro) e inactividad sexual (diestro) que están controlados por los ciclos de hormonales del ovario. Si se tiene en cuenta la función del coito en la ovulación y la presencia de un cuerpo lúteo funcional (necesario para la gestación) se diferencian tres tipos de ciclo:

- a) La ovulación ocurre de forma espontánea y se establece un cuerpo lúteo. En estos casos la duración del ciclo estral (o el menstrual) es larga y varía de los 16 días del cobaya a los 28 en los primates. La receptividad ocurre alrededor de la ovulación.
- b) La ovulación es espontánea, pero el cuerpo lúteo no se forma si la hembra no copula y queda preñada. La duración del ciclo es de 4 o 5 días como sucede en la rata y el hámster. La receptividad máxima ocurre alrededor de la ovulación.
- c) La ovulación se produce a continuación del coito. La hembra se mantiene en estro (celo) hasta que copula. La cópula cesa el estro, produce la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. Es el caso del gato cuyo ciclo dura 16 días y, posiblemente, el conejo

Duración del ciclo (días)		Duración del celo (estro)
Cobaya	16-18	6-12 horas
Perro	60-64	7-9 días
Yegua	21	5-9 días
Oveja	16-18	20-30 horas
Vaca	21	14-18 horas
Rata	4-5	4-20 horas
Cerda	21	70-80 horas
Baboon	28-30	Variaciones individuales a lo largo del ciclo
Macaco Rhesus	28-30 (ciclo menstrual)	Variaciones individuales a lo largo del ciclo
Humanos	28-30 (ciclo menstrual)	La conducta sexual puede ocurrir durante todo el ciclo menstrual (no hay celo)

namiento del eje neuroendocrino hipotálamo-hipófisis-ovario, si se les inyecta estradiol y progesterona muestran la respuesta de lordosis ante la estimulación del macho (Pfaff y col., 1994).

La importancia del estradiol en la conducta sexual de la hembra también se ha comprobado en especies de órdenes tan diferentes como son los carnívoros y los ungulados (Capelleti y Wallen, 2015).

Estudios en primates

En la hembra de la mayoría de las especies de mamíferos que no son primates los mecanismos sexuales tanto fisiológicos como conductuales están restringidos a los días fértiles, como demuestran los experimentos realizados con ratas en los que se aprecia que las mismas hormonas que controlan la ovulación gobiernan la conducta sexual. Sin embargo, en los primates y

en nuestra especie no es preciso que esté ajustada la fertilidad con la conducta sexual (cuadro 4).

En los primates, la motivación sexual tiende a coordinar la conducta sexual con la fertilidad pero hay independencia entre el estado hormonal y la conducta sexual. Este mecanismo, que es único para los primates y la especie humana, permite la participación de variables sociales. El desarrollo de esta sexualidad compleja comienza a manifestarse en la adolescencia, cuando la hembra del macaco muestra motivación sexual influenciada por las hormonas y conducta sexual modulada socialmente (Wallen & Zehr, 2004). De todas formas, con sus peculiaridades, en los primates también se observa la activación hormonal de la conducta sexual de la hembra.

Los macacos son estacionales, tanto el macho como la hembra presentan una supresión del funciona-

miento del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas durante la primavera y el verano. Las hembras de macaco tienen ciclos menstruales y, en las épocas de ciclicidad, alrededor de la ovulación presentan cambios en la región genital, tumefacción y secreciones vaginales, y exhiben conductas proceptivas y receptivas. Las hembras de mayor rango alcanzan antes la pubertad, la madurez sexual y quedan preñadas antes que las de rango social inferior. La hembra adulta expresa motivación sexual buscando mayor proximidad con el macho y realizando conductas de sollicitación (golpes con la mano, presentación de los cuartos traseros, carreras, etc.). Las hembras de mayor rango social muestran mayor número de conductas de sollicitación al macho e impiden que las de menor rango se acerquen a él (Wallen & Zehr, 2004).

Las hormonas del ovario activan la conducta sexual de la hembra de macaco pero en interacción con variables sociales. Cuando la hembra se empareja con un macho muestra un pico de actividad sexual alrededor de la ovulación y cierta actividad sexual en el resto del ciclo, los niveles de estradiol correlacionan positivamente con la motivación de la hembra y ésta es mayor cuando los niveles de estradiol son más altos antes de la ovulación (Wallen y Zehr, 2004). Sin embargo, correlacionan negativamente con los niveles de progesterona después de la ovulación y no correlacionan con los niveles de testosterona.

El estradiol es crítico para la conducta sexual de la hembra. La hembra de macaco ovariectomizada en interacción con machos presenta menor número de conductas de aproximación, sollicitación y contacto sexual que las hembras ovariectomizadas y tratadas con BE (Thorton y Goy, 1986). En los primates, la hembra mantiene, aunque en menor grado, las conductas sociales y sexuales después de la ovariectomía. En la rata como se vio anteriormente la conducta sexual de la hembra cesa por completo después de la ovariectomía. La experiencia y la buena ejecución sexual cuentan en la hembra de macaco. Chambers y Phoenix (1986) compararon la conducta de hembras con alta y baja ejecución sexual después de la ovariectomía y comprobaron que las hembras con alta ejecución mostraron más conductas de sollicitación, fueron montadas y penetradas con eyaculación por el macho más veces que las hembras de baja ejecución que habían recibido BE.

La jerarquía social entre las hembras es importante, la propia organización social jerárquica crea tensión,

las hembras de más alto rango experimentan menos estrés que las de bajo rango. En esta estructura social la administración de estradiol a todas las hembras produce un incremento de la motivación sexual en las de alto rango de una forma dependiente de dosis mientras que no ejerce ningún efecto en las hembras subordinadas (Reding y cols., 2012). Todos los experimentos indican que el estradiol es crítico en la motivación sexual de la hembra de macaco pero que también hay una interacción de las variables sociales.

Estudios en la especie humana

En roedores y primates el estradiol juega una función importante en la motivación sexual de la hembra, ¿sucede lo mismo en la hembra de nuestra especie? Si los estudios con primates ofrecen dificultades de diseño por la importancia de las variables sociales podemos suponer que la riqueza de esas variables en nuestra especie hace muy difícil responder a esta pregunta.

Los datos que se poseen indican que las hormonas del ovario (estradiol, progesterona y testosterona) modulan la motivación sexual en la mujer. Cuando disminuye o cesa en el ovario la producción de esteroides debido a la menopausia, o después de ovariectomía bilateral, se produce una disminución importante del deseo sexual. El Women's International Study of Health and Sexuality (Leiblum y col., 2006) recoge que el 9% de las mujeres después de la menopausia y el 26% de las que entran en menopausia después de la cirugía, experimentan una pérdida de deseo sexual que es persistente y, a veces, estresante.

Para estudiar si las hormonas del ovario modulan la motivación sexual de la mujer hay que establecer correctamente qué conductas se miden y cuándo hay que tomar muestras de las hormonas durante el ciclo menstrual. Las primeras investigaciones definían la motivación sexual de la mujer por la frecuencia de las relaciones sexuales (frecuencia de coitos) y encontraron que ésta no se modificaba a lo largo del ciclo menstrual (James, 1971). Sin embargo, al contrario que las hembras de otras especies de mamíferos, la mujer es capaz de mantener relaciones sexuales independientemente de los niveles hormonales e, incluso, del nivel de deseo sexual. En la mujer, y entre otras variables, las relaciones sexuales están influenciadas por: *a)* la motivación sexual del varón; *b)* convenciones culturales y tabúes (por ejemplo, evitar el coito durante la menstruación); *c)* sortear la concepción; *d)* la organización de la sociedad: la frecuencia varía con el día de la semana, las

celebraciones, las vacaciones, etc. y, e) la utilización de medios anticonceptivos orales o mecánicos. Con tantas variables es lógico que no se encuentre relación entre las hormonas y la frecuencia de las relaciones sexuales de la mujer. Sin embargo, cuando en lugar de medir la frecuencia se evalúa el deseo sexual éste se asocia a las fluctuaciones hormonales durante el ciclo menstrual (Adams y col., 1978; Capelletti y Wallen, 2016). Cuando a la mujer se le pregunta cuándo ha sentido deseo sexual, independientemente de si tuvo o no relaciones sexuales, se observa un pico de deseo a mitad del ciclo menstrual. Esto se ha comprobado en estudios que recogían más de veinte mil ciclos menstruales (Stanislaw y Rice, 1988). Si volvemos a la conducta, los estudios de mujeres heterosexuales señalan que a mitad de ciclo decrece la actividad sexual en las que no utilizan medios anticonceptivos mientras que se registra un aumento en las que si los emplean. Estos datos también se han confirmado con mujeres lesbianas (Capelletti y Wallen, 2016).

El otro aspecto técnico a tener en cuenta para medir la motivación sexual en la mujer es cómo y cuando se deben medir las hormonas. Hasta que no se introdujeron las técnicas de radioinmunoensayo para cuantificar las hormonas no fue posible trabajar con precisión esta variable. Además, como en el ciclo menstrual se producen fluctuaciones en varias hormonas, éstas hay que valorarlas diariamente durante todo el ciclo. Cumpliendo estas premisas, se comprobó que un incremento del estradiol y sus metabolitos en suero, orina y saliva a mitad de ciclo coincide con mayor deseo sexual en la mujer (Capelletti y Wallen, 2016).

En mujeres fértiles y con ciclos normales, ¿está asociada la fluctuación de testosterona con el deseo sexual de la mujer? (cuadro 5) Hay estudios que correlacionan la media de los niveles de testosterona o los picos de ésta durante el ciclo menstrual con un aumento del deseo sexual en la mujer (Van Goozen y col., 1997). Si embargo, estos estudios no tomaron muestras diarias de sangre de las mujeres estudiadas y las fluctuaciones de testosterona son importantes. Un trabajo reciente (Roney y Simons, 2013) ha medido diariamente en la saliva de mujeres jóvenes estradiol, progesterona y testosterona y, además, la motivación sexual y encontraron que el interés sexual de la mujer correlaciona positivamente con los niveles estradiol mientras que lo hace negativamente con la progesterona. No observaron ninguna asociación de la motivación sexual con la testosterona (figura 33).

CUADRO 5. El elixir de la vida.

Charles Eduard Brown-Séquard, que había sido primero profesor en Harvard y, posteriormente, de la Facultad de Medicina de París, presentó en junio de 1889 ante la Société de Biologie de París un experimento que sorprendió al mundo científico de su época y que fue el comienzo del mito sobre los efectos de la testosterona. Brown-Sequard tuvo la ocurrencia de auto inyectarse subcutáneamente una mezcla (a partes iguales) de sangre, semen y fluido testicular obtenido de perros y cobayas. Comunicó ante la concurrencia que desde el primer día había experimentado un incremento de su fuerza física y mental, alivio del estreñimiento y mayor fuerza del chorro de orina. Aunque ninguno de sus colegas consideró necesario replicar el experimento, el testículo y sus fluidos cobraron un lugar central en lo que serían los primeros pasos del poder de los fluidos del testículo para la salud, el rejuvenecimiento y el deseo sexual. A finales del siglo XIX miles de médicos utilizaban el elixir de la vida de Brown-Sequard para tratar cualquier condición patológica desde la histeria a la epilepsia. Un paso más se debe a Serge Voronov, que desde Colegio de Francia, y ante la falta de ofertas voluntarias para ceder un testículo, comenzó a trasplantar testículos de mono a humanos, con el fin de rejuvenecer a las personas.

Ya a un nivel científico, a principios de los años treinta del siglo pasado las compañías farmacéuticas se interesaron por aislar el factor androgenizante del testículo. David y col. (1935), de la compañía Organon (Holanda), aislaron el factor androgenizante y lo denominaron testosterona. Posteriormente Butenandt y Ruzicka desarrollaron un método para la preparación de testosterona sintética y recibieron el Nobel de 1939. A partir de estas fechas algunos médicos comenzaron a recetar testosterona a hombres y mujeres para las más variadas dolencias. En lo que respecta a la orientación y motivación sexual se administró a personas homosexuales con la intención de modificar su orientación sexual.

En la mujer, desde los años cuarenta, y debido a los trabajos de Salmon y Geist (1943), la testosterona se utilizó para incrementar el deseo sexual, incluso administrando dosis suprafisiológicas que producían virilización y alargamiento del clítoris. Este interés, a pesar de los datos contradictorios, se mantiene, sorprendentemente, hasta hoy día.

En 1959, Wasenberg y cols., publicaron un estudio sobre los efectos de la adrenalectomía sobre el deseo y la conducta sexual de las mujeres. Estos clínicos midieron el deseo y la frecuencia de la conducta sexual en mujeres con cáncer de mama que habían sufrido ovariectomía bilateral y adrenalectomía. Siete mujeres del grupo habían sufrido ovariectomía varios años antes de la adrenalectomía (la adrenalectomía se practicó para extirpar metástasis). Estos investigadores encontraron que la ovariectomía producía una disminución del deseo sexual y la posterior adrenalectomía, que suprimía la producción de andrógenos por parte de la corteza

suprarrenal, ocasionaba un cese total de la conducta sexual. Desde esa fecha, este trabajo ha tenido una gran importancia en dirigir la investigación sobre el deseo sexual de la mujer hacia la testosterona. Sin embargo, el trabajo es criticable por muchas razones, pero sobre todo por una: es difícil probar que el cese del deseo sexual en mujeres ovariectomizadas y adrenalectomizadas se debe a la disminución de la testosterona circulante procedente de las cápsulas suprarrenales porque se encontraban en una situación debilitada y terminal. A pesar de las dificultades de diseño e interpretación de los resultados, es sorprendente que un trabajo con tan escasa solidez convirtiera en dogma la idea que la testosterona es la hormona que controla el deseo sexual en la mujer, haciéndola una hembra única entre los mamíferos. Incluso hace no muchos años, en una conferencia celebrada en la Robert Wood Johnson Medical School (ciudad de Princeton) se acuñó, sin ningún estudio epidemiológico, el concepto clínico de «insuficiencia androgénica de la mujer» que asociaría bajos niveles de testosterona con descenso de la libido. Estos consensos clínicos se redactaron en documento que se publicó en la prestigiosa revista científica *Fertility and Sterility* (Bachmann y col., 2002). En consecuencia, estas mujeres serían susceptibles de terapia androgénica. Es más, se pensó y desarrolló el viagra femenino (Intrinsa) para «tratar» a mujeres con bajo deseo sexual y después de la menopausia. ¿Qué hay de cierto en todo esto? Se sabe que en mujeres menopáusicas, la administración de estradiol hasta alcanzar niveles periovulatorios en plasma produce un incremento del deseo sexual. Posiblemente porque el estradiol actúa en dos vías: directamente sobre el sistema nervioso central y, también, sobre los genitales (incrementando la lubricación vaginal). Si al tratamiento anterior se asocian dosis supra fisiológicas de testosterona se mejora el efecto (Capelletti y Wallen, 2016). Hay que tener en cuenta que parte de la testosterona se aromatiza a estradiol. La testosterona por sí sola no produce efecto sobre el deseo sexual de la mujer y su efecto sólo se evidencia en asociación con estradiol. Desafortunadamente estos tratamientos no son inocuos. La testosterona produce efectos virilizantes y anabolizantes en todas las células del organismo que contienen receptores para andrógenos. En lo que respecta al cerebro, el estradiol utilizado como terapia postmenopausia produce disminución del volumen de la corteza cerebral (Resnik y col., 2009). Cuando se administra testosterona a mujeres se observa lo contrario, un incremento del grosor de la corteza cerebral debido a los efectos anabolizantes de la testosterona (Zubiarre-Elorza y col., 2014). En octubre de 2014, la Endocrine Society publicó un documento en el *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* en el que desaconsejaba el diagnóstico de insuficiencia androgénica y la administración generalizada de esta hormona en la mujer. Sin embargo, y sin mayor evidencia apreciable, no rechaza el uso de testosterona después de la menopausia (Wierman y col., 2014) en lo que denomina hipofunción sexual de la mujer.

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

Estudios con roedores

¿Se organiza un cerebro «femenino» prenatalmente? En el experimento de Phoenix y col. (1959) vimos que la androgenización de cobayas gestantes masculinizaba a las crías cuando se examinaban en la edad adulta. Las hembras, al tratarlas con testosterona mostraban la conducta de monta típica del macho. El cerebro de la hembra se diferencia sexualmente durante la gestación, si durante este periodo interfiere la testosterona se masculiniza y, en consecuencia, también lo hace la conducta sexual. Un antiguo experimento de Gladue y Clemens (1982) demuestra cómo la androgenización de la rata durante la gestación o inmediatamente después del nacimiento (androgenización perinatal) interfiere la conducta sexual de la hembra. Estos investigadores inyectaron a madres gestantes flutamida (FU), un bloqueador de los receptores de andrógenos, o el vehículo para disolver al antiandrógeno (aceite) durante los últimos días de la gestación, y el día del nacimiento propionato de testosterona (PT) o aceite. Cuando las hembras fueron adultas se las ovariectomizó y administró estradiol y progesterona. Los investigadores observaron que las hembras tratadas con FU antes de nacer y vehículo después de nacer (habían evitado por completo los andrógenos perinatalmente) mostraban las mayores respuestas de lordosis. Sin embargo, las tratadas con vehículo antes de nacer y PT al nacer presentaban un fuerte deterioro en la expresión de la lordosis. Este experimento muestra que la conducta femenina (lordosis) se diferencia perinatalmente y los andrógenos perinatales impiden esta diferenciación. En consecuencia, la conducta femenina que se manifestará en la edad adulta se diferencia y organiza perinatalmente en ausencia de testosterona. Por tanto, es la ausencia de testosterona lo que permite la diferenciación femenina del cerebro y la conducta.

Estudios con primates

Desde los trabajos del grupo de Goy (Pomerantz y col., 1986) en el último tercio del siglo pasado se sabe que la androgenización prenatal de las hembras produce masculinización y desfeminización de la conducta sexual. Es difícil estudiar las hembras androgenizadas prenatalmente porque sus genitales se masculinizan y para comprobar si son capaces de mostrar receptividad es preciso reconstruirles la vagina cuando son adultas.

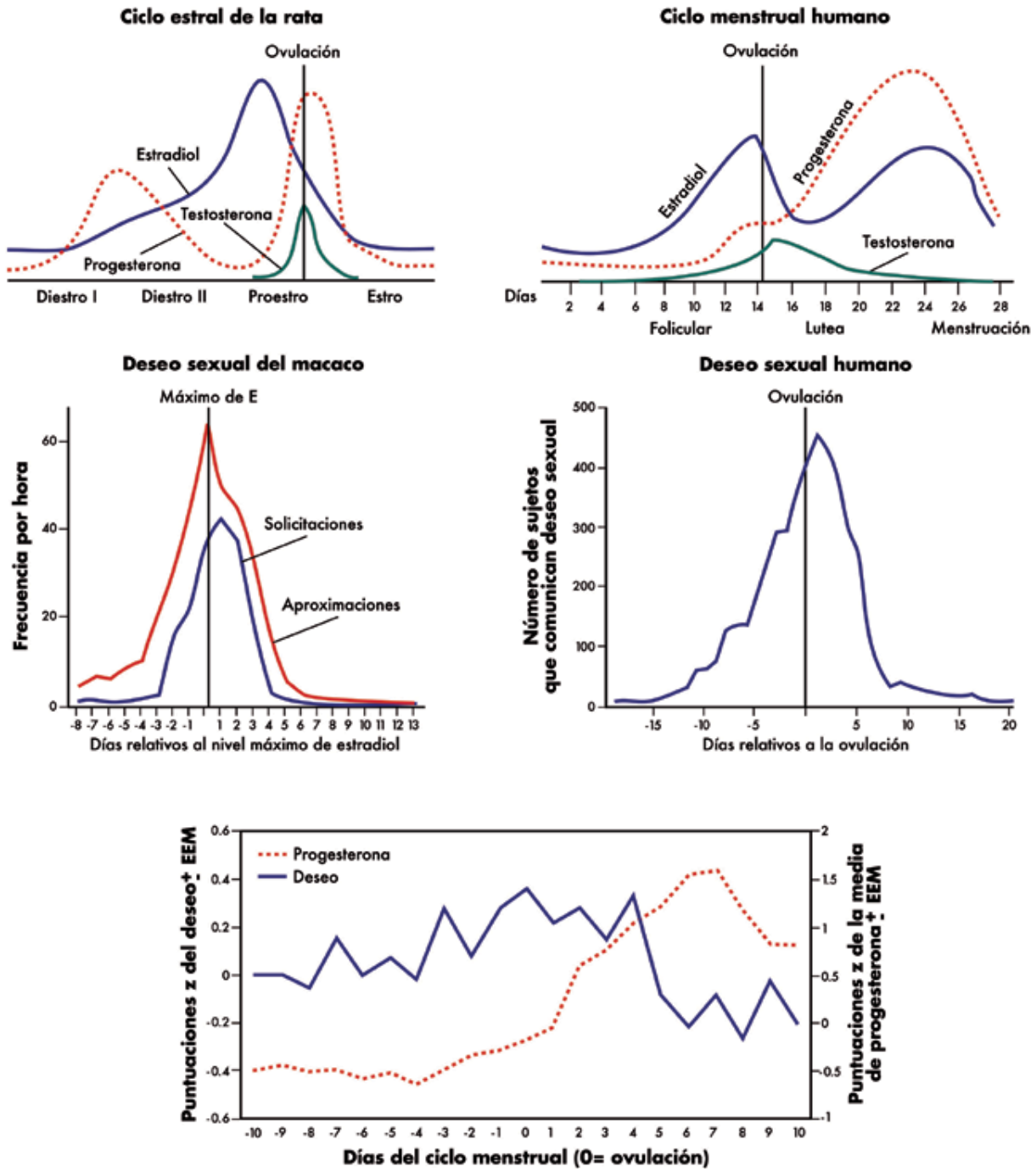


Figura 33. Fluctuación de la motivación sexual en la hembra de varias especies. En roedores, macacos y humanos se aprecia un incremento de la motivación alrededor de la ovulación (día 0). No obstante, en nuestra especie la conducta sexual de la mujer se puede desligar de la motivación sexual (ver texto para un análisis comparativo de las especies). En la figura inferior se presentan los resultados obtenidos por Roney y Simons (2013) cuando midieron la motivación sexual de la mujer (deseo) y la progesterona. El deseo aumenta hasta la ovulación (día 0) cuando los niveles de progesterona son bajos (y el estradiol —que no se muestra en la gráfica— alto). Sin embargo, cuando los niveles de la hormona aumentan después de la ovulación disminuye el deseo. Modificado de Georgiadis y Kringelbach (2012) y Georgiadis y col. (2012).

No obstante, el grupo de Goy androgenizó hembras de macaco durante la gestación y cuando alcanzaron la madurez estudiaron la conducta de monta a otras hembras después de administrar testosterona y comprobaron que mostraban más conductas de monta que las hembras normales castradas en edad adulta y a las que también se les administró testosterona. Este estudio sugiere que la conducta de monta propia del macho se había organizado en las hembras androgenizadas durante la gestación y podía ser activada en la edad adulta, comprobando en primates lo estudiado en cobayas (Phoenix y col., 1959). Las hembras androgenizadas prenatalmente también muestran pérdida de la conducta sexual propia de la hembra. Es decir, se desfeminizan. Estas hembras muestran menor número de conductas proceptivas (carreras, sollicitación) y receptividad que las hembras control. La receptividad de estas hembras es difícil de interpretar porque los machos las montan menos que a las hembras controles y, posiblemente, se debe a que son menos atractivas para el macho.

Al contrario que la rata, la aromatización de los andrógenos en macacos no es crítica para producir masculinización y desfeminización de hembras durante la gestación. Las hembras tratadas prenatalmente con dihidrotestosterona (andrógeno no aromatizable a estradiol) muestran los mismos efectos que las tratadas con testosterona (Thorton y cols., 2009) que como vimos es un andrógeno aromatizable.

Estudios en la especie humana

Es muy difícil demostrar cómo y cuándo se organiza la conducta sexual de la mujer. No obstante, en lo que respecta a la función activadora de las hormonas, hemos visto que cuando se controlan una serie de variables, y con todas las salvedades, la mujer sigue el patrón del resto de los mamíferos. Por tanto, se puede suponer que la organización del cerebro y la conducta siguen los mecanismos básicos del resto de las especies de mamíferos. La ausencia de testosterona es esencial para el desarrollo y diferenciación del cerebro y la conducta heterosexual femenina, como se ha visto anteriormente en los síndromes de hiperplasia adrenal congénita y de insensibilidad a los andrógenos.

6.3. Control neural de la conducta sexual de la hembra

En los apartados previos se examinó que las hormonas organizan y activan la conducta sexual de la

hembra pero ¿sobre qué estructuras cerebrales lo hacen? Los estudios se han centrado en el sistema nervioso de la rata y se conoce con detalle las estructuras que gobiernan la inhibición y desinhibición del reflejo de lordosis que es la expresión de la receptividad en esta especie. Sin embargo en primates y humanos el conocimiento dista mucho de ser completo.

6.3.1. Control neural de la lordosis en la rata

La lordosis de la rata es la conducta sexual más estudiada de todas las especies, es la expresión final de receptividad de la hembra al macho y la conducta consumatoria central de esta especie. La lordosis es un reflejo postural de dorso flexión de la columna vertebral que se desencadena en la hembra en estro, por tanto su expresión es dependiente de las hormonas, cuando el macho estimula los flancos y la región perineal de la hembra al montarla (Pfaff, 1980).

Durante el ciclo estral de cuatro o cinco días de la rata (figura 32), sólo durante un corto periodo de tiempo (tarde del proestro y el día de estro) la hembra es receptiva al macho. Luego la respuesta de lordosis está inhibida la mayor parte del ciclo y requiere su desinhibición. Gracias a los estudios de Pfaff (1980; ver también Pfaff y col., 1994) sabemos que la lordosis es un reflejo somatosensorial que depende de los niveles de estradiol, tiene un control supraespinal y se organiza en módulos que funcionan de forma jerárquica (figura 34). En el módulo medular se controlan los reflejos locales, el módulo del tronco del encéfalo coordina la actividad a través de los segmentos medulares y el módulo del hipotálamo añade la dependencia hormonal del circuito. El circuito es jerárquico porque sin la estimulación del hipotálamo por el estradiol no se activan los núcleos del tronco del encéfalo que facilitan el reflejo a nivel medular

Módulo medular

El *input* sensorial que desencadena el reflejo en la hembra en estro lo produce el macho cuando estimula los mecanorreceptores cutáneos al montar a la hembra y presionar sus flancos con las patas delanteras, apoyar el hocico sobre su espalda, apretar con su peso en la parte posterior de la espalda de la hembra y presionar sobre el perineo de ésta al empujar. Por tanto, en la hembra, el campo sensorial receptor es muy amplio. La denervación sensorial de estas áreas impide el reflejo de lordosis, esto indica la necesidad de que el macho

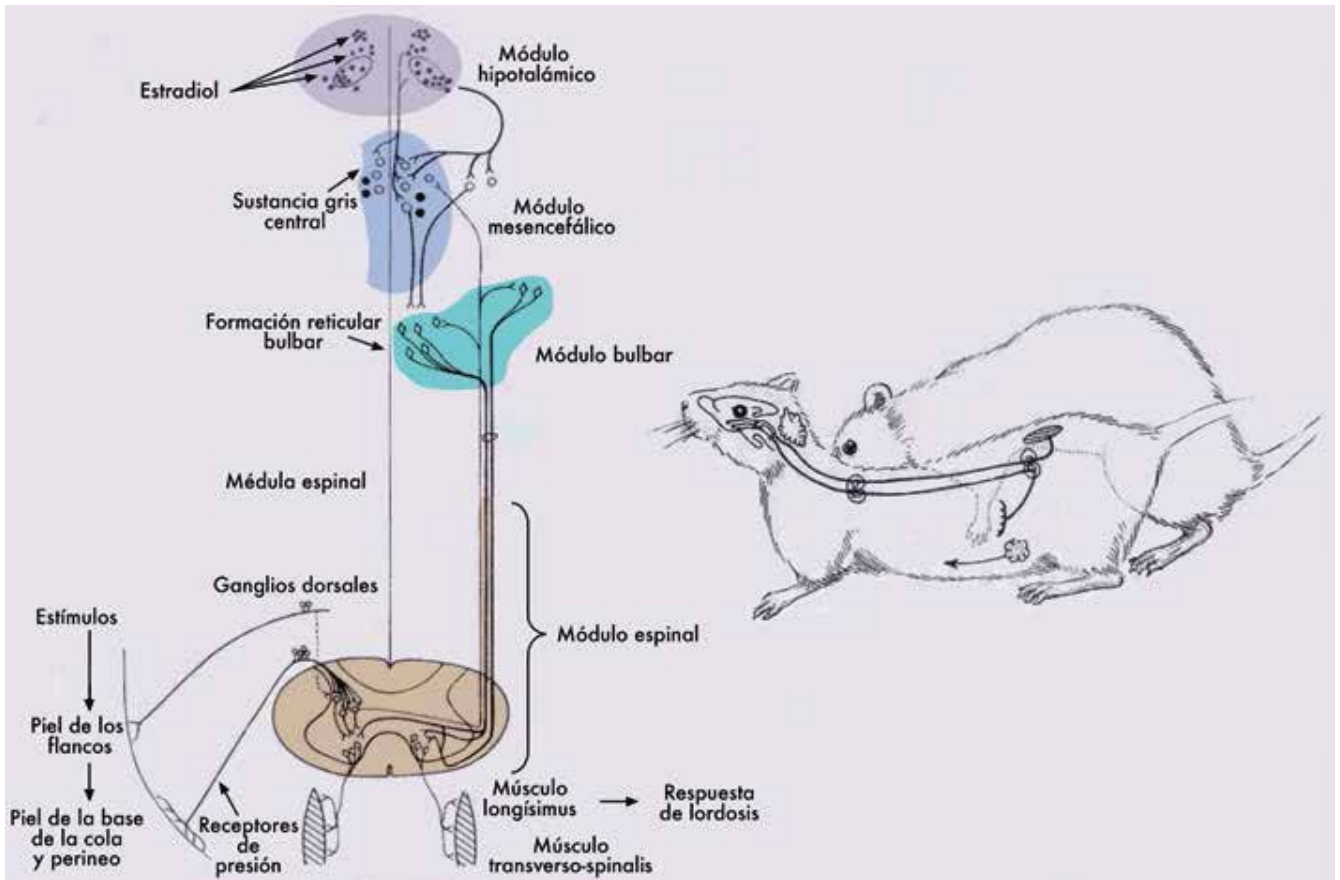


Figura 34. Esquema de Pfaff sobre las conexiones del sistema nervioso que intervienen en el control de la respuesta de lordosis del control neural del reflejo de lordosis en la ratona. El reflejo está controlado por la situación hormonal de la hembra. Modificado de la revisión de McGinnis y Pfaff (2012).

estímulo el campo sensorial descrito. Los segmentos medulares implicados son los lumbares (L) 1, 2, 5 y 6 y el sacro (S) 1 (figura 34). Hay que destacar la importancia del nervio pudendo que recoge la información sensorial de la estimulación del perineo. Si se castra a la hembra el campo sensorial del nervio pudendo disminuye. Esto sugiere que la extensión del campo sensorial depende de las hormonas del ovario. La presión sobre los mecanorreceptores de la piel es conducida por fibras A β cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios dorsales L2, L5-S1.

Los axones de las neuronas ganglionares penetran por el asta dorsal de la médula, en los segmentos referidos y, a través de interneuronas, estimulan las motoneuronas del asta ventral que contraen los sistemas musculares del *longissimus ileocostalis* y el *transverso espinalis* y se produce la lordosis. Las interneuronas reciben impulsos tanto del sistema sensorial cutáneo como in-

formación descendente por las vías vestibuloespinal y reticuloespinal.

La información sensorial inducida en la hembra por la monta del macho, o cuando se le estimula artificialmente la vagina y el cervix, no sólo va a las motoneuronas lumbares sino que asciende a niveles superiores del SNC. Ya que por ambos procedimientos se observa la expresión de *c-fos* ARNm en células que contienen receptores para estrógenos en el área preóptica medial, núcleo de la estría terminal, núcleo ventromedial del hipotálamo y amígdala medial. Para este efecto no basta la administración de estradiol sino que es necesaria la estimulación del macho.

Modulo bulbar-pontino

Las ratas espinales, aquellas que se les ha seccionado la médula espinal en las proximidades del bulbo, no muestran lordosis. Luego son necesarias vías ascenden-

tes y descendentes y núcleos del tronco del encéfalo. En el nivel bulbar-pontino hay dos núcleos necesarios para la lordosis: el núcleo vestibular lateral (NVL) y el núcleo gigantocelur (NGc). Estos núcleos reciben información sensorial de la estimulación sexual de la rata vía los haces espinovestibulares y espinoreticulares y, a su vez, envían axones por medio de los haces vestibulo espinales y reticuloespinales a las motoneuronas del asta anterior de la médula que son las encargadas de la respuesta motora de contracción muscular que produce la lordosis. Las lesiones de los núcleos NVL y NGc o la sección medular que afecta a las vías ascendentes y descendentes impiden la lordosis en ratas en estro (Pfaff y col., 1994).

Módulo mesencefálico

La función del módulo mesencefálico es facilitar la lordosis. Las lesiones de la sustancia gris central (SGC) o periacueductal del mesencéfalo afectan severamente a la lordosis mientras que la estimulación eléctrica la facilita. Estas lesiones también impiden que la estimulación eléctrica del núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH) facilite la lordosis. Las neuronas que facilitan la lordosis se localizan en las regiones dorsal y lateral de la SGC y en la región dorsal de la formación reticular del mesencéfalo. La SGC recibe inervación masiva del VMH que es el más alto control jerárquico de la lordosis y envía información descendente al NGc y a la formación reticular pontina. Es posible que cuando la rata no está en estro los intentos de monta por el macho sean dolorosos e induzcan que la hembra evite al macho. Algunos investigadores (Pfaff y col., 1994) opinan que algunas neuronas del módulo mesencefálico reducirían la estimulación dolorosa durante el estro.

Módulo hipotalámico

Las neuronas del VMH son necesarias para la producción de la lordosis. Las lesiones bilaterales de este núcleo deterioran la expresión de la lordosis y las conductas previas de aproximación de la hembra al macho durante el estro. Por el contrario, la estimulación eléctrica de este núcleo facilita la lordosis. Este hecho se ha comprobado en las especies de mamíferos estudiadas. El VMH facilita la lordosis incrementado la excitabilidad de las neuronas retículo espinales e inhibiendo la sensación dolorosa de la monta en las neuronas del módulo mesencefálico (Pfaff y col., 1994).

La lordosis se puede inducir en la hembra adminis-

trando secuencialmente estradiol y progesterona. Las neuronas del VMH tienen receptores para el estradiol y el estradiol induce la formación de receptores para la progesterona. Las neuronas del VMH que concentran estradiol envían axones a los núcleos del módulo mesencefálico (Pfaff y col., 1994).

Módulo prosencefálico

El estudio del módulo prosencefálico facilita una comprensión global del control cerebral de la respuesta sexual receptiva de la hembra. En el estudio de los módulos hemos analizado los efectos de la estimulación sensorial somática producida por el macho durante la monta, la inserción del pene en la vagina y la eyaculación. En la conducta sexual de la mayoría de los mamíferos, y especialmente en los roedores, los estímulos olfativos juegan una función esencial para localizar y discriminar el posible compañero para el apareamiento. No se puede olvidar que la hembra recibe importante información olfativa del macho desde el principio del encuentro sexual-reproductor. Si volvemos sobre el SV (figuras 14 y 15) se aprecia que el VMH, que es el origen de la respuesta de lordosis, pertenece al SV. Este núcleo integra estimulación olfatoria y somatosensorial.

La estimulación somatosensorial producida en la hembra durante todas las fases de la cópula no sólo llega al VMH sino también a otros núcleos del SV como son el APM, el NEST y la AMG. Esto se sabe porque después de la cópula se observa un importante incremento de la reactividad inmunológica *fos* y la producción de ARNm de *c-fos* en las células que contienen receptores de estrógenos en estos núcleos. Por tanto, la estimulación que proviene de las vías medulares alcanza a estructuras del SV. Además, estos núcleos del SV tienen conexiones recíprocas con el VMH (Shimogawa y col., 2015).

En relación con la estimulación olfativa, hay núcleos que facilitan la lordosis y otros que la inhiben (figura 35). Se ha descrito que las lesiones del OV que es el origen de los impulsos olfativos relacionados con las feromonas que intervienen en la conducta sexual, reducen de forma significativa la lordosis de la hembra y la expresión de *c-fos* en neuronas que contienen GnRH (Rajendren y Moss, 1994). Como se aprecia en el esquema de la figura 14 el OV proyecta sobre el bulbo olfativo accesorio (BOA). Las lesiones bilaterales del BOA también reducen la lordosis en la hembra y la expresión de *c-fos* en neuronas de la AMG y el NEST,

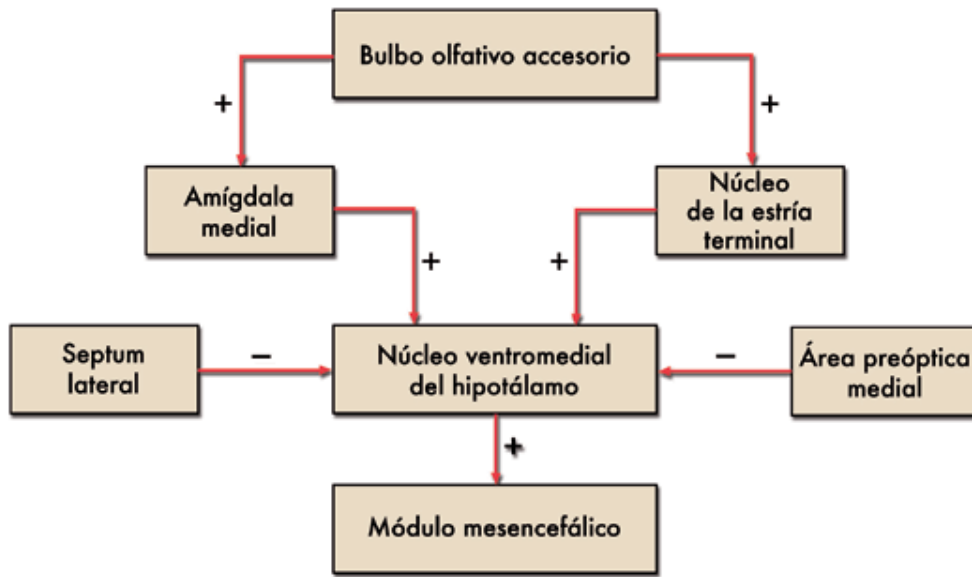


Figura 35. Control prosencefálico de la lordosis. El núcleo ventromedial del hipotálamo es el centro que controla la lordosis durante la condición neuroendocrina del estro. A su vez, este núcleo es estimulado o inhibido por núcleos prosencefálicos que organizan información olfativa y somatosensorial.

también pertenecientes al sistema vomeronasal, como demostró el grupo de Moss. Este grupo sugirió que la información olfativa que procesa el BOA y, desde éste, se dirige a la amígdala medial y el núcleo de la estría terminal es importante para facilitar la lordosis. De hecho, las lesiones bilaterales de la amígdala reducen la lordosis de la hembra (Dudley y Moss, 1994). En todos los experimentos de este grupo de investigación se demostró que el punto crucial que afectaba a la lordosis era la disminución de las neuronas que expresan GnRH en todos estos núcleos. Hay que tener en cuenta que estos núcleos envían información directa (NEST, AM, vía la estría terminal) o indirecta (BOA) al VMH, que integra la respuesta de lordosis (Segovia y Guillamon, 1993). Sin embargo, otro núcleo del SV tiene una función inhibitoria. Las lesiones del APM facilitan la expresión de la lordosis en la hembra mientras que la estimulación eléctrica la inhiben (Takeo y col., 1993).

Fuera del SV clásico, el septum lateral (SL) un núcleo que pertenece al sistema límbico, también presenta conexiones recíprocas con el VMH y ejerce una función inhibitoria de la lordosis porque la lesión eléctrica o química de este núcleo facilita la lordosis en la hembra (ver Shimogawa y col., 2015). En resumen, el VMH, que es el módulo superior que integra la respuesta de

lordosis, está a su vez controlado por la acción facilitadora o inhibitoria de núcleos del SV y el SL. Esta compleja red señala que el cerebro, además de los estímulos somáticos inducidos por la monta del macho, precisa la integración de estímulos olfativos y emocionales que, en definitiva, controlan la receptividad sexual de la hembra (la lordosis).

La expresión de la lordosis en el macho

Cuando se estudió la ontogenia de la lordosis se señaló que los machos recién nacidos, al igual que las hembras, son capaces de expresar la conducta de lordosis, posteriormente pierden esa capacidad. Las ratas macho adultas intactas rara vez muestran conducta de lordosis. Algunos machos, cuando se les castra y administra estradiol y progesterona son capaces de mostrar lordosis. Por tanto, el macho adulto posee los mecanismos cerebrales para expresar la conducta femenina de lordosis pero éstos quedan inhibidos durante la infancia. Que en el macho subyacen las conexiones cerebrales precisas para la lordosis lo demuestra una serie de experimentos que combinan lesiones cerebrales con administración de estradiol y progesterona. Se ha observado que machos adultos castrados con lesiones que afectan al APM, y a los que se les administró estradiol y progesterona, responden con lordosis cuando los

monta otro macho o se les estimula manualmente (Yamanouchi y Arai, 1985; Hennesey y col., 1986). El APM es una región que inhibe la expresión de la lordosis. El mismo resultado se obtiene cuando se realizan lesiones bilaterales del SL, otra estructura que inhibe la expresión de la lordosis en la hembra (Kondo y col., 1990). El macho posee las mismas estructuras prosencefálicas inhibitorias que la hembra pero, mientras en la hembra la conducta de lordosis se desinhibe periódicamente durante el estro, en el macho esta inhibición es permanente.

Los machos demasculinizados/feminizados muestran lordosis. Pero, no sólo castrando al macho recién nacido se puede inducir lordosis cuando llega a la edad adulta. Factores externos como el estrés maternal y el alcohol pueden demasculinizar/feminizar esta conducta en el macho. Los machos expuestos prenatalmente al alcohol y/o al estrés expresan lordosis cuando son adultos y se les estimula adecuadamente, incluso un 54% pierde la capacidad de eyacular (Ward y col., 2002). Se sabe que la exposición a estímulos estresantes afecta a la interacción entre las hormonas de la

corteza suprarrenal y las del testículo y el ovario. En los animales expuestos a estrés se produce una disminución de la síntesis y liberación de testosterona que podría explicar la demasculinización/feminización de los circuitos que controlan la inhibición y expresión la lordosis.

Todos los núcleos del SV de la rata (figura 15), y el SL, que intervienen en el control de la lordosis son sexualmente dimorfos. Estos núcleos muestran un patrón morfológico m>h, los machos tienen más neuronas que las hembras. Se ha sugerido que el número «extra» de neuronas de los machos tiene como función inhibir la expresión de lordosis en éstos (Segovia y Guillamon, 1993). Aquí vemos cuál puede ser una función del dimorfismo sexual del cerebro. Machos y hembras tienen las mismas estructuras que controlan la lordosis, el macho tiene más neuronas que la hembra en estas estructuras. Ese mayor número de neuronas desfeminiza la conducta de lordosis y hace que esté inhibida permanentemente en el macho. Un experimento relativamente reciente apoya esta forma explicar la función del dimorfismo sexual (Segovia y col., 2009). El diseño consistió

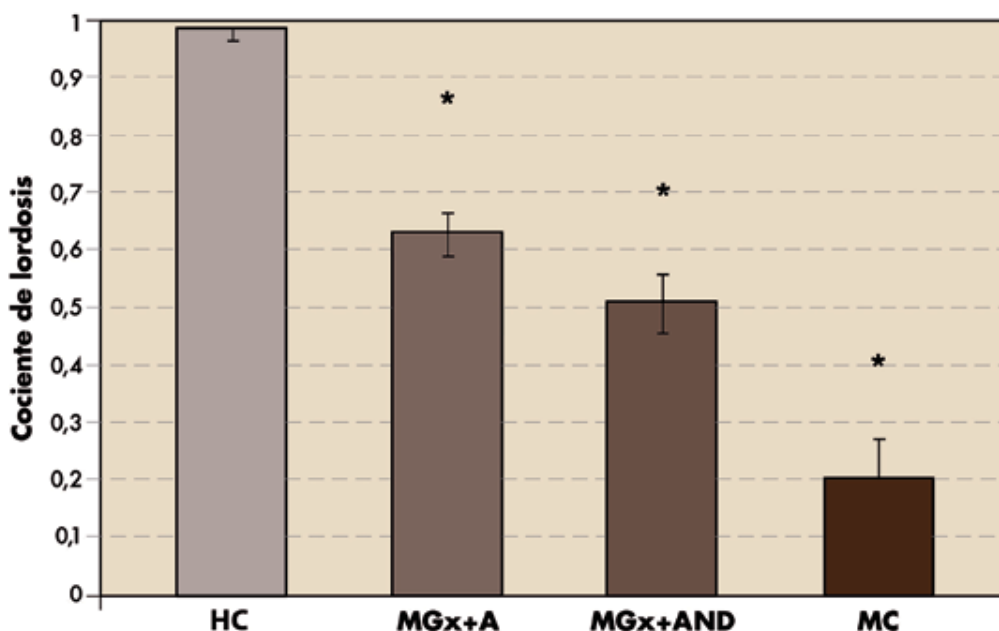


Figura 36. El histograma muestra el cociente de lordosis en machos y hembras control, machos castrados al nacer y tratados con un andrógeno débil o aceite de sésamo. Los cuatro grupos de animales fueron montados sexualmente por un macho seminal. A mayor nivel de androgenización menor lordosis. HC: hembra control; MC: macho control; MGx+A: macho gonadectomizado al nacer tratado con aceite; MGx+AND: macho gonadectomizado al nacer tratado con androstenediona. Cociente de lordosis: número de veces que el animal responde con lordosis/número de montas del macho seminal. Modificado de Segovia y cols (2009).

en comparar la conducta de lordosis de tres grupos de machos: castrados al nacer y tratados con androstenediona (andrógeno débil), castrados al nacer e inyectados con el vehículo de la hormona (aceite), machos con una incisión (controles). También se añadió un grupo de hembras control. Cuando todos los animales fueron adultos se les administró estradiol y progesterona y fueron testados para la respuesta de lordosis con un macho semental. Como se aprecia en la figura 36 los machos androgenizados débilmente al nacer mostraron respuestas de lordosis intermedias entre las hembras y los machos control. En este experimento también se midió el volumen y el número de neuronas del BOA, VMH y el SL y se halló que estaban feminizados, la androstenediona no fue capaz de masculinizar estos núcleos y, por tanto, los machos mostraron lordosis en un grado intermedio.

Todos los experimentos examinados hasta el momento, ya sea a nivel de las gónadas, los genitales internos y externos, el cerebro y la conducta sexual indican que los mamíferos son potencialmente bisexuales y que el dimorfismo en redes cerebrales pudiera ser el mecanismo preciso para determinar la conducta sexual específica de cada sexo para la reproducción.

RESUMEN INTERMEDIO

En la mayoría de las especies sólo las hembras que están en celo son receptivas al macho para la cópula. Durante el periodo perinatal se diferencian sexualmente los circuitos cerebrales que gobiernan la respuesta sexual de la hembra. Después de la pubertad, estos circuitos tienen que ser activados por las hormonas para inducir un estado motivacional que propicie la cópula. En roedores, la motivación sexual de la hembra depende por completo del estradiol y la progesterona. En primates y humanos, aunque subyace la influencia hormonal, las variables sociales y el aprendizaje cobran mucha importancia. Los estudios sobre la inhibición/deshibición de la lordosis en hembras y machos sugieren que la función del dimorfismo sexual en las estructuras del Sistema Vomeronasal consiste en inhibir la expresión de la lordosis en el macho y desinhibirla cíclicamente en la hembra.

Ovariectomía: Extirpación quirúrgica de los ovarios.

Hipofisectomía: Extirpación o destrucción de la hipófisis.

Adrenalectomía: Extirpación quirúrgica de las glándulas corticoadrenales.

7. CONTROL NEUROHORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DEL MACHO

La forma de copular del macho es específica de especie (cuadro 1). En el macho, junto con los mecanismos motivacionales que inducen la aproximación a la hembra, la capacidad de erección y el reflejo de eyaculación son los aspectos centrales para la conducta sexual y la reproducción.

7.1. Mecanismos básicos de la erección y la eyaculación

En una serie de órdenes de mamíferos (roedores, felinos, canidos y primates incluidos humanos) el pene es un órgano vascular y la erección consiste en un alargamiento, engrosamiento y endurecimiento del mismo. Las estructuras eréctiles son los dos cuerpos cavernosos que se sitúan a lo largo del pene y el cuerpo esponjoso. Los cuerpos cavernosos son senos vasculares con trabéculas que reciben sangre arterial de pequeñas arterias que proceden de la arteria cavernosa, las trabéculas drenan sangre a través de la vena cavernosa. Los cuerpos están rodeados por la túnica albugínea que es un capsula fuerte y elástica que permite que el pene se endurezca cuando los cuerpos se llenan de sangre. El lado proximal de los cuerpos se cierra formando una

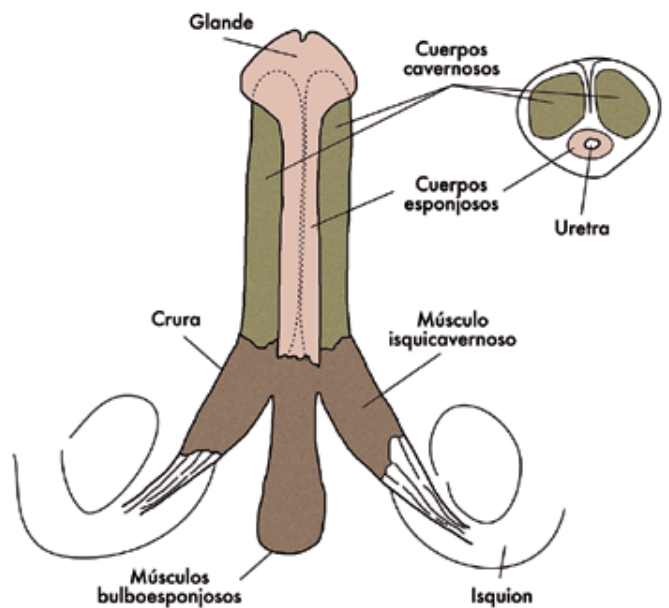


Figura 37. Estructura anatómica básica del pene humano.

especie cola llamada crura que, rodeada del músculo isquiopúbico se fija en el isquion (figura 37). El cuerpo esponjoso rodea a la uretra y, como su nombre indica, es un tejido esponjoso que proporciona amortiguación durante la expulsión de semen, su lado proximal está rodeado por los músculos bulboesponjosos (Hull y Dominguez, 2015).

El llenado y vaciado de sangre de estas tres estructuras conduce a la erección y la detumescencia respectivamente y se produce de forma coordinada. La relajación de la musculatura lisa de las arterias que riegan los cuerpos cavernosos y el esponjoso, facilita la entrada de

sangre arterial en éstos, además se cierra el vaciado venoso. Estos cambios aumentan la presión lo que conlleva el alargamiento del pene y como la túnica albugínea limita la expansión se produce el endurecimiento de éste. La contracción de los músculos isquio y bulbocavernosos incrementa todavía más la rigidez del pene. La estructura anatómica es similar en la rata y el hombre. En la detumescencia el proceso se invierte (Hull y Dominguez, 2015).

La erección requiere la coordinación de los sistemas simpático y parasimpático y el funcionamiento del sistema somato sensorial del pene y las estructuras perineales (figura 38). El sistema parasimpático, a través de los nervios pélvicos, facilita la erección mientras que el sistema simpático la inhibe por medio de los nervios hipogástricos. Por su parte, el nervio pudendo, que es mixto y se origina en el núcleo de Onuf de la médula sacra, lleva fibras motoras hacia los músculos bulbo e isquiocavernosos y, también, sensoriales que recogen la sensibilidad del pene (Hull y Dominguez, 2015).

La eyaculación es un reflejo controlado a nivel medular. Durante la cópula un grupo de células de la médula lumbar y sacra integra la información sensorial precisa para la eyaculación. Este grupo de células, que se conoce con el nombre de «generador de la eyaculación» (Coleen y col., 2004), coordinan los sistemas simpático, parasimpático y somato sensorial para inducir las dos fases de la eyaculación: la emisión y expulsión de semen.

La emisión consiste en respuestas de secreción de fluido seminal y motoras para desplazarlo (Hull y Dominguez, 2015). El sistema parasimpático gobierna la secreción de fluidos seminales procedentes de las células epiteliales y las glándulas accesorias. Por su parte el simpático se encarga de desplazar estos fluidos hacia la uretra proximal por medio de una respuesta que conlleva: cierre del esfínter de la vejiga y contracción de las vesículas seminales, próstata y conductos deferentes. La expulsión del semen se produce por la contracción rítmica de la musculatura lisa de la uretra y la estriada perineal en la que juega una función importante el músculo bulbo esponjoso. La respuesta de eyaculación se inicia por la estimulación de los receptores sensoriales del glande. Los estímulos sensoriales son conducidos a la médula por medio del nervio dorsal del pene y el nervio pudendo. También contribuye el nervio hipogástrico que lleva información a la cadena paravertebral de ganglios simpáticos. La expulsión de semen se inicia por fibras motoras del nervio pudendo que

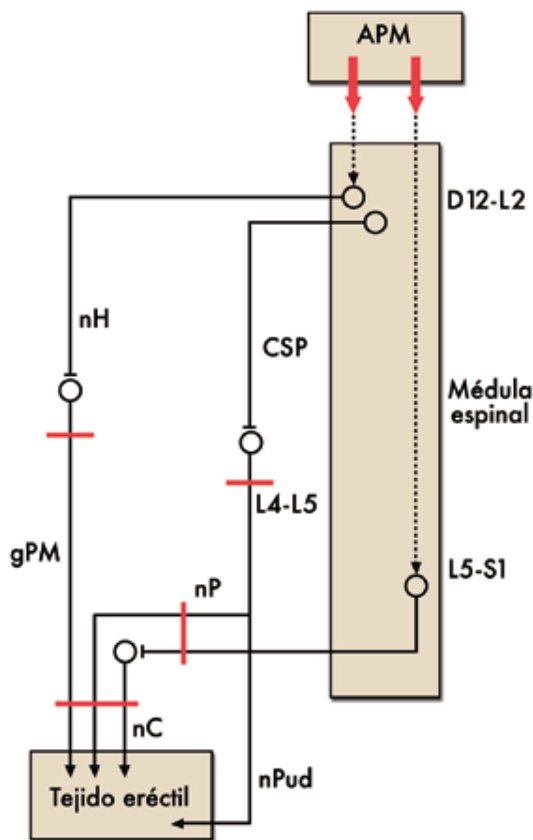


Figura 38. Diagrama que representa las vías simpáticas y parasimpáticas que gobiernan la respuesta de erección inducida desde el área preóptica medial. APM: área preóptica medial; CSP: cadena simpática paravertebral; gPM: ganglio pélvico mayor; nC: nervio cavernoso; nH: nervio hipogástrico; nP: nervio pélvico; nPud: nervio pudendo; segmentos medulares dorsales (D), lumbares (L) y sacros (S). Las barras rojas indican los sitios donde la lesión deteriora la respuesta de erección. Modificado de Hull y Dominguez (2015). Línea discontinua indica una vía hipotética.

proceden de los segmentos medulares sacros 2-4 e inervan los músculos bulboesponjosos e isquiocavernosos y demás musculatura del suelo pélvico (figura 38).

7.2. Control hormonal de la conducta sexual del macho

Al examinar los efectos prenatales masculinizantes de la testosterona sobre la hembra, quedó claro que la testosterona (el estradiol procedente de la aromatización en la rata) dirige la diferenciación sexual del cerebro del macho.

La conducta sexual del macho depende de la testosterona. Al comienzo de la pubertad los testículos incrementan la producción de esa hormona y se inicia el desarrollo sexual que incluye la conducta sexual. En ausencia, o bajos niveles, de testosterona por hipogonadismo, gonadectomía, o por involución periódica de las gónadas en especies que se reproducen estacionalmente, la conducta sexual macho declina (figura 39) (Hull y Rodríguez-Manzo, 2009).

En el macho, el patrón de secreción de testosterona se considera tónico porque los niveles plasmáticos se mantienen bastante constantes. No obstante, hay que recordar que la secreción de esta hormona es de naturaleza pulsátil, con pulsos cada 90 minutos y su producción presenta un ritmo circadiano. En nuestra especie, los niveles séricos de testosterona comienzan a

subir al inicio del sueño y son altos al despertar, a lo largo del día van disminuyendo hasta alcanzar su punto más bajo al caer el día (Hull y Dominguez, 2015).

Cuando disminuyen los niveles de testosterona después de la castración el declinar de la conducta sexual del macho sigue un patrón parecido en todas las especies. Lo primero que se pierde es el reflejo de eyaculación y, posteriormente, la erección y, por tanto, la capacidad para penetrar la vagina de la hembra. Por último, la de montar a la hembra. En la rata, este declinar se produce en un par de semanas. La recuperación, tras la administración de testosterona, requiere un tiempo similar y los acontecimientos ocurren en orden inverso (figura 39) (Hull y Rodríguez-Manzo, 2009).

El análisis aislado del macho (y también el de la hembra) durante la cópula impide comprender la función fisiológica de su conducta (monta, penetración, eyaculación) en la reproducción. Es necesario examinar al mismo tiempo la respuesta de los genitales internos de la hembra. Esta forma de abordar la cópula se puede hacer comparando los estudios de machos y hembras en ratas. Una de las funciones de la testosterona es aumentar el número de penetraciones durante la cópula que, en consecuencia, incrementa la cantidad de espermatozoides en el eyaculado. Como se puede apreciar en la figura 40 el glande erecto de la rata adquiere la forma de una copa que encajará brevemente en cervix del útero de la hembra en cada penetración. En la eyaculación,

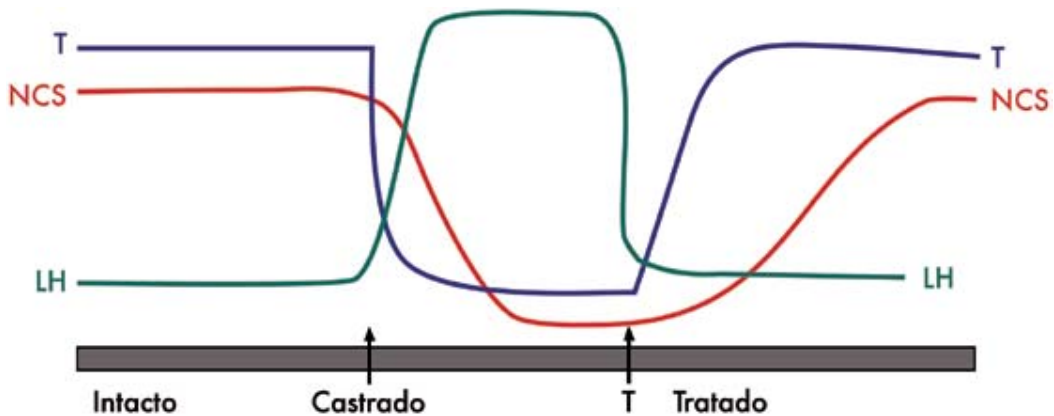


Figura 39. Diagrama que muestra la relación entre la testosterona y la conducta sexual de la rata macho. Los machos con niveles normales de testosterona en suero cuando encuentran una hembra receptiva muestran conducta sexual. Después de la castración los niveles séricos de testosterona (T) y la conducta sexual decaen mientras se incrementa los niveles de hormona luteinizante (LH). Si se administra testosterona al macho castrado, éste recupera los niveles hormonales y la conducta sexual. LH: hormona luteinizante; NCS: nivel de conducta sexual; T: testosterona; Esquema modificado de McGinnis y Pfaff (2012).



Figura 40. Durante la erección y las conductas de inserción del pene en la vagina, la parte distal de éste adquiere la forma de una copa. Esto facilita que esta «copa» encaje en el cérvix del útero de la hembra y se inyecte el semen en el conducto del cérvix. Ver texto. Modificado de Lepheimer y Sachs, 1988.

que debe durar al menos un segundo, el eyaculado se inyecta en el conducto del cervix y su transporte hacia las trompas se debe a contracciones del útero que, a su vez, dependen de la estimulación del cervix que realiza el macho en las sucesivas penetraciones. Las contracciones del útero cesan después de la eyaculación durante varios minutos para retornar de nuevo durante al menos media hora o más (Toner y Adler, 1986). En la rata, el transporte del esperma, crucial para la fertilidad, depende del número y eficacia de las penetraciones que recibe la hembra durante la cópula y que estimulan el cérvix. La capacidad de penetración del macho la controla el nivel de testosterona plasmática. En la especie humana no está claro si es importante para el transporte de esperma en el útero la estimulación vagino-cervical durante la cópula y la consecuente liberación de oxitocina durante el orgasmo de la mujer que promueve las contracciones uterinas.

La principal hormona que producen los testículos es la testosterona que, como se estudió anteriormente, al llegar a los tejidos blanco se metaboliza a estradiol gracias a la enzima P450 aromatasas o a DHT por la enzima 5 α -reductasa. Estas dos hormonas se unen a los receptores de estrógenos y andrógenos respectivamente. En la rata el estradiol es la hormona que mantiene y restaura, después de la castración, las conductas y reflejos de la cópula. La administración sistémica de inhibidores de la aromatasas o antagonistas de los receptores de estrógenos impide la recuperación de la

conducta de apareamiento en animales castrados a los que se les ha administrado testosterona. Los andrógenos sintéticos que pueden aromatizarse a estradiol, pero no los que lo reducen a DHT, son efectivos en restaurar la cópula del macho después de la gonadectomía (Hull y Rodríguez-Manzo, 2009). Estos experimentos se han replicado en primates (Zumpe y col., 1996). Incluso en los macacos la concentración de estradiol en plasma correlaciona con la capacidad para eyacular, no así la testosterona o la DHT. Sin embargo, la motivación sexual en los primates está ligada a los andrógenos (Barret y col., 2006).

Para el hombre es imposible el coito sin la erección del pene. El reflejo de erección está regulado por los andrógenos a nivel central y periférico. La importancia de la testosterona se conoce gracias a las investigaciones sobre la disfunción eréctil producida por la supresión de esta hormona en el tratamiento del cáncer de próstata, o como complicación de algunas enfermedades endocrinas o metabólicas (hipogonadismo, diabetes, hipercolesterolemia), neurológicas, o debido a la edad o hábitos como el tabaquismo. La consecución y mantenimiento de la erección, que también depende de factores psicológicos, puede verse afectada cuando se tienen expectativas poco realistas o existen ajustes emocionales no resueltos en las relaciones sexuales (Gooren y Saad, 2006).

La supresión de los andrógenos produce una disminución de eyaculaciones y orgasmos y, en consecuencia, una mengua del deseo. Además, desaparecen las erecciones nocturnas y se producen cambios fibróticos en las células endoteliales del sistema vascular del pene. Todo ello conduce a la disfunción eréctil. Esta última junto con la disminución del deseo lleva a que decaiga la actividad sexual (Gooren y Saad, 2006).

En adultos jóvenes para conservar el deseo sexual y la función eréctil es suficiente un 60%-70% de los niveles normales de testosterona. Sin embargo, las personas de edad sólo responden sexualmente con niveles altos de testosterona.

Los andrógenos son esenciales para mantener la estructura de los tejidos eréctiles del pene, y su deficiencia afecta a la morfología y funcionamiento de éstos (Gooren y Saad, 2006). Estudios con modelos animales han demostrado que la supresión de los andrógenos conlleva la pérdida de las fibras elásticas de la albugínea y de la musculatura lisa de los cuerpos cavernosos que son reemplazadas por fibras de colágeno. Estos trabajos han sido confirmados en nuestra especie tras

la obtención de biopsias de hombres con disfunción eréctil, aunque son reversibles con el tratamiento sustitutivo (Gooren y Saad, 2006).

7.3. Control neural de la conducta sexual del macho

Una conducta tan compleja como la sexual que requiere primero aproximación y, posteriormente, una interacción constante macho-hembra debe estar controlada por amplios sistemas cerebrales. Esta afirmación está demostrada en la rata. Ya se estudió al abordar la conducta sexual de la hembra la importancia del SV (figura 15); de hecho hace mucho que se conoce la implicación de este sistema en la reproducción de los mamíferos (Wysocki, 1979). El SV, que es sexualmente dimorfo, también está implicado en la expresión de la conducta sexual del macho. El macho detecta y se aproxima a la hembra por las señales químicas (feromonas) que ésta emite, el SV media la acción de las feromonas que inician y mantienen la conducta sexual del macho y la hembra.

El macho localiza a la hembra en estro por las feromonas de bajo peso molecular que se transmiten por el aire y que capta por los receptores de la mucosa olfativa y procesa a través del bulbo olfatorio principal. Cuando se aproxima y olisquea los genitales de la hembra absorbe por el órgano vomeronasal (figura 14) feromonas de alto peso molecular de la secreción vaginal de la hembra que son indicativas de su potencia atractiva. Este órgano sensorial envía la información al bulbo olfativo accesorio por medio del nervio vomeronasal mientras que la mucosa olfativa envía información al bulbo olfativo principal. La destrucción de los receptores de la mucosa olfativa afecta mínimamente a la conducta sexual del macho. Sin embargo, cuando se seccionan los nervios vomeronasales del hámster macho se produce retraso en la monta y déficit severo en la eyaculación en un tercio de los animales. Si a este tratamiento se agrega la destrucción de los receptores que se encuentran en la mucosa olfativa nasal o se lesionan los bulbos olfativos principal y accesorio se suprime por completo la conducta sexual del macho (Powers y Winans, 1975). Por tanto, en los roedores, la información olfativa es esencial para la conducta sexual del macho. En otros órdenes y especie, perros, gatos, ovejas, hurones jerbos e incluso el macaco Rhesus la anosmia, o la bulbectomía, no tienen efectos importantes en la conducta sexual (Hull y Dominguez, 2015). Cuando se

estudia una especie no se pueden olvidar que una de las características que la define son las conductas específicas de especie para el apareamiento.

Hay otros sentidos que también intervienen en el apareamiento de la rata. El macho y la hembra, además de la comunicación olfativa, producen ultrasonidos antes y durante la cópula. Las vocalizaciones de 50 kHz están asociadas a la activación sexual; en el caso del macho éstas se producen tanto frente a la hembra en celo como si se le proporciona material impregnado con secreciones vaginales. Durante el periodo refractario que sigue a la eyaculación el macho emite una vocalización específica de 22 kHz (Barfield y Geyer, 1972). Las vocalizaciones de 50 kHz son dependientes de las hormonas, desaparecen al castrar al macho y para su recuperación es necesario administrar testosterona hasta que ésta alcance los niveles fisiológicos normales (Harding y Vellota, 2011).

Durante la cópula, la estimulación somatosensorial juega un papel importante. Los mecanorreceptores del pene proporcionan información de los estímulos táctiles y de vibración que conduce el nervio dorsal del pene y estimula la activación sexual. La capacidad de respuesta de estos receptores aumenta durante la erección y decrece con la edad (Hull y Dominguez, 2015).

El bulbo olfativo accesorio proyecta sobre el núcleo de la estría terminal y la amígdala medial y éstas, a su vez, lo hacen sobre el APM que juega una función integradora de la conducta sexual del macho (figura 15).

En la amígdala hay dos regiones que están relacionadas con la cópula del macho. La región basolateral de la amígdala es importante para los aspectos motivacionales que empujan el apareamiento y para el aprendizaje. Las lesiones de esta región de la amígdala impiden el aprendizaje operante (presión de una palanca) con un reforzador secundario que previamente había sido asociado con el acceso a una hembra en celo (Everitt, 1990). La función de la región medial y corticomediale está relacionada con la ejecución de la cópula. La lesión de esta región disminuye la eficacia del apareamiento porque incrementa: el número de montas y la latencia de eyaculación, el número de penetraciones que preceden a una eyaculación y los intervalos entre penetraciones; además, se reduce el número de eyaculaciones para que el animal quede exhausto. La amígdala medial es crítica para la organización de la conducta de apareamiento a nivel del APM. Las proyecciones de la amígdala medial estimulan neuronas dopaminérgicas del APM porque la microinyección de

apomorfinina, un agonista de la dopamina, en el APM restaura la conducta sexual inhibida por las lesiones de la amígdala medial (Dominguez y col., 2001). Hay que tener en cuenta que en todas estas regiones las neuronas contienen receptores para andrógenos y estrógenos lo que garantiza la acción de la testosterona (y el estradiol aromatizado en la rata) en el funcionamiento de estas regiones de la amígdala durante el apareamiento. Esto lo sabemos porque el implante bilateral de testosterona (en hámster macho castrado) o estradiol (en ratas castradas) en la amígdala medial restaura la conducta sexual (Hull y Dominguez, 2015).

El núcleo de la estria terminal (NEST), al igual que la amígdala medial pertenece al SV, recibe input sensorial del bulbo olfativo accesorio y la amígdala medial y las conexiones eferentes hacia el APM las realiza vía la estria terminal. Como todos los núcleos que pertenecen al SV las neuronas poseen abundantes receptores para andrógenos y estrógenos. El NEST, además de información olfativa recibe información somatosensorial. Lesiones tanto amplias como pequeñas de este núcleo afectan al apareamiento de los machos. Se retrasa el inicio de la cópula, se incrementa el número de penetraciones con un intervalo grande entre ellas y, en consecuencia, aumenta la latencia de eyaculación. La región medial posterior del núcleo de la estria es sexualmente dimorfa y las lesiones electrolíticas bilaterales afectan al apareamiento del macho, se incrementa el número de montas y penetraciones y aumenta la latencia de eyaculación en machos con experiencia sexual (Claro y col., 1995).

El APM es la región crítica que integra toda la información necesaria para el apareamiento del macho en todas las especies de mamíferos. Además de la información olfativa y genital recibe input indirecto de otras modalidades sensoriales. Las células de esta región poseen receptores para esteroides, lo que añade la cualidad del estado hormonal a los input sensoriales. Las vías eferentes del APM son esenciales para el inicio del apareamiento y los estadios del mismo. Estas vías proyectan sobre el hipotálamo, los núcleos del tronco del encéfalo y las regiones medulares que regulan las respuestas simpáticas, parasimpáticas y motoras de la erección y la eyaculación. En el APM se pueden distinguir varias regiones, la periventricular está relacionada con funciones neuroendocrinas y la región de los núcleos preoptico medial y preoptico posterodorsal que son importantes para la conducta sexual.

Las lesiones del APM afectan a la conducta de todos los mamíferos, incluidos los primates, y también a

otra clase de vertebrados como son peces y reptiles. En la rata, las lesiones amplias que afectan al APM y al hipotálamo anterior eliminan de forma drástica, por completo y para siempre, la conducta de apareamiento del macho. Hurtazo y col. (2008) se preguntaron si la supresión del apareamiento en el macho podría estar causada por cambios degenerativos inducidos en otras regiones como consecuencia de la lesión del APM. Para ello diseñaron un experimento para suprimir temporalmente la función del APM. Con este fin infundieron lidocaína (un anestésico) en el APM y comprobaron que durante el efecto de esta sustancia la mayoría de las ratas no copularon y las que lo hicieron mostraron una latencia exagerada para la monta y las penetraciones. En un test adicional en el que midieron la preferencia de los machos por acercarse a hembras receptivas (motivación de incentivo) comprobaron que los animales tratados con lidocaína no se acercaban. De este experimento se deducen tres funciones importantes del APM. Primero, el APM es esencial para la ejecución de la cópula; segundo, que participa en el control de la motivación sexual del macho y, por último, los déficits observados se deben a la afectación del APM y no a los efectos que la lesión pudiera tener sobre otras estructuras (Hurtazo y col., 2008).

Los primates con lesiones en el APM raramente muestran conductas de acercamiento sexual a las hembras. Los macacos lesionados en esta región, presionan una palanca para tener acceso a hembras con las que se aparearon antes de la lesión y, también, son capaces de masturbarse, lo que sugiere que pueden activarse sexualmente. Sin embargo, parece que no reconocen a la hembra como pareja sexual (Hull y Dominguez, 2015).

Como cabría esperar, los experimentos de estimulación eléctrica del APM producen facilitación de la conducta sexual del macho: disminución del número de montas y penetraciones para eyacular, de la latencia de eyaculación y el intervalo entre eyaculaciones en animales no saciados de copular. No todos los machos copulan espontáneamente. Si a éstos se les crea un foco epiléptico (kindling) en el APM comienzan a copular. El APM envía información a estructuras más caudales para la ejecución del apareamiento por medio del fascículo prosencefálico medial, la estimulación eléctrica de este fascículo induce erección tanto en ratas como en monos (Hull y Domínguez, 2015).

La función del APM en el apareamiento del macho depende de factores hormonales. Esta estructura contiene receptores para andrógenos y estrógenos. Desde

hace mucho se sabe que más de la mitad de los machos castrados que han perdido la conducta de apareamiento la recuperan con implantes de testosterona en esta región (Davidson, 1966); aunque el tanto por ciento de los machos que la recuperan sube si los implantes son de estradiol. Si en machos intactos se implanta estradiol en el APM y se bloquea la aromatización inyectando por vía sistémica un inhibidor de la aromatasas se mantiene la conducta de monta. Como se estudió anteriormente es el estradiol aromatizado a partir de la testosterona la hormona que estimula la conducta sexual de la rata macho (Hull y Domínguez, 2015). Estos experimentos sugieren que el APM es la estructura crítica para la acción del estradiol en la conducta sexual del macho.

Hemos visto que el APM está implicado en los aspectos motivacionales y de ejecución de la conducta sexual del macho y la importancia del estradiol. La acción de esta hormona se completa afectando a los sistemas de neurotransmisión. Las neuronas dopaminérgicas que se encuentran alrededor del tercer ventrículo envían axones al APM. La infusión de un agonista de los receptores D_1 y D_2 de dopamina, como lo es la apomorfina, facilita el apareamiento en macho intactos y castrados (Scaletta y Hull, 1990) mientras que los antagonistas de estos receptores (el cis-flupentixol, por ejemplo) impide el apareamiento afectando a la erección y la eyaculación (Hull y Domínguez, 2015). Se han caracterizado las funciones de los receptores dopamina en el APM con relación al apareamiento de la rata macho y parece que el receptor D_1 está implicado con la erección, mientras que los receptores D_2 y D_3 con la eyaculación (Hull y Domínguez, 2015).

Fuera del APM, la dopamina juega una función importante en la motivación sexual. El tracto meso-cortico-límbico que se origina en el tegmento mesencefálico y proyecta sobre el núcleo acumbens y la corteza frontal es dopaminérgico y se piensa que «conduce» las conductas motivadas. En el momento en el que el macho detecta a una hembra en estro se produce liberación de dopamina en el núcleo acumbens. Esto sugiere que la dopamina no sólo está implicada en los aspectos motores del apareamiento sino también en los motivacionales. Sin embargo, el tracto dopaminérgico nigroestriado se activa únicamente durante el apareamiento (Hull y Domínguez, 2015).

La serotonina (5-HT) ejerce una acción inhibitoria del apareamiento del macho. La microinyección en el APM de serotonina o de sustancias agonistas de los receptores 5-HT_{1B} retrasa en la rata la eyaculación du-

rante el apareamiento. Esta acción inhibitoria de la serotonina sobre la eyaculación constituye uno de los fundamentos del tratamiento farmacológico de la eyaculación prematura (EP) que ocurre en algunos hombres. Según la International Society of Sexual Medicine (Althof y cols., 2010), la EP es una disfunción sexual que se caracteriza porque la eyaculación se produce siempre, o casi siempre, antes o después de un minuto de la penetración vaginal y la inhabilidad de retrasar la eyaculación en todas o casi todas las penetraciones vaginales, lo que conduce a la frustración y a evitar la intimidad sexual. Las sustancias antidepresivas que actúan inhibiendo la recaptación de serotonina retrasan la eyaculación. El EEG de hombres con EP muestra menor densidad de corriente de la banda β (22-30) Hz que los controles normales en el hemisferio derecho en las circunvoluciones superior, media y fusiforme del temporal, la circunvolución occipital inferior y el cuneus durante la visualización de un film erótico. La administración de 50 mg de sertralina incrementa la densidad de corriente en estas regiones cuatro horas después y durante una nueva visualización de un film. Los autores sugirieron que el incremento de activación en estas áreas estaría relacionado con los efectos inhibitorios de la sertralina en pacientes con EP (Kwon y col., 2011).

Prácticamente todos los neurotransmisores contribuyen en la función del APM con relación al apareamiento del macho. Bajas dosis de agonistas de los receptores μ y κ de opiáceos, agonistas de los receptores α_2 noradrenérgicos e incremento local del óxido nítrico facilitan la activación y la ejecución de la conducta de apareamiento. Por el contrario, las sustancias agonistas de los receptores de GABA disminuyen el número de ratas que montan, penetran y eyaculan (Hull y Domínguez, 2015)

7.4. El periodo refractario posteyaculación del macho

Después de la eyaculación el macho de la mayoría de las especies, incluida la nuestra, presenta un periodo de tiempo durante el cual la erección y la eyaculación están inhibidas. A este tiempo se denomina periodo refractario posteyaculación (PRPE). Cuando se estudia el apareamiento en otras especies la recuperación de la erección y el comienzo de una nueva serie de penetraciones se denomina intervalo post eyaculación (IPE). Durante el PRPE los hombres refieren variación de la

sensibilidad genital, incluso algunos afirman que experimentan desagrado si se continúa con la estimulación. Durante este periodo se produce una disminución del deseo pero no se sabe si ello depende de un efecto central o es secundario a la inhabilidad de producir una erección. En los hombres el PRPE presenta importantes variaciones intra- e ínter sujetos (Turley y Rowland, 2013). Actualmente no se conoce al completo el mecanismo que gobierna el PRPE. No obstante, hay datos que señalan que variaciones en la sensibilidad del pene y mecanismos centrales en los que están implicadas la serotonina y la prolactina. El PRPE señala otro dimorfismo en la conducta sexual. La mujer tiene potencialmente la posibilidad de experimentar orgasmos múltiples mientras que el hombre presenta un periodo refractario después del orgasmo con eyaculación. De hecho, en la mujer el orgasmo está desligado de la reproducción mientras que en el hombre está ligado a la eyaculación y por tanto a la reproducción.

En las ratas la experiencia y los niveles de testosterona determinan la duración del IPE. En el macaco Rhesus macho la remoción de la mitad de las fibras del nervio dorsal del pene, que es esencial en la inervación del músculo bulbo cavernoso y el reflejo de eyaculación, produce un aumento del IPE. La remoción completa de este nervio impide la eyaculación aunque no afecta del todo a la capacidad de penetración (Herbert, 1973). Por tanto, es de suponer que el nervio dorsal del pene, cuya función es primariamente somatosensorial, estaría implicado en el PRPE. Se ha medido la sensibilidad del glande y el cuerpo del pene y se ha comprobado un incremento del umbral de excitación que implicaría un estado de hipoexcitabilidad e hiposensibilidad lo que sugiere una base fisiológica para el retraso de una nueva erección si continua la actividad sexual (Yilamz y Aksu, 2000).

Los mecanismos centrales se han enfocado hacia el estudio de la prolactina y la serotonina que experimentan un aumento durante el orgasmo y en el PRPE. Las neuronas del núcleo paragigantocelular (nPGC) median la inhibición de los reflejos medulares. Las neuronas serotoninérgicas del nPGC proyectan en la vecindad de las interneuronas y las motoneuronas del núcleo del nervio pudiendo situado en el asta ventral de la médula espinal. La estimulación de la uretra en la rata anestesiada induce los reflejos de erección y eyaculación. Estas respuestas pueden ser inhibidas después de una inyección de serotonina intratecal en el líquido cefalorraquídeo a nivel de la médula lumbar (Marson y

McKenna, 1992). Esta clase de experimentos sugieren que la serotonina está relacionada con la inhibición de los reflejos de erección y eyaculación y pudiera contribuir al PRPE.

El foco sobre la prolactina se debe a que los hombres con cantidades elevadas de prolactina en suero (hiperprolactinemia) presentan diferentes tipos de disfunciones sexuales (impotencia eréctil, eyaculación prematura, eyaculación sin orgasmo, reducción de la motivación) como revelaron estudios en poblaciones amplias (Buvat y col., 1985). Luego, los niveles altos de prolactina cuando se mantienen de forma crónica producen disfunciones sexuales. Los niveles de prolactina aumentan tanto en hombres como en mujeres que experimentan el orgasmo pero no varían si se produce excitación sexual sin llegar al orgasmo (Krüger y cols., 2003). La pregunta es si en hombres normales la subida brusca de prolactina que depende del orgasmo es la causante del PRPE. Cuando se disminuye farmacológicamente los niveles de prolactina administrando cabergolina, antagonista de los receptores D_2 de dopamina, mejoran todos los parámetros de la motivación y la función sexual durante la primera y la segunda secuencia de actividad sexual. Parece que la disminución brusca de la prolactina (lo contrario de lo que ocurre después del orgasmo) está asociada a una mejora de la función sexual (Krüger y col., 2003). Este mismo grupo ha comprobado que en el caso de un varón que presentaba orgasmos múltiples no presentaba respuesta de prolactina en tres orgasmos seguidos (Haake y col., 2002).

En la mujer, la hiperprolactinemia crónica también se relaciona con disminución del deseo, la activación sexual, el fluido vaginal, el orgasmo y la satisfacción sexual (Krysiak y col., 2016). También se ha descrito una importante subida aguda de ~300% de los niveles de prolactina ligada al orgasmo y una subida adicional al mediodía del día siguiente (Kruger y col., 2012). La subida de la prolactina tras el orgasmo correlaciona con un aumento en las mujeres, pero no en los hombres, del flujo sanguíneo en la hipófisis medido por tomografía por emisión de positrones (Huynh y col., 2013). Curiosamente, en la mujer el aumento de prolactina después del orgasmo se ha asociado a la calidad del orgasmo y la satisfacción sexual (Leeners y col., 2013). Los hombres y las mujeres coinciden en que los aumentos crónicos de prolactina se relacionan con disfunción sexual. Sin embargo, los aumentos bruscos después del orgasmo producen un periodo refractario en el hombre pero no en la mujer. Otro dimorfismo sexual.

RESUMEN INTERMEDIO

La conducta sexual del macho muestra características específicas de especie. Las hormonas controlan el estado motivacional que conduce al apareamiento y, también, son esenciales para la erección del pene y la eyaculación. En el macho de la mayoría de las especies de mamíferos se produce un periodo refractario después de la eyaculación. Las hormonas en época perinatal diferencian las estructuras cerebrales relacionadas con los estados motivacionales y la ejecución de la cópula. Después de la pubertad también son necesarias para la activación de los estados motivacionales y los reflejos del apareamiento. En nuestra especie, cuando disminuye el nivel de testosterona a lo que primero afecta, después de algún tiempo, es a los reflejos de erección y eyaculación, posteriormente también decrece el deseo.

Erección: Endurecimiento y alargamiento del pene.

Eyaculación: Emisión de semen a través del pene

Periodo refractario posteyaculación (PRPE): Periodo de tiempo después de una eyaculación durante el cual la erección y la eyaculación están inhibidas.

8. LA ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE LA EXCITACIÓN SEXUAL Y EL ORGASMO

Los estudios iniciales de la excitación sexual en nuestra especie apuntaban a un modelo lineal de la respuesta sexual: el deseo dispararía la erección/lubricación y el proceso continuaría hasta el orgasmo/eyaculación para concluir con la resolución de los cambios producidos en los genitales (figura 41). Más recientemente se ha propuesto un modelo circular en el que la respuesta sexual humana es conceptualizada como un ciclo anclado en un proceso de motivación/incentivo que comprende fases de respuestas fisiológicas y experiencia subjetiva (Basson, 2015). En este modelo la motivación y el deseo confluyen en la receptividad por parte de la mujer (figura 42).

Hasta el desarrollo de las técnicas de neuroimagen los trabajos sobre la activación sexual se apoyaban en medidas psicofisiológicas que proporcionaban información sobre cambios en el sistema vegetativo o de variaciones en la conducta y los reflejos sexuales debidas a focos epilépticos o lesiones. Con las nuevas técnicas se puede abordar el cerebro como un todo, los correlatos cerebrales de la activación sexual pueden ayudar a

comprender la motivación sexual y la conducta reproductora humana en relación con el procesamiento de los incentivos sexuales que son reforzadores primarios (Pfaus y col., 2015; Stoléru y col., 2012). También la excitación y el orgasmo muestran dimorfismo sexual (figuras 41 y 42), una característica de las conductas reproductoras que se comprueba a lo largo de este capítulo.

Básicamente, la estrategia seguida en los estudios de neuroimagen consiste en presentar estímulos (variable independiente) y comprobar la respuesta cerebral (variable dependiente). Los estímulos más utilizados han sido de tipo visual (fotos, films) de contenido erótico, olfativos (posibles feromonas humanas), o táctiles en áreas erógenas. Los efectos de la estimulación sobre el cerebro se han recogido utilizando principalmente técnicas de resonancia magnética funcional (RMf) y, en algunas ocasiones, tomografía por emisión de positrones (TEP). Es importante conocer los límites espaciales y temporales de estas técnicas para poder captar los cambios que se producen de actividad cerebral durante la estimulación. La RMf posee una resolución espacial de 1 a 3 mm y temporal de 2-3 segundos mientras que en la TEP la resolución espacial es alrededor de 2 mm la temporal de un minuto.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que los estudios utilizan un único tipo de estímulo (generalmente visual) y en la conducta sexual la estimulación abarca a todas las modalidades sensoriales. Otro elemento importante es que todavía no hay estudios de conectividad funcional de las áreas activadas por lo que las deducciones sobre la participación de sistemas cerebrales están en una fase especulativa. En una revisión relativamente reciente de Stoléru y cols. (2012) se discuten con mayor extensión los comentarios recogidos en las secciones siguientes. También, hay que resaltar que el desconocimiento de la importancia del dimorfismo sexual ha conducido a que abunden más los trabajos sobre hombres que los dirigidos a estudiar a las mujeres.

8.1. La activación sexual en el hombre y la mujer

8.1.1. La activación sexual en el hombre

Los estímulos visuales de contenido erótico o sexual explícito (EVE) producen una respuesta subjetiva de activación sexual que incluye placer, percepción de la erección, evaluación de la capacidad de atracción de

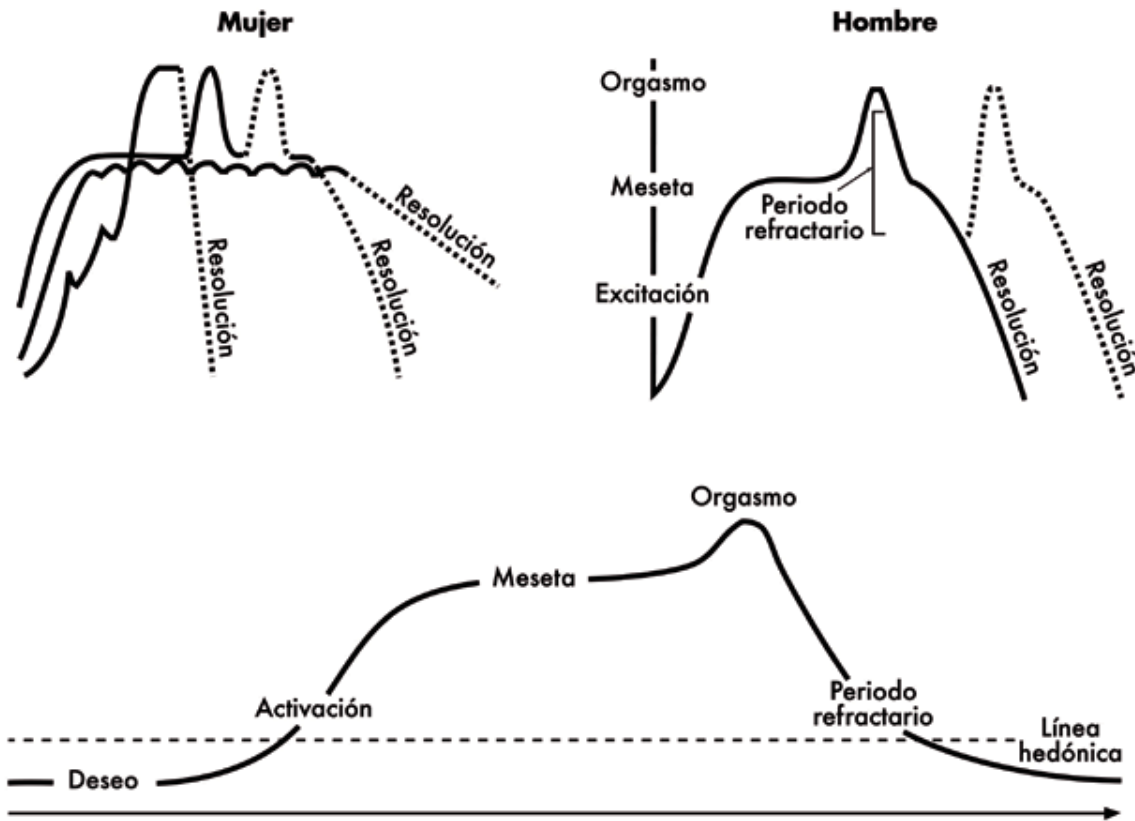


Figura 41. Modelo lineal de la respuesta sexual humana. Master y Johnson (1966) propusieron un modelo lineal en cuatro etapas (excitación, meseta, orgasmo y resolución) para describir la respuesta sexual humana tanto en el hombre como en la mujer. De acuerdo con este modelo la respuesta sexual comienza con la fase de excitación (activación sexual) y procede a las siguientes fases. Este modelo lineal fue mejorado primero por Kaplan (1974) que añadió el deseo (impulso sexual) al principio, y más adelante por Georgiadis y cols., (2102) que señalaron un nivel hedónico para el comienzo de la activación sexual. El modelo lineal muestra que hay dimorfismo sexual porque sólo el hombre presenta periodo refractario después del orgasmo.

lo observado, deseo de realizar la acción que se observa, representación de imágenes sexuales de la persona deseada y deseo de acción. Unas respuestas corresponden al placer percibido en el momento y otras al imaginado. En un proceso tan complejo no es de extrañar que se activen o desactiven muchas regiones de la corteza cerebral y estructuras subcorticales.

Hay activación de las cortezas occipital lateral, temporal lateral e inferior temporal (giro fusiforme), lo que sugiere que estas regiones participan en el procesamiento de estímulos visuales de carácter sexual. Esta idea es apoyada porque el grado de activación de estas áreas correlaciona con la percepción subjetiva de activación erótica y la erección del pene. También se activa el sistema de neuronas espejo en la corteza parietal inferior (Stoléru y cols., 2012). Un EVE mostrando a un

hombre acariciando y besando a una mujer activa, en el que contempla la acción, la corteza somatosensorial en las que se representa la boca y la mano al tiempo que se produce erección (Mouras y col., 2008). De aquí se deducen dos cosas: primero, esta representación somatosensorial es una representación vicaria en el observador de la acción observada y, segundo, al tiempo de la representación se produce una respuesta vegetativa de erección (Mouras y col., 2008). También se activa la corteza orbitofrontal que está implicada en la evaluación de la capacidad reforzante de refuerzos primarios (táctiles, olores, etc.) y secundarios (ambiente, música agradable, etc.) y de la historia de refuerzo del individuo. Por ejemplo, en personas heterosexuales las caras atractivas del otro sexo provocan una fuerte activación de la corteza orbitofrontal medial (Aharon y cols.,

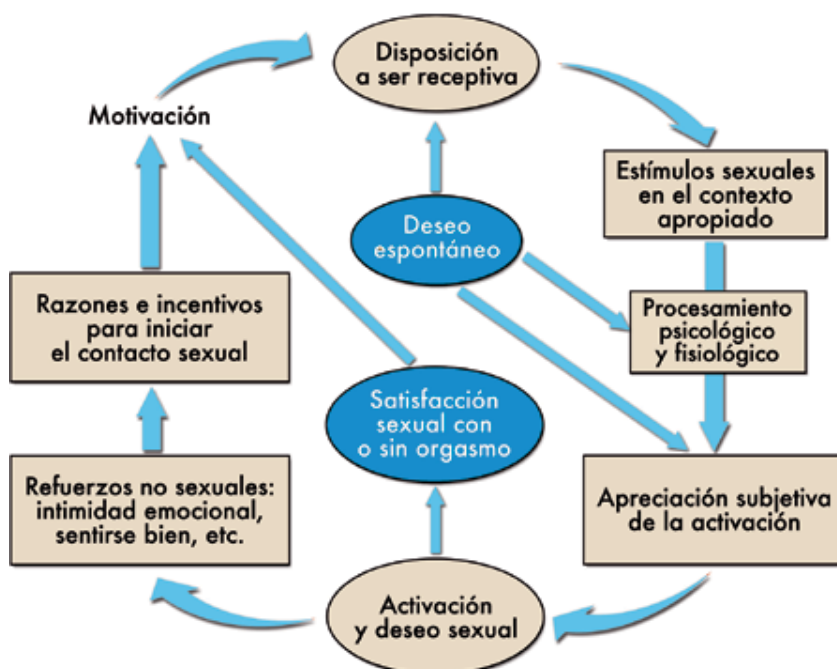


Figura 42. Respuesta sexual cíclica en la mujer. Los investigadores actuales sugieren que la respuesta sexual de la mujer es cíclica. La Dra. Rossemay Basson, de la Universidad de British Columbia, propone que en la mujer la activación sexual (deseo) comienza como respuesta y no es espontáneo per se. La respuesta de la mujer estaría más bien ligada en el interés (afectivo) por su pareja que en un impulso espontáneo. En la mujer intervienen de forma importante la intimidad emocional, la satisfacción de la relación anterior aunque no hubiera orgasmo, el contexto, etc. mientras que en el hombre el impulso es de naturaleza espontánea. Los modelos circulares tienen un componente psicológico que los primeros modelos obviaban. Como se puede apreciar, también el modelo circular presenta dimorfismo sexual.

2001). Los EVE también activan la ínsula que correlaciona con el nivel de erección. La ínsula es una región que procesa información interoceptiva, visceral y del medio interno y procesa la información que le llega por la estimulación del pene. Además la activación depende de los niveles de testosterona. Uno de los componentes subjetivos que induce la activación sexual por medio de EVE es el deseo de acción sexual; pues bien, las áreas premotoras y el cerebelo también se activan y correlacionan con la erección (Stoléru y cols., 2012).

Estructuras subcorticales como la amígdala, el hipotálamo, el estriado ventral, que lo componen el núcleo caudado y el putamen, y el tálamo son activadas por EVE y esta activación correlaciona con la erección. La amígdala y el caudado han sido relacionados con los aspectos emocionales y motivacionales de los estímulos y el putamen con la erección. La estimulación eléctrica de esta estructura en primates induce la erección (Stoléru y cols., 2012).

8.1.2. La activación sexual en la mujer

Hay pocos estudios que se centren en la activación sexual de la mujer y, en general, las regiones cerebrales activadas utilizando EVE son las mismas que los hombres. En la mujer, como se estudió anteriormente, la investigación ha estado dirigida primordialmente a comprobar si se producen cambios en la motivación sexual alrededor de la ovulación. Gizewski y cols., (2006) presentaron EVE a un grupo de mujeres en la fase periovulatoria y durante la menstruación y encontraron una activación importante en la corteza cingulada derecha, y en el hemisferio derecho en la corteza orbitofrontal y la ínsula pero ninguna activación durante la menstruación. En la fase folicular también se encuentra una activación de la corteza orbitofrontal cuando se comparan fotografías de caras de hombres con respecto a otras de carácter neutro (Stoléru y cols., 2012).

Cuando los EVE se utilizan para comparar en hombres y mujeres la activación sexual subjetiva, ésta no difiere entre hombres y mujeres en fase periovulatoria, pero los hombres se activan más con respecto a las mujeres cuando éstas están en la fase de menstruación. La comparación de hombres con esta fase de la mujer arrojó que los hombres mostraban mayor activación en corteza cingulada anterior, corteza orbitofrontal, la ínsula, y el tálamo izquierdo (Gizewski y cols., 2006, 2009). Cuando se emplean EVE no hay ningún trabajo que muestre mayor activación cerebral en la mujer que en el hombre. Sin embargo, cuando se utiliza otra modalidad de estimulación las mujeres sí muestran mayor activación que los hombres. Por ejemplo, en la estimulación táctil por la pareja la mujer muestra mayor activación en los lóbulos parietales, los giros pre- y post-central y el giro frontal medio (Georgiadis y cols., 2009). Aquí encontramos otro dimorfismo sexual en la activación cerebral.

Savic y cols. (2001) utilizaron estimulación olfativa y registraron la respuesta por medio de TEP y encontraron diferencias entre los sexos. La mujer activa el hipotálamo cuando huele sustancias androgénicas pero

no estrogénicas. Lo contrario ocurre en el hombre. Este tipo de estudios a un único estímulo son más fáciles de explicar y, como era de esperar, también muestran dimorfismo sexual.

La excitación sexual presenta dos aspectos, el fenomenológico y el cerebral que por razones prácticas conviene delimitar. Stoléru y col., (2012) han destacado los aspectos cognitivos, emocionales y motivacionales del componente fenomenológico ante la estimulación visual erótica y sugieren cual sería la implicación de las estructuras cerebrales en cada uno de estos componentes (figura 43).

8.2. Regiones cerebrales relacionadas con el orgasmo

Aunque la activación sexual es reforzante en sí misma, el orgasmo es su culminación, y la posibilidad de obtenerlo actúa como una motivación primaria para que la persona busque la relación sexual. El orgasmo en el hombre se produce durante la eyacuación. Los pocos estudios que han abordado este tema señalan que en el cerebro se observan regiones activadas y desacti-

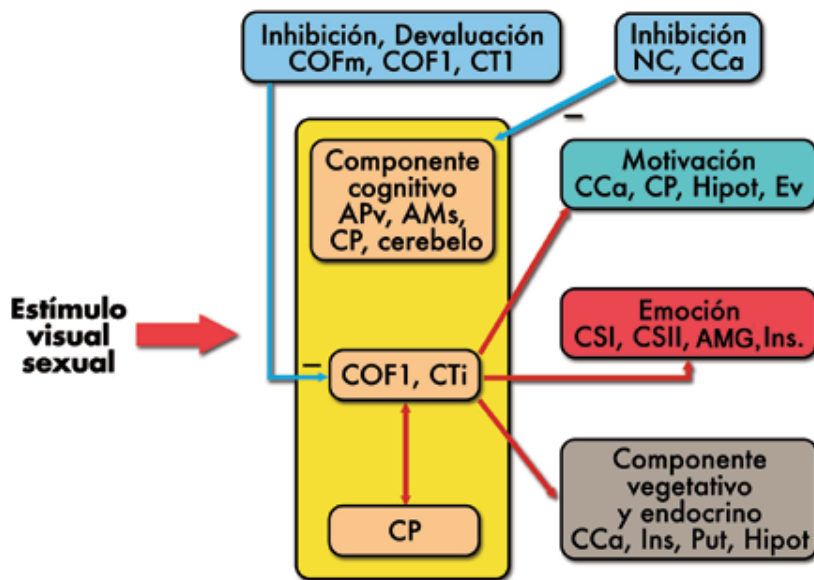


Figura 43. Modelo hipotético neurofenomenológico, desarrollado por Stoléru y cols., (2012), que relaciona los aspectos fenomenológicos de la conducta con la activación cerebral durante la presentación de films de contenido erótico. Tiene en cuenta cuatro componentes (cognitivo, motivacional, emocional y neurovegetativo). El color de los cuadros de los aspectos fenomenológicos se corresponde con el color de los cuadros de las estructuras del encéfalo. APv: área promotora ventral; AMG: amígdala; AMs: área motora suplementaria; CCa: corteza cingulada anterior; COF1: corteza orbito-frontal lateral; COFm: corteza orbito-frontal medial; CP: corteza parietal; CSI y CSII: corteza somatosensorial I y II; CTi: corteza temporal inferior; corteza temporal lateral; Ev: estriado ventral; Hipot: hipotálamo; Ins: ínsula; NC: núcleo caudado; Put: putamen; SN: sustancia negra.

vadas. El primer estudio del orgasmo en el hombre se debe a Tiihonen y cols. (1994) que utilizaron tomografía computarizada por emisión de fotones simples. Con esta técnica se observó una disminución del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) en toda la corteza excepto en la corteza prefrontal derecha en la que constataron un aumento. Otros estudio han descrito desactivación de la amígdala y de la corteza prefrontal (Georgiadis y cols., 2007). Sin embargo, en la amígdala aumenta el FSCr durante tres minutos después de la eyacuación (Mallick y col., 2007) sugiriendo una relación de este proceso con el PRPE. Otras regiones cerebrales también pueden estar implicadas en el orgasmo, algunos pacientes con epilepsia temporal derecha presentan la sensación de orgasmo como aura de la crisis (Janszky y col., (2004). Por el contrario la propia experiencia del orgasmo puede inducir crisis epilépticas (Sengupta y cols., 2010).

Mientras que en el hombre el orgasmo está ligado a la eyacuación en la mujer no es necesario para la reproducción. El orgasmo femenino puede adoptar diversas formas (figuras 41 y 42) y su caracterización, con respecto a la estimulación necesaria para su desencadena-

miento, es difícil. El orgasmo puede ser inducido por estimulación genital (clítoris, vagina, ambos al tiempo) y extragenital. Por tanto, el análisis de las estructuras cerebrales implicadas presenta una complicación seria. En la mujer el orgasmo correlaciona con una disminución importante del FSCr en la corteza orbitofrontal lateral izquierda, el giro fusiforme y el polo anterior del lóbulo temporal mientras que se produce una activación del cerebelo (Georgiadis y cols., 2006). Los autores de este trabajo interpretaron la desactivación como una desinhibición necesaria para la producción del orgasmo mientras que la activación del cerebelo estaría relacionada con las contracciones musculares. Regiones del puente también se activan durante el orgasmo. En concreto, la región dorsolateral se activa en mujeres que fallan en experimentar orgasmo, o las que lo imitan, mientras que la región ventrolateral se activa durante la experiencia del orgasmo (Stoléru y col., 2012).

Los trabajos de Komisaruk han demostrado que mujeres con sección de la médula espinal a nivel torácico pueden experimentar orgasmo por estimulación de la vagina y el cérvix porque parte de la sensibilidad de estos órganos la recoge el nervio vago que puentea la

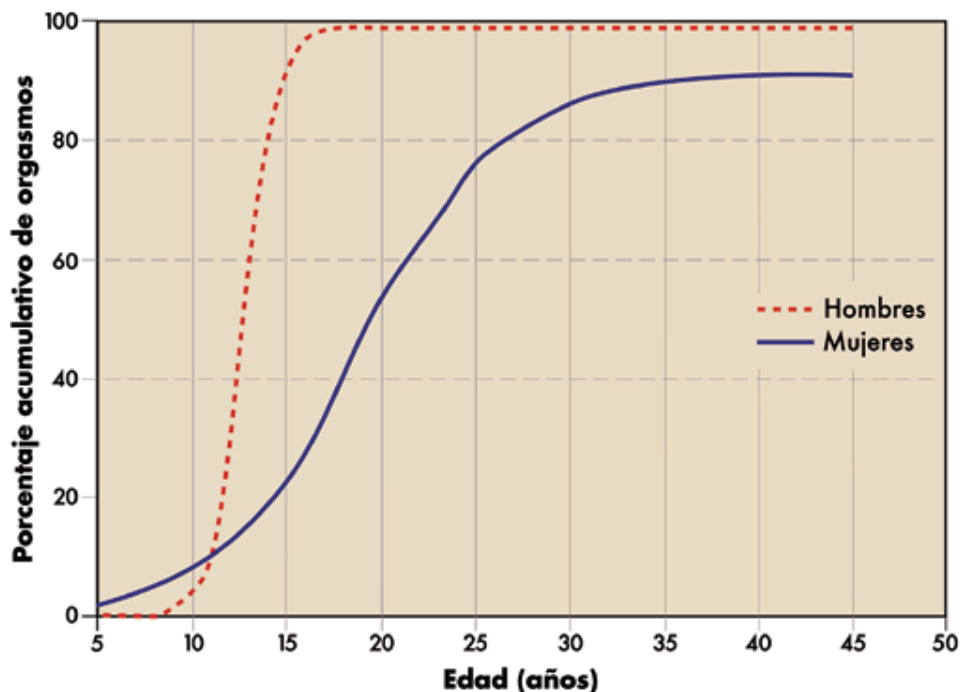


Figura 44. Dimorfismo sexual en el comienzo de la experiencia del orgasmo. En los hombres se produce una transición rápida de no experimentar orgasmos (periodo Tanner I) a experimentar orgasmos desde que se inicia la pubertad (periodos Tanner II-III). Sin embargo, en las mujeres la experiencia del orgasmo se establece paulatinamente. Datos adaptados de Kinsey y col (1948) por Wallen y Lloyd (2011).

lesión medular. Los estudios de este investigador son interesantes no solo porque señalan la importancia del nervio vago en el orgasmo sino también porque enseñan una vía para la recuperación de la funcionalidad sexual después de la lesión medular (Komisaruk, 2004).

Hay dimorfismo sexual en el orgasmo en relación con varios aspectos. En primer lugar, la ocurrencia del orgasmo en la mujer y el hombre difiere con respecto a la edad en la que se establece (figura 44). Hay un trabajo en la literatura en el que se compara la activación cerebral de mujeres y hombres durante el orgasmo. Georgiadis y col. (2009) utilizaron TEP para medir el FSCr y encontraron áreas de coincidencia en la desactivación (corteza orbitofrontal medial, las circunvoluciones frontales superior, media e inferior y la fusiforme y temporal superior) y la activación (cerebelo); en otras áreas hombres y mujeres difiere. En concreto, las mujeres presentan mayor activación en la ínsula mientras que en otras (mesencéfalo, sustancia periacueductal, giro lingual) es el hombre el que muestra mayor activación. De nuevo parece apuntar la existencia de dimorfismo en la activación cerebral durante el orgasmo.

RESUMEN INTERMEDIO

La activación sexual es reforzante en sí misma y el orgasmo es su culminación, la posibilidad de alcanzarlo actúa como motivación primaria para que la persona busque la relación sexual. El orgasmo en el hombre se produce durante la eyaculación. En el hombre, la visión de escenas de contenido sexual activa las regiones somatosensoriales de la corteza que corresponden a la representación de la acción observada. En la mujer la activación cerebral por estimulación visual varía con el ciclo menstrual. La experiencia del orgasmo presenta dimorfismo sexual con relación a las estructuras que se activan y las que se desactivan durante el mismo.

Resonancia Magnética Funcional (RMf): Mide los cambios de la cantidad relativa de deoxihemoglobina en cada voxel (unidad de volumen). Cuando las neuronas se activan el flujo de de sangre oxigenada acude a las regiones activadas.

Tomografía por Emisión de Positrones (TEP): Muestra las áreas de activación cerebral gracias a la detección de radionucleótidos administrados al sujeto

9. IDENTIDAD DE GÉNERO Y ORIENTACIÓN SEXUAL

Desde el ángulo de la reproducción, la identidad de género y la orientación sexual de un individuo son esen-

ciales para mantener la especie de forma natural. Existe un debate permanente sobre cómo se conforma la identidad de género y la orientación sexual. El constructivismo social afirma que el género y la orientación sexual de una persona lo determinan variables sociales mientras que el biologicismo lo atribuye por completo a factores genéticos y hormonales. Unas conductas tan básicas como son las reproductoras no pueden quedar al azar de sólo variables sociales. En los apartados anteriores hemos visto que conforme la especie es más compleja el apareamiento se desliga de la ovulación de la hembra aunque conserva una relación con ella. También que en el cerebro subyace la base cerebral de los estados motivacionales que conducen al apareamiento. En nuestra especie, con respecto a la identidad y la orientación sexual hay variabilidad. Una minoría presenta incongruencia de género, siente que pertenecen al otro género o, en relación a la orientación sexual la atracción sexual se dirige al mismo sexo, a ambos sexos o se carece de atracción por completo.

Antes de entrar en materia es preciso señalar un error muy común: intentar explicar qué sucede a la minoría como si se conociese cómo se organizan los mecanismos cerebrales de identidad y motivación sexual de la mayoría. Por eso, cualquier teoría sobre la identidad de género y la orientación sexual debe ser unitaria; es decir, tiene que explicar la base cerebral que soporta la identidad de género y la orientación sexual a través de un mismo mecanismo para todas las variantes, congruencia e incongruencia de género, heterosexualidad, homosexualidad, bisexualidad y asexualidad.

9.1. Identidad de género

Desde la biología, los seres vivos se clasifican en machos o hembras según los cromosomas y los órganos reproductores. A esto se denomina *sexo*. El *género* de una persona es la autorrepresentación de su sexo, o cómo se relaciona en la sociedad de acuerdo con esa autorrepresentación. En definitiva, la identidad de género es el convencimiento de ser hombre o mujer. En anteriores apartados se ha examinado la importancia de la testosterona en época prenatal y postnatal temprana en la diferenciación del macho y cómo su ausencia permite la diferenciación de la hembra y el establecimiento de sistemas motivacionales diferenciados. Hay evidencia de la implicación de variables genéticas, hormonales y cerebrales en el desarrollo de la identidad de género. La estrategia de investigación seguida en la

literatura científica ha sido comparar personas transexuales con las que no lo son.

Las personas transexuales tienen el convencimiento profundo de pertenecer al otro sexo. Se produce una incongruencia entre su sexo biológico (cromosomas, genitales externos y morfología corporal) y el sentimiento, a veces inamovible, de pertenecer al otro sexo. Esta situación que comienza en la niñez, pero que en un número sustancial de niños revierte en la pubertad (Wallien y Cohen-Kettenis, 2008), origina en la persona un malestar difícil de sobrellevar (disforia de género). El tratamiento de la disforia se realiza administrando hormonas gonadales propias del otro sexo (tratamiento hormonal cruzado), testosterona para masculinizar a mujeres biológicas que se sienten hombres (hombre transexual: HT) o feminizar a hombres que se sienten mujeres (mujer transexual: MT). Además, se puede realizar cirugía genital para adecuar los genitales y cirugía estética general para aproximar la imagen al sexo al que se siente que se pertenece.

Variables genéticas

Una revisión reciente de los casos publicados en la literatura de gemelos homocigóticos y dicigóticos HT y MT demostró que en los 23 casos de homocigóticos se producía una concordancia del 39.1%, mientras que en los 21 casos de dicigóticos no hubo concordancia. Estos resultados sugieren ciertas variables genéticas en HT y MT (Heylens y col., 2012) y, por tanto, que los genes pudieran jugar una función en la identidad de género. En estudios familiares, que observan cuando un rasgo o característica ocurre con más frecuencia en una familia que en la población general, se calculó la heredabilidad de transexualidad entre hermanos no gemelos y se encontró que la probabilidad de que sea también transexual otro hermano es de 4.48 veces para las MT y 3.88 para los HT que en la población general (Gómez-Gil y col., 2010). Los estudios familiares no pueden descartar que elementos del ambiente pudieran actuar en la formación de la identidad de género.

Los receptores de andrógenos y estrógenos juegan una función importante en la diferenciación sexual del cerebro. Se han estudiado los polimorfismos genéticos para los receptores de andrógenos, estrógenos y la enzima aromatasa en sangre periférica de HT y MT. Se sabe que si la parte variable de la cadena de nucleótidos de un gen es más larga, éste pierde efectividad funcional. Hay polimorfismo para el gen del receptor β de estrógenos (Henningsson y col., 2005; Fernández y

col., 2014), del gen del receptor de andrógenos (Hare y col., 2009) y el gen de la aromatasa (Fernández y col., 2015) en HT y del gen del receptor de andrógenos en MT (Hare y col., 2009). Por tanto, parece que estos genes pudieran estar relacionados con el proceso de la diferenciación sexual del cerebro y afectar a la formación de la identidad de género en nuestra especie. Sin embargo, las personas HT y MT tienen las gónadas, el sistema reproductor interno y los genitales externos sin defecto del desarrollo y diferenciación. Luego, el polimorfismo no afecta a la diferenciación de estos tejidos. Habría que pensar que el polimorfismo estaría asociado con una diferenciación cerebral diferente en regiones sexualmente dimorfas. Esto significaría una modificación de la expresión del dimorfismo sexual única y exclusivamente en el cerebro de las personas transexuales (Guillamón y col., 2016).

Variables hormonales

Estas variables son muy difíciles de aislar (ver bibliografía de la sección 4). Acudir a la frecuencia de transexualidad en los TDS presenta problemas porque no se puede descartar la influencia de variables de crianza. En el SIAC varones XY se desarrollan como mujeres desde el nacimiento y son socializadas como tales. Hay que enfatizar la falta de acción de la testosterona en estas personas. En la HAC un pequeño número de mujeres presentan disforia de género y deseo de ser hombres, en este caso tuvieron una exposición a los andrógenos. Aunque no son los ejemplos perfectos por las razones apuntadas, sí indican que la presencia de andrógenos puede estar asociada con la diferenciación de una identidad de género de hombre y, su ausencia, con la identidad de género de mujer. Otros casos de TDS son más difíciles de abordar porque se producen anomalías genitales que se superponen a los problemas de socialización (cuadro 6).

Fenotipos cerebrales asociados a la identidad de género

El mecanismo testosterona-receptor de testosterona está relacionado con la diferenciación sexual del cerebro y, posiblemente, como acabamos de ver, con la identidad de género. Es lógico pensar que cada variante con respecto a la identidad (congruencia e incongruencia de género) tenga un substrato cerebral específico. Para abordar este tema se han seguido dos estrategias: estudios neurohistológicos *post mortem* y estudios *in vivo* con técnicas de neuroimagen.

CUADRO 6. Ablación del pene.

A mediados del siglo pasado, John Money de la Hopkins University trabajaba con niños con TDS que presentaban diferentes tipos de ambigüedad en los genitales. A estos niños se les castraba y realizaba una operación preliminar para la posterior adaptación de sus genitales hacia mujer, independientemente de que su sexo genético fuera XY. Se les reasignaba el sexo independientemente de sus cromosomas y gónadas. Money llegó a la conclusión de que los miembros de nuestra especie nacen psicosexualmente indiferenciados, es la asignación de sexo y la subsecuente crianza lo que determina la identidad de género y la orientación sexual. Los factores de socialización serían los determinantes del desarrollo de la identidad de género y la orientación sexual. ¿Depende únicamente de la socialización del niño como hombre o mujer su identidad de género y orientación sexual?

Money, en 1975, publicó una serie de casos con TDS que conllevaron a la ablación del pene y reasignación de los niños como niñas. Además, añadió el caso de un niño con ablación accidental del pene que tenía un hermano gemelo monocigótico y afirmó que se estaba criando como niña con éxito. Este caso es importante porque se puede comparar la crianza de dos individuos XY uno criado como niña y otro como niño y comprobar el efecto de la socialización y la influencia de la testosterona prenatal. Este estudio, conocido como el caso John/Joan, tuvo una repercusión mediática y médica extraordinarias, parecía apoyar las teorías estructuralistas sobre la sexualidad: la identidad de género, la identidad y orientación sexual son esencialmente aprendidas. A los niños con ambigüedad genital o los que sufrían amputación de pene se les comenzó a tratar reasignándolos como niñas, especialmente si tenían pocos meses. Desde el punto de vista de la cirugía pediátrica la Academia de Pediatría Americana aceptó la reasignación de sexo como práctica recomendable. Desde un punto de vista teórico, también habría que admitir que la autopercepción del cuerpo es ampliamente debida a la socialización.

La utilización de la cirugía de reasignación de sexo se extendió también a niñas y a otros muchos casos médicos como HAC, síndrome incompleto de insensibilidad a los andrógenos, síndrome de Klinefelter, etc. A niños con TDS, especialmente en los casos de micropene, se les aplicó la reasignación de sexo.

Sorprendentemente, al mismo tiempo que algunos pediatras, psicólogos y endocrinólogos consideraban que se nacía neutral con respecto al género y la orientación sexual, otros psiquiatras, psicólogos y endocrinólogos administraban tratamiento hormonal cruzado a personas transexuales. Estas personas no tienen ningún defecto en sus genitales y desde la infancia se sienten miembros del otro género a pesar de la socialización dentro del género congruente con sus genitales. Estos casos contradicen que el ambiente sea lo que moldea el desarrollo de la identidad de género.

Implícitamente, la transexualidad presupone un efecto organizador de las hormonas en época prenatal y post natal temprana.

En contra de la teoría del nacimiento neutral hay varias líneas de estudios:

1. En la década de los 70 Imperato-McGinley y colaboradores observaron que la mayoría de niños criados como niñas, por ambigüedad genital debida a deficiencia en la enzima 17 β -reductasa, al llegar a la pubertad cambiaban espontáneamente a vivir como chicos.
2. Hines (2011) ha desarrollado una línea de trabajo con niñas que habían sufrido alta exposición a los andrógenos durante la vida fetal debido a HAC y observó que la exposición prenatal a los andrógenos masculinizaba la forma de jugar de estas niñas. Hay que tener en cuenta que en estos casos los padres se esfuerzan por socializar a las niñas como tales.
3. El paso definitivo se debe al profesor Diamond (Diamond y Sigmundson, 1997) que revisó el caso de Money sobre el niño criado como niña tras la ablación del pene (caso John/Joan). Money (1975) había descrito que este niño se estaba criando como niña con éxito. Sin embargo, Diamond y Sigmundson comprobaron que, en la pubertad, el niño, que desconocía su historia, rechazó su identidad de chica e inició una vida como chico ayudado por tratamiento hormonal con andrógenos y faloplastia. Esta persona se llegó a casar, adoptó niños pero a los 38 años se suicidó. Por la misma época Reiner (1996) publicó otro caso muy parecido. El efecto de estos dos artículos fue también inmediato y puso en duda la reasignación quirúrgica de sexo que se venía practicando desde mediados de siglo en pacientes con TDS. La reasignación se basaba en la teoría de Money que a su vez se apoyaba en el caso John/Joan de publicado por Money.
4. Hay otro caso en la literatura (Bradley y col., 1998). Un niño con ablación de pene tras circuncisión (igual que los casos anteriores) que fue castrado y criado como niña. En época adulta esta persona se sentía mujer pero su orientación sexual se dirigía predominantemente hacia mujeres.

De todos estos datos se deducen dos aspectos importantes para el psicólogo. Por un lado, la dificultad que plantean todos estos los casos clínicos para dilucidar el peso de las variables genéticas, hormonales y sociales en el desarrollo de la identidad de género. Por otro los aspectos éticos, ¿hasta que punto los padres, pediatras, psicólogos, psiquiatras y endocrinólogos pueden decidir sobre la reasignación de sexo en niños con ablación de pene o con genitales ambiguos debidos a TDS? ¿es preferible dejar que continúe su desarrollo y la decisión la tomen ellos en la pubertad? Se ha visto que en la pubertad algunos niños que manifestaban rechazo de su género dejan de hacerlo (Wallien y Cohen-Kettenis, 2008).

Estudios post mortem

Estos estudios se realizan en el laboratorio de Swaab del Instituto Holandés de Neurociencia. Desde 1995 se han comparado cerebros de MT (hasta un máximo de doce) con hombres y mujeres controles (Zhou y col., 1995). Utilizando técnicas neurohistológicas e inmunocitoquímicas comprobaron la existencia de dimorfismo sexual con patrón m>h en los núcleos intersticiales del hipotálamo anterior (NIHA-1 y 3) y NESTc (región central del NESTc) mientras que el dimorfismo era h>m en el núcleo infundibular. En otros núcleos diencefálicos no encontraron dimorfismo sexual al comparar a los hombres y mujeres controles (tabla 1). Las MT presentaron feminizados el NSTc, NIHA-1 y 3 y el núcleo infundibular. Es decir, su volumen y/o el número de neuronas habían disminuido. A partir de estos datos Swaab propuso que el cerebro de las MT estaba feminizado debido a alguna modificación en el proceso de diferenciación sexual de estos núcleos. Estos trabajos relacionaron por primera vez la identidad de género y la transexualidad con modificaciones cerebrales. Sin embargo,

presentan problemas técnicos. En primer lugar, los sujetos MT habían sido tratados hormonalmente, por tanto no se sabe si los cambios encontrados son debidos a la variante de género MT o al tratamiento. Especialmente porque se ha demostrado que el tratamiento hormonal cruzado para feminizar a las MT, administrando antian-drógenos y estradiol, ocasiona en las MT una disminución del grosor cortical y el volumen de estructuras sub-corticales (el hipotálamo incluido) (Hulshoff Pol y col., 2005; Zubiaurre-Elorza y cols., 2014). Swaab reclama haber demostrado la «feminización» del NESTc y el NIHA-1 y 3 que tienen un patrón m>h, pero el tratamiento produce disminución del volumen generalizado en todo el cerebro. Por tanto, no se puede descartar que las MT no tengan feminizado estos núcleos y lo que se observa en las preparaciones histológicas post mortem sea el efecto del tratamiento sobre sus cerebros (Guillamón y cols., 2016). Otro caso muy distinto es el del núcleo infundibular, aquí el patrón de dimorfismo es h>m. En las MT está incrementado el volumen y el número de neuronas, si el tratamiento afectara a este nú-

Tabla 1. Resumen de los hallazgos realizados en el laboratorio de Swaab en cerebros post mortem de mujeres transexuales en las dos últimas décadas. Modificado de Guillamón y cols (2016)

Estructuras y tinciones celulares	Dimorfismo sexual entre los controles	Mujeres transexuales		Referencias bibliográficas
		Volumen	Número neuronas	
NESTc VIP Somatostatina	H>M H>M	Femenino Femenino	Femenino	Zhou <i>et al.</i> (1995) Kruiver <i>et al.</i> (2000)
NIHA-1 Tionina Galanina VIP	H>M H>M H>M	Masculino Masculino Masculino	Masculino Masculino Masculino	García-Falgueras and Swab (2008)
NIHA-3 Tionina NPY NIHA-4 Uncinado (NIHA-3+NIHA-4) NPY Sinaptofisina Núcleo Infundibular NKB Kisspeptina Núcleo paraventricular	H>M H>M H=M H=M H=M H=M H>M H>M H>M H=M H=M	Femenino Isomorfo Isomorfo Isomorfo Isomorfo Femenino Femenino Femenino Femenino Isomorfo Isomorfo	Femenino Isomorfo Isomorfo Isomorfo Isomorfo Femenino Femenino Femenino Femenino Isomorfo Isomorfo	Taziaux <i>et al.</i> (2012) Taziaux <i>et al.</i> (2016) Zhou <i>et al.</i> (1995)

NESTc: Region central del núcleo de la estría terminal ; NIHA: núcleo intersticial del hipotálamo anterior (1, 3, 4), H: hombre; M: Mujer; VIP: peptide vasointestinal; NPY: neuropéptido Y; NKB: neurokinin B. Modificado de Guillamón y col. (2016).

cleo tendría que haber disminuido los parámetros estudiados (Guillamón y cols., 2016). Los estudios *post mortem*, especialmente los del núcleo infundibular, indican que el proceso de diferenciación sexual en las MT es diferente y apuntan a una relación entre feminización cerebral e identidad de género.

Estudios de neuroimagen

Hay dos razones que aventajan estos trabajos sobre los anteriores. En primer lugar, los HT y las MT se pueden estudiar antes de que comiencen el tratamiento hormonal cruzado obviándose los efectos de las hormonas sobre la morfología cerebral algo que es imposible en los estudios *post mortem*. Además, hemos visto en apartados anteriores cómo la conducta sexual es controlada por sistemas neurales complejos y los trabajos *post mortem* sólo ofrecen núcleos diencefálicos aislados en los que se encuentra alguna variante.

Centrándonos únicamente en la morfología, con técnicas de neuroimagen se ha estudiado el grosor de la corteza cerebral, el volumen de las estructuras subcorticales y la micro estructura de la sustancia blanca de los grandes fascículos cerebrales. En las figuras 46 y 47

se recogen los hallazgos de estos estudios que incluyen HT, MT y mujeres y hombres controles.

Las MT tienen un volumen cerebral masculino así como la cantidad de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. No obstante, muestran un grosor cerebral femenino en algunas regiones de la corteza y sus fascículos cerebrales están desmasculinizados. Todo ello se localiza en el hemisferio derecho (Guillamón y col., 2016), (tabla 2).

Los HT son mujeres biológicas que sienten que son hombres. Las técnicas de neuroimagen, entre otras posibilidades, permiten medir el volumen total del cerebro, y los volúmenes totales de la sustancia gris, la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo (LCR). Estas medidas son femeninas en los HT. Cuando se analiza la corteza cerebral el grosor cortical es también femenino en la región parieto-temporal. Sin embargo, el volumen del putamen es masculino como también presentan masculinización y defeminización de fascículos cerebrales; además todas estas diferencias ocurren en el hemisferio derecho (Guillamón y col., 2016), (tabla 3).

Tomados en conjunto todos estos datos podemos decir que el cerebro de los HT muestra medidas (según

Tabla 2. Fenotipo cerebral de las mujeres transexuales (MT) antes del tratamiento

	Dimorfismo sexual (H vs. M)	Fenotipo	Hemisferio
Compartimentos cerebrales	H>M	Masculino	
Sustancia gris	H>M	Masculino	
Sustancia blanca	H>M	Masculino	
Volumen intracraneal	H>M	Masculino	
LCR			
Grosor cortical	M>H	Femenino	Derecho
Global	M>H	Femenino	Derecho
Orbitofrontal	M>H	Femenino	Derecho
Insular	M>H	Femenino	Derecho
Cuneus			
Microestructura sustancia blanca, fascículos:			
Longitudinal superior	H>M	Desmasculinizado	Derecho
Fronto-occipital inferior	H>M	Masculino	
Forceps minor	H>M	Desmasculinizado	Derecho
Cingulum	H>M	Desmasculinizado	Derecho
Tracto corticoespinal	H>M	Desmasculinizado	Derecho

Fenotipo cerebral de las personas transexuales que pasan de mujer-a-hombre (MT). Los parámetros generales del cerebro son femeninos, sin embargo, presentan masculinización o desfeminización en haces de fibras que conectan regiones cerebrales relacionadas con conductas cognitivas, motivacionales y emocionales. Los cambios se localizan en el hemisferio derecho. Modificado de Guillamón y cols. (2016).

La tabla resume los hallazgos de los trabajos de Rametti col. (2011) and Zubiaurre-Elorza y col. (2013). H: hombre; M: mujer.

Tabla 3. Fenotipo cerebral de los hombres transexuales (HT) antes del tratamiento

	Dimorfismo sexual normativo (H vs. M)	Fenotipo	Hemisferio
Compartimentos cerebrales	H>M	Femenino	
Sustancia gris	H>M	Femenino	
Sustancia blanca	H>M	Femenino	
Volumen intracraneal	H>M	Femenino	
LCR			
Grosor cortical			
Global	M>H	Femenino	Derecho
Parieto-temporal	M>H	Femenino	Der & Izquier
Parietal	M>H	Femenino	Derecho
Estructuras			
Putamen (Volume)	M>H	Masculino	Derecho
Micro estructura sustancia blanca, fascículos:			
Longitudinal superior	H>M	Masculino	Der & Izquier
Forceps minor	H>M	Masculino	Derecho
Corticospinal tract	H>M	Desfeminizado	Derecho
Fenotipo cerebral de las personas transexuales que pasan de hombre-a-mujer (HT). Los parámetros generales del cerebro son femeninos, sin embargo, presentan desmasculinización en haces de fibras que conectan regiones cerebrales relacionadas con conductas cognitivas, motivacionales y emocionales. Los cambios también se localizan en el hemisferio derecho. Modificado de Guillamón y cols (2016).			
La tabla resume los hallazgos de los trabajos de Rametti y col. (2011) y Zubiaurre-Elorza y col. (2013). H: hombre; M: mujer.			

región) femeninas, masculinas y desfeminizadas mientras que las MT muestran medidas masculinas, femeninas y desmasculinizadas. En ninguno de los dos casos se ha producido una inversión morfológica completa hacia hombre o mujer. Sin embargo, los cambios son suficientes para sentirse hombre o mujer siendo hombre o mujer biológicos respectivamente. Los resultados de estos trabajos apuntan que las hormonas sexuales durante el periodo perinatal son importantes para la construcción de la identidad de género. El hecho de que estos cambios basculen hacia el hemisferio derecho e impliquen a la ínsula y las regiones parietales indica que la auto-percepción del sexo y de la morfología del propio cuerpo desde el nacimiento es esencial en la génesis de la identidad de género (Guillamón y cols., 2016).

9.2. Orientación sexual

La orientación sexual se refiere a lo que es eróticamente atractivo para un individuo y, generalmente, es consistente con la identidad sexual la cual se refiere a sentir o tener el convencimiento de ser heterosexual, homosexual o bisexual (Dawood y col., 2009). Aunque

Kinsey propuso que su escala indicaba que la orientación sexual se distribuía en un continuo, la distribución de la orientación sexual de los hombres es bimodal, la mayoría de los hombres se considera heterosexuales (puntuación 0-1 en la escala de Kinsey), los hombres homosexuales puntuaban 5-6 en la escala Kinsey. Sin embargo, las mujeres de orientación no-heterosexual muestran una distribución más continua, son menos numerosas las que se consideran homosexuales y más las que se consideran bisexuales. Además, muestran menor estabilidad temporal con respecto a la identidad sexual. También aquí se aprecia dimorfismo sexual, por tanto hombres y mujeres deben estudiarse por separado en las investigaciones sobre orientación sexual (Dawood y col., 2009).

Un problema que se plantea en el estudio de la orientación sexual es cómo se define cuando se explora. Los primeros estudios conductuales, que comienzan con los trabajos de Kinsey y col. (1948), tendían a contabilizar las conductas «observables» (en realidad las referidas por los encuestados). En época más reciente, la aproximación es psicológica, incluye, además, la atracción sexual y la fantasía. En la década de

los años noventa, tres grandes encuestas sobre la orientación sexual en países occidentales arrojaron que la prevalencia o frecuencia de la orientación homosexual en hombres, cuando la pregunta era sobre la interacción sexual aunque fuera una única en la vida, oscilaba entre 4 y 7%. Sin embargo, cuando el criterio fue la identidad, la frecuencia se situó entre 1 y 2.7%. Estos estudios arrojaron que la frecuencia de la homosexualidad en las mujeres era la mitad que los hombres (Dawood y col., 2009).

El construccionismo social argumenta que la orientación sexual debe ser vista cambiante debido a las experiencias emocionales, sociales y culturales. Sin negar la importancia de estas variables, si lo anterior fuera cierto, sería prácticamente imposible estudiar las bases psicobiológicas de la orientación sexual puesto que se requiere que este rasgo de la conducta sea más bien estable a lo largo de la vida. Un estudio multidimensional clásico, demostró hace tiempo que la orientación sexual es bastante fija en los hombres y tiene una ligera fluidez en las mujeres homosexuales (Kinnish y col., 2005). Que la orientación sexual es un rasgo de la conducta bastante fijo lo demuestran varios hechos: *a*) el escaso éxito, si alguno, de las terapias de conversión que en su día intentaron modificar la orientación sexual de personas homosexuales; *b*) los trabajos que señalan una continuidad entre la identidad de género en la niñez y la posterior homosexualidad en la edad adulta (Bailey y Zucker, 1995); *c*) los estudios genéticos y los que se apoyan en la hipótesis de la acción hormonal prenatal como base de la orientación sexual (Meyer-Bahlburg y col., 1995).

Algunos estudios genéticos de la homosexualidad indican un exceso de transmisión maternal, lo que es consistente con que el rasgo podría estar ligado al cromosoma X. Por ese motivo los estudios moleculares iniciales estuvieron dirigidos a este cromosoma. Los primeros estudios realizados en el laboratorio de Hamer en el National Institute of Health en Bethesda (USA) encontraron que la homosexualidad masculina, pero no la femenina, estaba ligada a una región del cromosoma X (Xq28) (Hamer y col., 1993). Sin embargo, tres estudios posteriores no confirmaron estos hallazgos. No obstante, un trabajo de asociación del genoma completo, que en lugar de centrarse en un único cromosoma analiza todo el genoma, confirma que Xq28 y la región de alrededor del centrómero del cromosoma 8 están relacionadas con el desarrollo de la orientación sexual del hombre (Sanders y col., 2015). Aunque este estudio

sólo señala regiones y no genes particulares, hay que recordar que en estas regiones se encuentran genes que se expresan en el cerebro e intervienen en su desarrollo, el funcionamiento neuroendocrino y la función de neurotransmisión. Por ejemplo, en la región Xq28 se localizan genes para la formación de receptores para vasopresina, una hormona que está relacionada con las conductas sociales y las de afiliación en los estudios con roedores. En 8q11.23 se localizan genes que se expresan en el sistema límbico y el hipocampo y modulan las interacciones sociales en el ratón y en humanos están asociados con respuestas emocionales alteradas a expresiones faciales.

Hay pocos trabajos sobre las bases genéticas de la homosexualidad en la mujer. También se ha observado en clusters familiares (hijas, hermanas, primas, sobrinas) que provienen de un tío de la rama paterna (Pattatucci y Hamer, 1995; Langström y col., 2010). Los estudios de gemelos también muestran mayor concordancia entre las gemelas monocigóticas que las dicigóticas, lo que indica que la orientación sexual puede tener una base primariamente genética en la mujer. De hecho la influencia genética explica 50-60% de la variación en la orientación sexual de las mujeres mientras que sólo el 30% en hombres (Kirk y col., 2000); aunque en otros trabajos los resultados son más moderados (18%-25%; Burri y col., 2011) y los factores hereditarios y ambientales presentan un peso equivalente (Langstron y col., 2010). Si los factores hereditarios y ambientales se aproximan a la equivalencia, se puede sugerir que el desarrollo de la orientación sexual es diferente en las mujeres de los hombres y éstas muestran más flexibilidad en la atracción y la conducta sexual.

La influencia de las variables hormonales y epigenéticas

Se ha sugerido que las diferencias entre la orientación heterosexual y homosexual son el resultado de factores ambientales únicos como son la exposición prenatal a las hormonas, la inmunización maternal progresiva o una inestabilidad en el desarrollo cerebral. Los estudios en poblaciones de gemelos apoyan la existencia de estos factores ambientales únicos (Langstron y col., 2010).

En mamíferos no humanos está claro que las hormonas prenatales y perinatales determinan la conducta sexual. La exposición a la testosterona en el útero dirige la conducta sexual hacia la hembra independientemente de que sea macho o hembra el animal expuesto. La ausencia de testosterona permite el desarrollo de la

atracción sexual hacia el macho, también independientemente del sexo genético. En humanos los datos que se tienen provienen de la clínica de los TDS y de accidentes de ablación de pene (cuadro 6). Tomados en su conjunto todos estos estudios sugieren que la exposición prenatal a los andrógenos potencia la atracción hacia las mujeres y su ausencia potencia la atracción hacia los hombres.

Un problema para la teoría neuro-hormonal de la orientación sexual es que la inmensa mayoría de las personas homosexuales no presentan TDS. Entonces, además de las variables genéticas, ¿qué fenómenos pueden producir una variación en la exposición a los andrógenos prenatales? Hay dos aproximaciones para contestar esta pregunta.

En primer lugar, la experimentación animal ha demostrado ampliamente que el estrés materno durante la gestación desmasculiniza y feminiza la conducta sexual de los machos de la progenie. Aunque este tipo de estrés no afecta al desarrollo de los genitales, el núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica se feminiza (Ward y col., 2002). El mecanismo fisiológico por el que el estrés materno feminiza y desmasculiniza se puede deber a un incremento moderado de hormonas de la corteza suprarrenal (corticosterona en la rata, cortisol en humanos) que entran en el torrente sanguíneo, atraviesan la placenta e impiden temporalmente la formación de testosterona en el feto. Se supone que este proceso afectaría a la diferenciación sexual del cerebro.

También hay sustancias que ingeridas por la madre pueden alterar la masculinización del feto. Por ejemplo, la administración de diazepam a la rata gestante desmasculiniza y feminiza la conducta parental de sus crías macho cuando llegan a adultos y, además, feminiza el bulbo olfatorio accesorio (Segovia y col., 1996).

En nuestra especie se han realizado encuestas retrospectivas sobre el efecto del estrés y algunas sustancias. El estudio más amplio se debe a Ellis y Cole-Harding (2001). Estos investigadores estudiaron 7500 personas y sus madres; recabaron información sobre la orientación sexual de los hijos e hijas, la experiencia de acontecimientos estresantes y la exposición al alcohol y la nicotina durante el embarazo. Los resultados apuntan a que el estrés materno tiene una contribución modesta pero significativa sobre la orientación homosexual de los hijos, especialmente si ocurrió durante el tercer trimestre. No encontraron efectos del alcohol sobre la orientación sexual de hijos o hijas. Sin embargo, la exposición a la nicotina incrementa la probabilidad de

conducta homosexual en las hijas si ocurrió en el primer trimestre y junto con estrés en el segundo trimestre.

La segunda aproximación a los factores ambientales se ha realizado estudiando el efecto del orden de nacimiento (EON) sobre la orientación sexual. En una familia, los hombres homosexuales son los más jóvenes entre los hermanos (Blanchard y Bogaert, 1996). La probabilidad que a hombres genéticos les atraigan sexualmente otros hombres se incrementa con el número de hermanos mayores. Este efecto no lo presentan las mujeres ni tampoco se ve influido por la proporción de hermanos y hermanas mayores. Hay estudios que estiman que el 15% de la orientación homosexual se debería a EON (Cantor y col., 2002). Se sabe que el peso al nacer está determinado prenatalmente, luego algún factor del desarrollo que opera antes del nacimiento pudiera ser la causa del EON. Los hombres homosexuales con hermanos mayores presentan menor peso al nacer que los hombres heterosexuales con hermanos mayores (Blanchard y Ellis, 2001). Este tipo de estudios ha llevado a proponer una hipótesis inmunológica para explicar la orientación homosexual en varones. Sugieren que el EON refleja una inmunización progresiva de algunas madres a proteínas específicas del feto varón. Estas proteínas serían antígenos contra las cuales la madre produciría anticuerpos. La entrada de células del feto a la circulación sanguínea de la madre provocaría la formación de anticuerpos por parte de la madre, éstos atravesarían la placenta y alcanzarían el cerebro del feto interfiriendo en la diferenciación sexual del mismo (Blanchard, 2004). En el momento presente, esta hipótesis no ha sido verificada en humanos. La primera pregunta que surge es cómo afectaría la diferenciación sexual del cerebro y no la de los genitales internos y externos y la fertilidad de personas homosexuales.

Hay dimorfismo sexual con respecto a la preferencia en la utilización de las manos. La probabilidad de ser no-diestro es mayor en los hombres que las mujeres. Por su parte, el 34% de los hombres y el 91% de las mujeres homosexuales tienen más probabilidad de ser no-diestros que los hombres y mujeres heterosexuales. Si la androgenización prenatal es la responsable, la predicción sería un aumento de la preferencia no-diestra en las mujeres homosexuales con respecto a las heterosexuales y una disminución en los hombres homosexuales con relación a los heterosexuales. La predicción se cumple en las mujeres, no así en los hombres. Para explicar esta contradicción se ha propuesto la hipótesis

del desarrollo inestable. Los hombres serían más vulnerables al estrés y a otros factores que pudieran afectar a la diferenciación sexual (Lalumier y col., 2000).

Finalmente, si tomamos en conjunto todos los datos examinados, ¿cómo conjugar la hipótesis genética con la hormonal? Los estudios con gemelos indican que hay una posible base genética en la orientación sexual pero no explican por completo la variación homosexual puesto que la concordancia entre gemelos idénticos oscila entre el 20 y el 50%. Por su parte, la hipótesis hormonal debe circunscribirse solamente al cerebro porque las personas homosexuales no presentan TDS. Recientemente se ha propuesto una hipótesis epigenética que conjuga los hallazgos genéticos y hormonales. Se denominan efectos epigenéticos a las modificaciones químicas del genoma que alteran la actividad o expresión genética sin modificar el ADN.

Durante el desarrollo los cromosomas están sujetos a cambios que no afectan a la secuencia de nucleótidos pero que activan o inhiben la expresión de genes. Por ejemplo, cuando un grupo metilo se une a una parte específica del ADN (metilación), se reprime la expresión de un gen. De esta forma se «marca» el funcionamiento de los genes. Cuando se une un grupo acetilo al ADN se facilita la expresión del gen (acetilación). Estas marcas epigenéticas pueden durar toda la vida pero generalmente se borran en los óvulos o el esperma producidos por los individuos, por tanto el feto empieza de nuevo. Sin embargo, Rice y col. (2013) han demostrado que algunas de estas «marcas» pueden pasar de una generación a la siguiente ya sea porque se transmiten en el genoma del padre o la madre, o porque se adquieren en el útero. Por tanto, estos autores han sugerido que habría marcas epigenéticas que no se borrarían cuando pasan del padre a la hija o de la madre al hijo. En concreto, las marcas heredadas que promueven mayor sensibilidad a la testosterona masculinizarían a los fetos hembra mientras las que disminuyen la sensibilidad a esta hormona feminizarían a los fetos macho. Este tipo de mecanismo es el único, hasta el momento, que podría acercar la influencia de las variables externas (estrés, sustancias químicas, experiencias infantiles, etc.) a explicar las variantes en la orientación sexual.

Fenotipos cerebrales asociados con la orientación sexual

También con relación a la orientación sexual se han buscado la existencia de fenotipos cerebrales por medio de estudios histológicos *post mortem* y de neuroimagen

in vivo. Como veremos estos últimos también incluyen trabajos funcionales.

Los estudios *post mortem* se han enfocado en comparar núcleos del hipotálamo que presentan dimorfismo sexual en los estudios con roedores en humanos heterosexuales y homosexuales. La hipótesis es que estos núcleos estarían feminizados en los hombres homosexuales. Sólo el NIHA-3 cumple con la predicción. LeVay (1991) describió por primera vez la feminización de este núcleo en personas homosexuales. En concreto el NIHA-3 tiene mayor volumen en el hombre que en la mujer heterosexuales, en los hombres homosexuales el volumen del núcleo es similar al de las mujeres. De nuevo, hay que recordar las limitaciones metodológicas de todos estos trabajos que fueron comentadas más arriba.

Estudios de neuroimagen

La estrategia de estos trabajos consiste en comparar personas heterosexuales y homosexuales con respecto a la activación cerebral inducida por estímulos eróticos o por feromonas.

Hu y col. (2008) expusieron a hombres heterosexuales y homosexuales durante tres minutos a films que mostraban relaciones eróticas en parejas de hombre-mujer (H-M), hombre-hombre (H-H) y mujer-mujer (M-M) y encontraron que ambos grupos coincidían en mostrar activación en una serie de regiones (tálamo, cortezas parietal y occipital y cerebelo). Sin embargo, en otras áreas no coincidían en la activación; los homosexuales activaban el caudado y el pálido mientras que esto no se observaba en los heterosexuales. Por su parte, los heterosexuales activaban áreas (hipocampo, parahipocampo y circunvolución lingual) que no activaban los homosexuales. Los autores interpretaron que los hombres heterosexuales y homosexuales «activaban diferentes circuitos cerebrales ante estímulos eróticos». Es cierto que se activan diferentes regiones cerebrales. Sin embargo, es exagerado hablar de circuitos cerebrales diferentes porque la técnica que emplearon no permite trazar los mismos. En un trabajo posterior, los mismos sujetos tuvieron que decir que escenas eróticas les disgustaban. Las interacciones eróticas M-M molestaron a los hombres homosexuales y las H-H a los heterosexuales. También en este trabajo encontraron regiones cerebrales de coincidencia y divergencia entre los dos grupos (Zhang y col., 2011). Trabajos de otros grupos sugieren que personas heterosexuales y homosexuales presentan el mismo patrón de activación cere-

bral cuando visionan vídeos que coinciden con su orientación sexual (Paul y col., 2008).

Es posible que en este tipo de estudios se confunda la activación general y la propiamente erótica. Kagerer y col. (2011) intentaron controlar esta variable que podía confundir la interpretación de los resultados. Tanto a hombres heterosexuales y homosexuales les presentaron imágenes con estímulos sexuales, estímulos negativos y estímulos neutros y observaron que la estimulación erótica activaba el tálamo, el hipotálamo el núcleo acumbens y la corteza occipital, mientras que la activación general se reflejaba en otras estructuras (ínsula, amígdala y la circunvolución anterior del cíngulo). Sin embargo, los hombres heterosexuales y los homosexuales no se diferenciaron en las estructuras cerebrales activadas. Si comparamos los trabajos de este grupo con los del anterior, se desprende la dificultad conceptual y técnica que existe para interpretar los efectos de la estimulación erótica visual en el cerebro, siendo este tipo de estimulación primordial en nuestra especie.

Mucho más sencillos de interpretar son aquellos trabajos que se centran en medir respuestas fisiológicas dimorfas para detectar los efectos de los andrógenos en la masculinización del cerebro. Hay un derivado de la testosterona, 4,16-androstandien—one (AND), y otro del estrógeno, estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol (EST), que son candidatos a ser considerados feromonas humanas. AND se detecta en el sudor del hombre mientras que EST en la orina de la mujer. Utilizando TEP y estimulando el olfato con EST y AND se activa el hipotálamo anterior de forma diferente en hombres y mujeres (Savic y col., 2001). En las mujeres AND activa el área preóptica y el hipotálamo ventromedial mientras que en los hombres la activación con EST afecta a las regiones paramediales y dorsales del hipotálamo. Con este diseño, los hombres homosexuales responden como las mujeres (Savic y col., 2005) mientras que las mujeres homosexuales responden como los hombres (Berlung y col., 2006). Este mismo grupo del Instituto Karolinska de Estocolmo, también realizó estudios morfológicos midiendo la volumetría cerebral. Con esta técnica de resonancia magnética encontraron que los volúmenes cerebrales de los hombres heterosexuales y las mujeres homosexuales mostraban asimetría derecha mientras que los hombres homosexuales y las mujeres heterosexuales no presentaban asimetría (Savic y Lindstrom, 2008). Mas recientemente, han medido el grosor de la corteza cerebral y encuentran que los hombres homosexuales y las mujeres heterosexuales presen-

tan una corteza cerebral menos gruesa en áreas visuales que los hombres heterosexuales (Abé y col., 2014). Tomados en conjuntos los experimentos de este grupo del Karolinska apoyan la hipótesis de que la testosterona, que controla la diferenciación sexual del hipotálamo y el grosor de la corteza cerebral pudiera estar asociada con la orientación sexual heterosexual en el hombre. Posiblemente, la presencia de testosterona prenatal se asocia a las respuestas observadas en mujeres homosexuales ante el olor de AND y una insuficiente acción de la testosterona se asociaría con los patrones funcionales (respuesta del hipotálamo a AND y EST) y morfológicos observados en los hombres homosexuales.

Los trabajos comentados en esta sección dan apoyo a la acción prenatal de las hormonas en la diferenciación del cerebro y la orientación sexual. Al igual que se examinó con relación a la identidad de género, no se puede afirmar que la orientación sexual es algo neutral al nacimiento. La idea de que una relación impropia con los padres (psicoanálisis) o la experiencia social (constructivismo) determinarían la orientación sexual pierde fuerza ante los trabajos anteriores. Balthazard (2011) ha propuesto que durante la vida fetal hombres y mujeres están expuestos a niveles diferenciales de testosterona y eso haría que a los primeros les atrajeran sexualmente las mujeres y a las segundas los hombres, pero es posible que algunos hombres, por causas genéticas o ambientales, se desarrollen en este periodo con menores niveles de testosterona lo que produciría en ellos una orientación sexual de atracción hacia los hombres (androfilia). En las mujeres sucedería lo contrario, una mayor exposición a la testosterona dirigiría la orientación sexual hacia otras mujeres como sucede en los hombres heterosexuales (ginefilia). La posición de este autor se basa en su experiencia en experimentos morfológicos y conductuales realizados en aves y roedores. En estos trabajos la acción de las hormonas prenatales puede ser medida con exactitud, lo que quizá conduce a una posición radical con respecto a la función de las hormonas prenatales. Quizás los puntos débiles de esta hipótesis, tal y como la plantea Balthazard, es que no realiza una definición operacional de la orientación sexual (Gooren, 2011) ni toma en cuenta la importancia de la pubertad en el moldeamiento final de la orientación sexual de algunos individuos.

La investigación de la orientación sexual está anclada en un concepto inicial que posiblemente es erróneo: que los hombres homosexuales tienen que presentar rasgos femeninos. De alguna forma se espera encontrar

que su cerebro sea «femenino» («invertido»), lo contrario sería para las mujeres homosexuales. El error está en no considerar que el dimorfismo sexual es la consecuencia de un programa de diferenciación del cerebro en el que caben diversos grados y variantes. Con respecto a la identidad de género, hemos visto que el fenotipo de los cerebros de MT no es femenino ni los de HT masculino, más bien presentan una mezcla de rasgos morfológicos que posiblemente sean consecuencia de diferentes patrones de diferenciación y desarrollo. Los estudios sobre orientación sexual deberían abordarse teniendo en cuenta estas ideas (Guillamón y col., 2016).

Modelos animales de la orientación sexual

¿Existen modelos animales que puedan utilizarse para el estudio de los mecanismos psicobiológicos en la orientación sexual? Para ello habría que demostrar que una especie, sin manipular y viviendo en libertad y en su propia organización social, además de las preferencias heterosexuales algunos individuos también muestran preferencias de atracción por otros individuos de su mismo sexo; además, otros individuos deberían exhibir conducta bisexual. La literatura científica admite que en una gran variedad de especies miembros del mismo sexo muestran conductas de cortejo, monta y contacto genital. ¿Indican estas conductas que realmente existe preferencia sexual? o ¿son sólo la expresión de bisexualidad potencial en una especie? En relación a los mamíferos, Vasey (2002) realizó una revisión de la literatura. De este análisis se desprende que son muy pocas las especies de mamíferos que muestran preferencias sexuales hacia miembros del mismo sexo. En concreto, la orientación sexual de hembra hacia hembra se observa sólo en la vaca, los kobs (un ungulado africano) y el macaco japonés, mientras que la orientación macho hacia macho se ha descrito en la oveja común. El número de especies disminuye cuando se hace una comprobación minuciosa de la conducta sexual entre individuos del mismo sexo. Vasey propone los siguientes criterios para reconocer que algunos individuos de una especie presenten preferencia por otros individuos del mismo sexo: *a)* es preciso un test en el que el individuo escoja entre macho y hembra presentados simultáneamente y que sean sexualmente proceptivos; *b)* una vez escogida la pareja deberán interactuar sexualmente; *c)* que la conducta desplegada sea realmente sexual. Es preciso conocer muy bien la ecología y organización de una especie, así como los canales sensoriales de comunicación que utiliza. Si todo esto se

olvida, es muy fácil antropomorfizar la conducta de los animales. Si se examina cuidadosamente los trabajos publicados y los documentales que intentan probar la existencia de atracción sexual entre individuos de un mismo sexo se puede comprobar que los datos que aportan son anecdóticos porque no utilizan criterios estrictos en los estudios.

Dentro del entramado de la teoría hormonal de diferenciación sexual del cerebro, la predicción es que durante la gestación aquellos individuos que han sido expuestos a niveles hormonales parecidos a los del otro sexo se comportarán sexualmente como los de ese sexo.

La oveja ha sido el modelo más estudiado. Los machos orientados sexualmente hacia otros machos y los machos orientados hacia las hembras difieren en una serie de parámetros endocrinos y neurológicos que demuestran que los primeros no fueron expuestos suficientemente a los andrógenos durante la gestación (Vasey, 2002).

RESUMEN INTERMEDIO

La identidad de género y la orientación sexual son esenciales para el mantenimiento natural de la especie y precisan un anclaje importante en las variables neurobiológicas. Sin embargo, hay un error inicial por parte de algunos: intentar explicar lo que sucede en las variantes minoritarias como si se conociese como se organizan los mecanismos cerebrales que subyacen a la identidad de género y la orientación sexual de la mayoría. Toda teoría debe explicar dentro del mismo esquema todas las posibilidades. Los estudios genéticos sobre la identidad de género y la orientación sexual aportan indicios pero no son concluyentes. Las hormonas prenatales y durante la pubertad pudieran jugar una función en inducir variantes en la diferenciación sexual del cerebro que se asociarían a las variantes de género y de orientación sexual. Los hallazgos con técnicas de neuroimagen indican que el cerebro de las personas transexuales no presenta una inversión sexual sino que tiene rasgos morfológicos masculinos, femeninos y desmasculinizados en las MT mientras que estos rasgos morfológicos tienen características femeninas, masculinas y desfeminizadas en los HT. Esto sugiere la existencia de un fenotipo cerebral para cada variante: HT, MT, mujeres control y hombres control. Esta estrategia podría aplicarse al estudio de la orientación sexual.

Sexo: En biología los organismos se clasifican en machos y hembras según sus cromosomas y los órganos reproductores.

Género: Es la autorepresentación del sexo y cómo el individuo se relaciona en la sociedad de acuerdo con esa autorepresentación el individuo.

10. CONDUCTA PARENTAL

Se consideran conductas parentales todas aquellas que contribuyen a la supervivencia de las crías. En los mamíferos las crías ya sean altriciales o precoces precisan de cuidados al nacer. La conducta dirigida a cuidar a las crías se denomina de modo genérico parental, cuando esta conducta procede de la madre se la conoce como maternal, si procede del padre paternal o si viene de hermanos o parientes próximos aloparental. Si algo caracteriza a las conductas parentales es que son dimorfas.

Las conductas parentales, al igual que las sexuales, son motivadas y requieren la integración de estímulos externos con el estado neuroendocrino interno. El comportamiento maternal de la rata ha sido el modelo animal más utilizado, entre otras razones porque la conducta maternal de esta especie se puede inducir de forma predecible y es fácil de cuantificar (ver sección 1.2.2).

Hasta hace poco más de un par de décadas no comenzaron los estudios sistemáticos de la conducta maternal con primates y humanos, no tanto por motivos técnicos sino conceptuales. Mientras que se pensaba que en la rata (también conejos y ovejas) la conducta maternal estaba guiada por las hormonas, en primates y humanos la opinión era que se aprendía en los primeros años de la vida y era reforzada por la experiencia de los partos. En estas especies la conducta maternal estaría desligada de las hormonas. Más recientemente se ha visto que las hormonas también influyen en los aspectos motivacionales que determinan la calidad de la interacción de hembras, e incluso machos, con las crías en estas especies.

La conducta maternal en primates no sólo se centra en la nutrición de las crías sino también en su transporte, protección y la transferencia de las habilidades sociales precisas para sobrevivir. La misma estructura de la conducta maternal en estas especies sugiere que no puede estar completamente emancipada de las hormonas (Saltzman y Maestripieri, 2011).

La mayor dificultad para el estudio de la conducta maternal en primates radica en las diferencias entre especies, y entre individuos dentro de una especie, que están asociadas a diferencias en la organización social y la trayectoria vital del individuo. En general, el contacto de la madre con la cría es de larga duración, la nutre a demanda, la limpia, la protege de peligro y la transporta pegada al pecho o la espalda durante meses. El destete es un proceso gradual que puede durar meses o

años. En todos estos aspectos hay diferencia entre las especies. Como se ve, y a diferencia de los roedores, la conducta maternal en los primates se prolonga en el tiempo. Sin embargo, los estudios que disponemos son de alguna forma insuficientes porque están enfocados a la gestación y poco tiempo después del parto.

10.1. Control hormonal de la conducta maternal

10.1.1. Estudios en roedores

Los cambios hormonales que conlleva la gestación preparan para la conducta maternal de la hembra. La gestación de la rata dura 21 días, en la última semana de gestación la hembra comienza a mostrar conducta maternal si se la expone a crías recién nacidas. Que esto se debe a las modificaciones hormonales de la gestación se sabe porque hembras gestantes histerectomizadas (extracción del útero con los fetos por cesárea) muestran conductas maternales a partir del día 16 de gestación (Rosenblatt y Siegel, 1975). También se han utilizado crías vírgenes para demostrar la acción de las hormonas en la conducta maternal. Las ratas vírgenes (o nulíparas) no muestran espontáneamente conducta maternal, precisan que se las exponga durante un tiempo a crías recién nacidas para que comiencen a mostrar conductas maternales. No obstante, la latencia para exhibir estas conductas se acorta si a estas hembras se inyecta plasma de hembras parturientas (Terkel y Rosenblatt, 1972). Por tanto, el hecho físico del parto no es necesario para que se inicie la conducta maternal, son los cambios hormonales de la gestación.

Las modificaciones hormonales que controlan la conducta maternal son el incremento paulatino de estradiol durante la gestación y la caída brusca de los niveles de progesterona en el día anterior al parto (figura 48). En la rata los niveles de estradiol son bajos durante las dos primeras semanas de gestación, a partir de la tercera comienzan a subir y exceden los niveles del estro, poco después del parto hay una breve subida adicional. Durante la lactancia los niveles de estrógenos son bajos y comienzan a subir a final de ésta cuando se reinstauran los ciclos estrales (Lonstein y col., 2015). El estradiol induce la conducta maternal, cuando aumenta el nivel en suero se aprecia que la rata comienza a construir el nido y mostrar otras conductas (figura 2). Se puede inducir la conducta maternal en ratas nulíparas si se les inyecta dosis altas de estradiol. Esta hormona activa los receptores de estrógenos en las regiones cerebrales que gobiernan la conducta maternal.

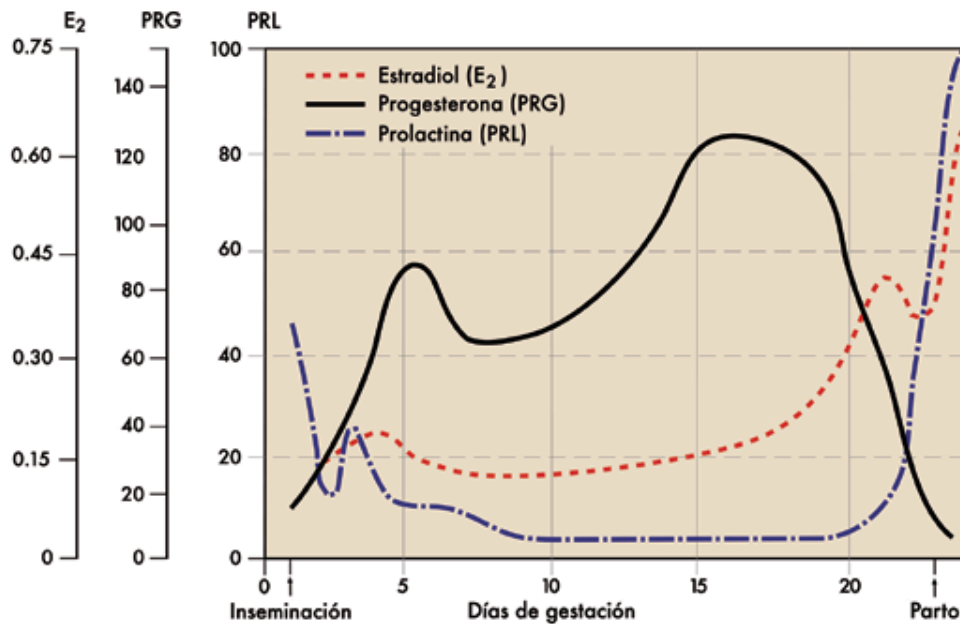


Figura 45. Niveles hormonales de la rata durante la gestación. Modificado de Rosenblatt y col. (1988).

En la primera semana de gestación se produce un aumento importante de la progesterona circulante que llega a alcanzar valores 10 veces superiores a los de la hembra no gestante. Los niveles altos de progesterona son una de las características de la gestación. En la rata, alrededor del día 19 se produce una caída de esta hormona y al llegar al parto son más bajos que los propios de una rata no gestante (figura 45). La progesterona es la hormona que mantiene la gestación y su caída a niveles muy bajos es necesaria para que se inicie la conducta maternal. El aumento y disminución de la progesterona también es necesario para que se inicie la lactancia (Lonstein y col., 2015). Hay dos tipos de experimentos que demuestran que la progesterona impide la expresión de la conducta maternal y que fueron realizados en el laboratorio de Rosenblatt hace años (Rosenblatt y col., 1988). Las ratas nulíparas a las que se administra progesterona no realizan conducta maternal aunque se las exponga a crías de forma continuada. También, a las ratas nulíparas a las que se administra estradiol y progesterona, sólo cuando se retira la progesterona comienza el estradiol a hacer efecto en inducir la conducta maternal.

Durante la gestación de la rata, la prolactina secretada por la adenohipófisis, la luteotropina decidual, producida en el endometrio uterino (denominado decida durante la gestación), y los factores lactógenos I y II producidos por la placenta contribuyen a que el cuer-

po lúteo mantenga la esteroidogénesis y preparan las glándulas mamarias para la lactancia. Estas cuatro hormonas proteínicas se acoplan a los receptores de prolactina (Lonstein y col., 2015).

La prolactina presenta niveles bajos durante la gestación y un incremento importante en el parto (figura 48). Durante el periodo de lactancia la prolactina juega un papel fundamental para la producción de leche en las mamas y sobre el cuerpo lúteo para la producción de progesterona. La succión de la mama por parte de las crías regula la producción de prolactina. Los niveles de prolactina comienzan a decrecer en la segunda semana de lactancia y son de nuevo bajos al final de ésta cuando la hembra recupera los ciclos estrales (Lonstein y col., 2015).

La prolactina secretada por la adenohipófisis circula en sangre periférica y, además de la acción sobre el cuerpo lúteo y la glándula mamaria, actúa sobre las neuronas dopaminérgicas del núcleo arcuato del hipotálamo como señal para el feed-back que regula su producción.

La prolactina facilita la acción del estradiol en el inicio de la conducta maternal. Cuando a las ratas nulíparas se administra estradiol y progesterona la retirada de progesterona induce la conducta maternal, la inducción se acorta en el tiempo si también se les administra prolactina (Bridges y col., 1985).

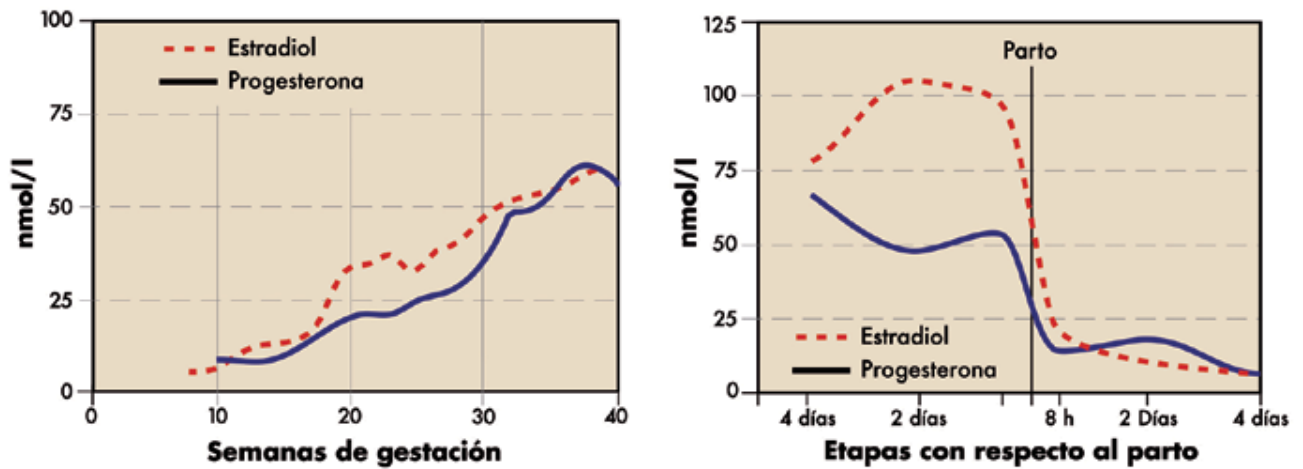


Figura 46. Niveles hormonales de la mujer durante la gestación y la lactancia. Modificado de Lonstein y col. (2015).

En todas las especies estudiadas la oxitocina aumenta durante la gestación y alcanza el máximo en el parto. Además, durante la lactancia se producen picos de oxitocina después de la succión mamaria que realizan las crías. La oxitocina también participa en promover la conducta maternal pero no es necesaria para su mantenimiento una vez que se ha establecido. Si durante el parto se destruyen las células del núcleo paraventricular del hipotálamo que produce oxitocina se afecta la conducta maternal después del parto. Esto no ocurre si la destrucción de estas células se realiza después del parto (Insel y Harbaugh, 1989).

Hay más hormonas que juegan algún papel en la conducta maternal de la rata. Por ejemplo, dependiendo del estado reproductor de la hembra, los glucocorticoides pueden promover o inhibir la conducta maternal.

10.1.2. Estudios en primates y humanos

Durante la gestación, tanto en los primates no humanos como en la mujer, los estrógenos y la progesterona siguen un curso temporal similar, pero no idéntico, al descrito en los roedores.

En los primates, las hembras antes de la pubertad, las nulíparas, las ovariectomizadas y las menopáusicas muestran interés por las crías. En nuestra especie, ambos sexos realizan conductas maternales y paternales independientemente del estado hormonal (Saltzman y Maestripieri, 2011). Antes de analizar los efectos de estas hormonas hay que tener en cuenta que las hormonas modulan la motivación pero no son necesarias

para la expresión de las conductas parentales en primates y humanos.

En los primates, estrógenos y progesterona están elevados desde la mitad de la gestación pero el patrón de estos cambios difiere mucho entre especies. Estas hormonas permanecen en baja concentración durante el periodo de lactancia y aciclicidad anovulatoria como es el caso del macaco rhesus. Sin embargo, este patrón cambia en monos titi, capaces de ovular después del parto y concebir.

Los cambios hormonales durante la gestación aumentan la motivación maternal de las hembras gestantes por otras crías. Hay más interés por aproximación, contacto y manejo de crías del grupo que depende del estradiol circulante y el cociente estradiol/progesterona (Saltzman y Maestripieri, 2011). Cuando una hembra de mono titi se la lleva a un paradigma operante, en el que puede presionar una palanca para visualizar una cría o evitar vocalizaciones de crías estresadas, se comprueba que durante el final de la gestación y el postparto presionan más la palanca que al comienzo de la gestación. También responden así las hembras nulíparas a las que se administra estradiol y progesterona durante un tiempo (Pryce y col., 1993). Sin embargo, en gorilas y babuinos la concentración de estradiol y progesterona en orina no predice la conducta maternal postparto (Saltzman y Maestripieri, 2011). No es seguro que la medición en orina de estas hormonas sea una buena técnica para la determinación hormonal por lo que los resultados pudieran reflejar que no se detectaron bien los cambios. Después del parto, la concentración de

estradiol y progesterona no correlaciona con la conducta maternal de la madre (Saltzman y Maestripieri, 2011). En definitiva, los resultados disponibles sugieren que estrógenos y progesterona influyen la motivación maternal antes del parto mientras que es dudoso que lo hagan después del parto.

En la mujer, como se puede apreciar en la figura 49, los niveles de estradiol y progesterona suben paulatinamente y especialmente a mitad de la gestación para comenzar a caer dos días antes del parto, son muy bajos tres días después del parto y permanecen así 12 semanas en las mujeres que realizan lactancia. En las no lactantes la ciclicidad se recupera en un mes. En la mujer, a diferencia de los modelos animales con roedores y lagomorfos que muestran una caída de progesterona justo antes del parto, la disminución de los niveles de esta hormona no se produce hasta el alumbramiento del recién nacido y la placenta (Lonstein y col., 2015). Se ha descrito una relación entre estas hormonas y el apego de las madres por el recién nacido. El mayor apego se asocia a un incremento paulatino durante la gestación del cociente estradiol/progesterona (Fleming y col., 1997).

La prolactina y las hormonas lactogénicas de la placenta, como se estudió en roedores, pueden actuar sobre el cerebro y la motivación maternal. En primates, estas hormonas aumentan su concentración durante la gestación y permanece elevada durante la fase inicial de la lactancia. No hay un cuerpo de estudios sobre los efectos de estas hormonas en la hembra. Sin embargo, si los hay con respecto a las conductas paternal y alopatal. La concentración de prolactina está elevada en los padres de las especies en las que el macho colabora en la crianza (biparentales) y en los animales próximos si se compara con los machos que no crían. Además la prolactina correlaciona con la capacidad de respuesta a las crías. Por el contrario, en el macho titi una disminución de estos niveles, por medio de tratamiento farmacológico, correlaciona con que éste se dedica menos a transportar a las crías (Saltzman y Maestripieri, 2011).

La prolactina juega un papel similar en nuestra especie. Storey y col. (2000) tomaron muestras de sangre cuatro veces durante y después de la gestación en parejas humanas y las expusieron a señales (visuales, auditivas y olfativas) de los recién nacidos. Los padres y las madres tuvieron concentraciones altas de prolactina antes del parto y bajas después de éste. Los padres más identificados físicamente con el embarazo de su mujer

tuvieron mayores niveles de prolactina y menores de testosterona.

En los mamíferos, además de sus efectos sobre la mama para la eyección de leche tras la succión, la oxitocina intracerebral parece que es un neuromodulador de la creación de vínculos sociales y de pareja y reduce la ansiedad. Sin embargo, la oxitocina circulante no atraviesa la barrera hematoencefálica y su concentración en sangre es difícil que exprese influencia sobre la conducta maternal por una acción directa sobre el cerebro (Saltzman y Maestripieri, 2011). Como se ha visto anteriormente la oxitocina es importante para la expresión de la conducta maternal en roedores. La hembra múltipara y lactante de macaco rhesus en libertad muestra una importante correlación positiva entre los niveles de esta hormona y la conducta de amamantamiento y limpieza de las crías con respecto a los meses previos al parto (Saltzman y Maestripieri, 2011). Para evitar el problema de la barrera hematoencefálica Holman y Goy (1995) infundieron oxitocina en los ventrículos cerebrales de dos hembras de macaco rhesus y observaron aumento de la conducta maternal de estas hembras con las crías mientras que la administración intravenosa de antagonistas de la oxitocina, que tienen capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, producían efectos contrarios.

En las mujeres en las que la concentración de oxitocina aumentó a lo largo del embarazo mostraron más apego al recién nacido que aquellas en las que la oxitocina permaneció estable o decreció (Levine y col., 2007). La concentración de oxitocina correlaciona positivamente con la conducta maternal (miradas, vocalizaciones, caricias) de la mujer (Feldman y col., 2007). Sin embargo, como se apuntó antes, estos resultados son difíciles de interpretar porque la oxitocina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

En los primates la inducción de ansiedad y los estímulos estresantes aumentan el riesgo de maltrato de las crías (Reite y Caine, 1983). En la respuesta a estímulos estresantes están implicados la hormona liberadora de corticotropina (CRH, del inglés corticotropin-releasing hormone) que entrando en la circulación porta hipofisaria estimula en la hipófisis la síntesis de la hormona adrenocorticotropa (ACTH, del inglés *adrenocorticotropic hormone*). En la corteza de las glándulas suprarrenales la ACTH estimula la producción de glucocorticoides (cortisol). CRH y cortisol pueden modular la conducta maternal en situaciones de estrés. En los primates el estrés es causado por las agresiones, el

hacinamiento y el abuso de las crías infantiles. En nuestra especie, la pobreza, la violencia de género, los asaltos sexuales, los desastres naturales y la falta de soporte social afectan a la conducta maternal y parental e incrementa la probabilidad de conductas agresivas hacia los infantes (Saltzman y Maestriperri, 2011).

En las hembras de primates y la mujer, el cortisol aumenta en la segunda mitad de la gestación y disminuye durante la lactancia hasta los niveles de hembras no gestantes. En las hembras lactantes las respuestas al estrés dependen de la especie de primate. Las monas titi lactantes no muestran subidas de ACTH. Sin embargo, la hembra lactante de macaco rhesus, especialmente las de bajo rango jerárquico, tiene más cortisol en plasma que la hembra no lactantes ante estímulos estresantes (Hoffman y col., 2010).

Durante el postparto de hembras multíparas titi, los niveles de cortisol correlacionan negativamente con la calidad e intensidad de la conducta maternal en la mayoría de los primates, el tiempo que la madre dedica en contacto ventral-ventral y el tiempo de contacto. Además, a más cortisol aumenta la posibilidad de rechazo de las crías. Sin embargo, en los babuinos, que tienen una organización social y reproductora diferente, el cortisol correlaciona positivamente con la conducta maternal (Saltzman y Maestriperri, 2011). Las relaciones del cortisol con la conducta maternal son todavía más complejas, acabamos de citar la correlación negativa entre niveles de cortisol plasmático y conducta maternal en hembras multíparas. En contraste, las hembras juveniles nulíparas, muestran una relación positiva entre niveles de cortisol y conducta maternal (Saltzman y Maestriperri, 2011). Estas diferencias indican cómo el estado reproductor y la organización social de alguna forma determinan la dirección de las hormonas con respecto a las conductas reproductoras, en este caso la maternal.

El núcleo paraventricular del hipotálamo produce CRH cuya acción en el cerebro es mediada por los receptores tipo 1. En roedores y primates la infusión de CRH en los ventrículos cerebrales induce los mismos síntomas que ocasionados por los estímulos estresantes mientras que los antagonistas de estos receptores tienen efectos antidepresivos y ansiolíticos. Se sabe que tanto en humanos como en primates no humanos los acontecimientos traumáticos en la infancia desregulan el mecanismo de producción de CRH y, en consecuencia, el eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal, en la edad adulta. En el macaco rhesus, las madres que abusan de las crías a su vez sufrieron abu-

sos durante la infancia y presentan mayor concentración de CRH en el líquido cefalorraquídeo; esta hiperactividad central de la CRH que resulta de una situación traumática de la infancia puede afectar la conducta maternal y promover el abuso de los infantes (Sanchez y col., 2010).

El abuso en la infancia produce cambios cerebrales en los infantes de macaco rhesus. El grupo de Maestriperri (Howell y col., 2013), utilizando la técnica del tensor de difusión, ha observado una pérdida de la integridad de la microestructura de la sustancia blanca en el cuerpo calloso y en tractos cerebrales implicados en el procesamiento visual, la regulación de la emoción y la integración sensorial y motora en macacos que sufrieron malos tratos en la infancia con relación a los controles, estos cambios se acompañaba de un aumento del cortisol.

10.2. MECANISMOS CEREBRALES DE LA CONDUCTA MATERNAL

10.2.1. Información sensorial

En la conducta que la madre dirige a las crías parece que intervienen todos los sentidos. Las ratas parturientas a las que se les ha cosido temporalmente los párpados localizan y recogen a las crías con normalidad como corresponde a un animal nocturno. Más trabajo les cuesta mostrar la conducta maternal cuando se impide la audición a la madre, ya que las crías emiten ultrasonidos y la madre es incluso capaz de discriminar el sexo de éstas. La combinación de ceguera y sordera entorpece el amamantamiento pero las madres sacan adelante a las crías (Lonstein y col., 2015). En nuestra especie los contactos de mirada madre-hijo y las vocalizaciones de la madre son importantes en el establecimiento de apego al hijo. Sin embargo, tanto la ceguera como la sordera de la madre no impiden la relación con los infantes porque se desarrollan otras estrategias.

El hecho de que haya que exponer repetidamente a crías recién nacidas a las ratas vírgenes para *inducir* en ellas la conducta maternal llevó a sugerir que éstas sienten aversión olfativa hacia las crías. Esto nos conduce al SV (figuras 14 y 15) de la rata. Este sistema también está implicado en el control de la conducta maternal de esta especie. Se sabe que lesiones de estructuras que componen este sistema facilitan o inhiben la conducta maternal de la rata (Del Cerro, 1998).

La inducción de anosmia por irrigación de la mucosa olfativa con sulfato de zinc, la sección de los nervios vomeronasales, que conducen la información olfativa desde el órgano vomeronasal al bulbo accesorio olfatorio, la remoción bilateral de los bulbos olfatorios y la lesión bilateral del núcleo del tracto olfatorio accesorio o de la amígdala medial facilitan la inducción de la conducta maternal en hembras vírgenes mientras que la lesión del área preóptica medial la impide (Del Cerro, 1998). Por tanto, la información olfativa juega una función importante en la relación de ratas macho y hembra con crías que no son propias. Sin embargo, cuando las bulbectomías se realizan antes de la fertilización de la hembra o durante la gestación no se aprecian efectos sobre la conducta maternal de la hembra parturienta (Lonstein y col., 2015).

La vista, el oído y el olfato sirven para guiar a la madre hacia las crías, pero una vez que se acerca a éstas la madre comienza a recibir información somatosensorial de su región ventral, donde se protegen y maman las crías, y del hocico cuando las recoge o las limpia. Que esta información táctil es importante lo demuestra que la recogida de las crías y su limpieza se interrumpe cuando se las unta de grasa o se enfría su temperatura corporal o se anestesia el hocico de la madre. Parece que estas sensaciones las recoge la rama infraorbital del nervio trigémino que inerva la región del hocico y alrededores (Lonstein y col., 2015).

Para que las crías puedan mamar, la madre debe estar quieta y es preciso que adopte un arqueamiento de la espalda (cifosis). La hembra lactante debe recibir información sensorial de su región ventral, el movimiento de las crías (generalmente 12-14) estimulando su vientre y la succión de los pezones mantiene a la rata quieta y evita que realice otra actividad. De hecho si se anestesia a las crías o se las enfría para que no se muevan o se anestesia la región del vientre de la madre ésta no amamanta. La madre necesita un número importante de crías bullendo contra su vientre y succionando porque con menos de cuatro crías no amamanta (Lonstein y col., 2015).

Robinson y Short (1977) estudiaron la sensibilidad de la mama y el pezón en chicos y chicas prepuberales y en hombres, y, además en mujeres nulíparas y gestantes; éstas últimas durante el embarazo y después del parto. En la mujer la sensibilidad al tacto y el dolor en la mama, el pezón y la areola aumenta después del parto si se compara con el periodo de gestación.

10.2.2. Mecanismos cerebrales

La conducta maternal es motivada y precisa del ensamblaje de la información sensorial con el estado interno del animal. En la sección anterior se ha visto que las hembras vírgenes rechazan a las crías hasta que se habitúan. En las hembras gestantes se produce un cambio paulatino conforme se va modificando su estado hormonal. Este hecho sugiere que primero hay una inhibición y después una aproximación a las crías. Algunos autores han explicado estos fenómenos dentro del marco de un modelo evitación/aproximación a las crías (Rosenblatt y Mayer, 1995). Este modelo funcionaría cuando se produce un cambio en el predominio de la evitación sobre la aproximación ante la exposición a las crías en las hembras nulíparas o los efectos de los cambios hormonales en las hembras gestantes y viceversa cuando se aproxima el destete en las hembras lactantes. La sustentación de un modelo de este tipo necesita la coordinación de sistemas cerebrales sensibles a los cambios hormonales y los estímulos sensoriales. En la rata, este modelo se comprende muy bien desde la perspectiva del SV puesto que hay una serie de estructuras de este sistema que inhiben la aproximación de la hembra virgen (bulbos olfativos, núcleo del tracto olfatorio, amígdala medial, núcleo ventromedial del hipotálamo) mientras que otras facilitan la aproximación (núcleo de la estría terminal, área preóptica medial ▶ sistema mesolímbico). Además, todas las neuronas de todas estas estructuras poseen receptores para estrógenos y progesterona (Del Cerro, 1998).

Igual que en la conducta sexual estudiábamos que el hipotálamo ventromedial integraba la información para organizar la lordosis de la hembra o el área preóptica medial hacía la misma función con relación a la conducta sexual del macho, en la hembra de rata el área preóptica medial ejerce esa función en relación a la conducta maternal. La lesión del área preóptica medial antes del apareamiento, durante la gestación, poco antes del parto o después de éste impide el inicio y mantenimiento de la conducta maternal especialmente en lo se refiere a la construcción del nido y la recogida de las crías pero solo afecta ligeramente al amamantamiento. Los mismos resultados se obtienen cortando las aferencias dorsales al área preóptica o infundiendo un agonista del receptor GABA en esta región (Lonstein y col., 2015). Además, otra prueba de la implicación de esta estructura en la conducta maternal es el aumento en la expresión de genes tempranos como el c-fos en hem-

bras vírgenes una vez que se les ha inducido la conducta maternal o en hembras después del parto.

Parece que las lesiones del área preóptica afectan a la motivación de la madre por las crías y estas dejan de ser un incentivo para ella. Esto es así porque si a ratas con lesiones en esta región se las lleva a un paradigma operante en el que tienen que presionar una palanca para acceder a las crías no la presionan mientras que si presionan la palanca para acceder a comida (Lee y col., 2000). El área preóptica medial envía eferentes al sistema dopaminérgico mesolímbico que a su vez proyecta sobre el núcleo acumbens que también recibe información convergente de estructuras corticales límbicas. Este sistema modularía las conductas motivadas. Si se recoge por medio de micro diálisis la dopamina liberada en el acumbens se aprecia un aumento cuando las ratas interaccionan con las crías (Pereira y Morrell, 2011).

Otra estructura que es adyacente al área preóptica medial y facilita la conducta maternal es la región ventral del núcleo de la estría terminal. Las madres con lesión en esta región durante el postparto muestran un marcado déficit en la recogida de las crías y otros aspectos de la conducta maternal (figura 53) (Numan y Numan, 1996).

La integración de la información sensorial y el estado hormonal en el área preóptica medial puede estar facilitada por el tipo de receptores hormonales que poseen el área preóptica medial y el núcleo de la estría terminal. Se han descrito la existencia de receptores para estrógenos, progesterona, prolactina y oxitocina, hormonas que, como se estudió anteriormente, están implicadas en el inicio y mantenimiento de la conducta maternal (Lonstein y col., 2015).

En la conducta maternal los aspectos cognitivos juegan una función importante en el cuidado de las crías. Hay datos conductuales y morfológicos que indican la participación de estructuras implicadas en la cognición. En el postparto, las ratas mejoran las habilidades espaciales y la memoria cuando se miden en el laberinto radial y en la piscina de Morris (Kinsley y col., 1999). Al final de la gestación se producen cambios plásticos en el hipocampo, aumenta la densidad de dendritas apicales en las células piramidales (Pawluski y Galea, 2006). En primates, las lesiones prefrontales y en la corteza temporal anterior producen un déficit severo de la conducta maternal que puede llegar al rechazo del macaco infante (Franzen y Myers, 1973). Hay estudios sobre el efecto de la gestación en la capacidad

cognitiva de la mujer pero los resultados son contradictorios y dependen de la técnica utilizadas para explorar las memorias declarativas y no declarativas.

En la mujer, los trabajos sobre el control cerebral de la conducta maternal se han realizado utilizando técnicas de neuroimagen funcional. En concreto, la estrategia de diseño que se sigue es estudiar los efectos sobre la activación cerebral producidos al presentar imágenes y sonidos de recién nacidos propios y ajenos a madres sanas, con problemas depresivos o con estrés postraumático. También se ha estudiado si hay diferencias entre la lactancia natural o la artificial o el parto natural y la cesárea.

El grupo de Swain (2011) de la Universidad de Yale ha comparado la activación cerebral ante el llanto del propio hijo dos semanas después del parto. Estos investigadores hallaron que el cerebro se activa más en las madres que parieron por vía vaginal, que las que lo hicieron por cesárea, en las siguientes regiones: la circunvolución superior y media del temporal, la superior del frontal, la fusiforme, la región parietal superior, el caudado, el tálamo, el hipotálamo y la amígdala. El problema de este trabajo es el bajo número de sujetos (6 en cada grupo).

Amamantar al recién nacido promueve el contacto madre-niño y facilita el desarrollo social y emocional. En el primer mes después del parto las madres que amamantan a sus hijos muestran mayor activación en la circunvolución superior del frontal, la ínsula, el precuneo y la amígdala. A los cuatro meses, tanto las madres que amamantaron como las que no lo hicieron, la mayor activación de la circunvolución frontal superior y la amígdala se asoció a mayor sensibilidad al llanto del hijo (Kim y col., 2011).

Hay diferencias individuales en la forma en que la madre interacciona con el hijo. Hacia los 18 meses después del parto, las madres primíparas que realizaron conductas más cariñosas con los hijos mostraron más activación en el polo frontal derecho y en la circunvolución frontal inferior ante el llanto del propio hijo que ante el llanto de otro niño. Por otra parte, las madres que importunan más a sus hijos presentan mayor activación en la ínsula y el temporal izquierdo que las que los tratan de una forma más armoniosa. Estas últimas activan más el hipocampo izquierdo. Parece que las madres más cariñosas o sensibles activan más regiones cerebrales relacionadas con la motivación, el reconocimiento de emociones y la toma de decisiones (Musser y col., 2012).

Las personas con estrés postraumático tienen dificultades para regular las emociones y presentan activaciones exageradas en las regiones límbicas. Las madres con este tipo de trastorno muestran mayor activación límbica y menor de la corteza frontal que las madres controles cuando visionaban escenas de separación de los hijos. Además, ambos grupos de madres presentan diferentes patrones cerebrales de activación. Es posible que la menor activación de la corteza frontal impida la regulación de la respuesta límbica ante las escenas de separación (Schechter y col., 2012).

En general las respuestas cerebrales que se activan en los experimentos que se han descritos señalan regiones de la corteza cerebral (frontal, temporal, parietal, ínsula) relacionadas con el control de las emociones y los procesos cognitivos.

10.3. Conducta paternal

Se calcula que en alrededor de un 5% de las especies de mamíferos, entre las que se incluye la especie humana, los padres juegan un papel importante en el cuidado de las crías y su supervivencia. Hay una serie de razas de ratones, entre ellos el *Peromyscus californicus* (ratón de la pradera de California), en las que el macho muestra conducta parental que es similar a la de la hembra incluso en las posturas de amamantamiento aunque no amamantan a las crías.

En el caso de la conducta maternal hemos visto en las secciones previas que está ligada a los cambios hormonales de la gestación y el parto. ¿Qué dispara la conducta paternal en los machos de estas especies si no experimentan los cambios hormonales de la gestación? La transición de no paternal a paternal está ligada a la cópula y cohabitación con la hembra preñada. Si se compara la expresión de Fos en los nuevos padres con machos vírgenes, sólo los nuevos padres muestran un aumento significativo en el área preóptica medial, el núcleo de la estría terminal (región medial posterior) y la amígdala medial cuando se les expone a una sola cría (de Jong y col., 2009).

Hay también marcadores morfológicos de la transición a la paternidad de los machos. El área preóptica medial es mayor y tiene más neuronas en el macho virgen que en la hembra virgen del ratón de California, un patrón m>h. Sin embargo, las diferencias desaparecen después del parto porque el soma de las neuronas de la hembra incrementa su volumen y con ello el de todo el núcleo. Estos datos sugieren que, en esta especie bipa-

rental y monógama, la conducta maternal requiere un cambio estructural en el área preóptica medial mientras que la conducta paternal, que normalmente está inhibida en los machos vírgenes, precisa un cambio en la actividad de las neuronas (Gubernick y col., 1993).

Los machos emparejados con hembras preñadas tienen más oxitocina circulante y la expresión de vasopresina en el núcleo de la estría terminal es mayor que en los machos vírgenes (que no viven en pareja). La infusión de vasopresina en los ventrículos estimula la conducta parental mientras que las sustancias antagonistas del receptor de oxitocina la inhiben en estas razas de ratones monógamos. Es posible que estos dos neuropéptidos jueguen un papel fundamental en la transición de estos machos hacia la paternidad.

En especies en las que el macho no cuida de forma natural y espontánea a las crías, éste puede hacerse paternal con la exposición repetida a ellas. En el modelo de inducción de conducta maternal las lesiones electrolíticas bilaterales en el núcleo del tracto olfatorio accesorio facilitan la conducta maternal en las hembras y machos vírgenes. El núcleo del tracto olfatorio accesorio es sexualmente dimorfo con un patrón m>h. La facilitación de la conducta parental en el macho tras la lesión, sugiere dos cosas: primero, que en las especies polígamas, en las que el macho no cuida de las crías, éste posee la capacidad de expresar la conducta paternal. Segundo, que hay estructuras olfatorias que la inhiben (Del Cerro, 1998). Se ha sugerido que el mayor número de neuronas del macho en los núcleos de patrón m>h del sistema vomeronasal tiene como función inhibir la conducta femenina en el macho (Segovia y Guillon, 1993).

Hay especies de primates, como los monos titi, que tanto la hembra como el macho cuidan de las crías y la transferencia de comida es una de las conductas paternas. La administración de oxitocina en los ventrículos cerebrales de los padres facilita la transferencia de comida y disminuye el número de rechazos a las crías (Saito y Nakamura, 2011). La vasopresina también está relacionada con la conducta paternal en esta especie de monos, los machos con experiencia paternal presentan mayor densidad de espinas dendríticas en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal que los controles. Además, tienen mayor abundancia de receptores V1 de vasopresina en estas espinas que los controles (Kozorovitskiy y col., 2006).

En la especie humana, al igual que en la mujer, los estudios de los padres se han dirigido a estudiar res-

puestas a las señales de los hijos con técnicas de neuroimagen. Seifritz y col. (2003) estudiaron la activación cerebral ante el llanto y las risas de niños en hombres y mujeres con hijos y sin hijos. Estos investigadores hallaron que las mujeres pero no los hombres, independientemente de que fueran madres o no, mostraron una desactivación en la corteza anterior del cíngulo tanto ante el llanto como a las risas de los niños. La experiencia de la paternidad se reflejó en la amígdala. Tanto padres como madres presentaron mayor activación en esta estructura que los hombres y mujeres sin experiencia durante la exposición a llantos o gritos de los niños. Este estudio enseña que la experiencia parental modula, de una forma sexualmente dimorfa, la respuesta cerebral a las vocalizaciones. El reconocimiento y evaluación de las vocalizaciones es crítico para el establecimiento de vínculos, el bienestar y la supervivencia de los hijos como señalaron los autores del estudio. Los padres, al igual que las madres, activan más algunas regiones (frontales, temporales y parietales) ante vídeos de sus hijos que los de otros niños y estas respuestas están ligadas a la sensibilidad del padre, la reciprocidad entre padre-hijo y la testosterona (Kuo y col., 2012). Luego, además de la experiencia, la testosterona modula la respuesta cerebral de los padres.

RESUMEN INTERMEDIO

La conducta maternal es esencial para la supervivencia de la especie. Los cambios hormonales de la gestación determinan el comportamiento maternal y paternal en los roedores. En los primates y los humanos las hormonas, en una interacción compleja con la organización social de cada especie, modulan el comportamiento de la madre y el padre. Los estudios sobre los mecanismos cerebrales que controlan la conducta maternal en roedores muestran con claridad la existencia de estructuras que facilitan o inhiben esta conducta. El área preóptica medial integra la información sensorial procedente de los estímulos de las crías con el estado hormonal. La utilización de técnicas de neuroimagen detectan diferencias en la activación cerebral entre madres sanas, con depresión o con estrés postraumático.

Nulíparas: Que no ha dado a luz a ningún hijo.

Primípara: La hembra que pare por primera vez.

Histerectomía: Intervención quirúrgica para la extracción del útero.

BIBLIOGRAFÍA

- ABÉ, C., JOHANSSON, E., ALLZÉN, E., SAVIC, I. (2014). Sexual orientation related differences in cortical thickness in male individuals. *PLoS One*, 9, e114721.
- ADAMS, D. B., GOLD, A. R., BURT, A. D. (1978). Rise in female-initiated sexual activity at ovulation and its suppression by oral contraceptives. *New England Journal of Medicine*, 299, 1145-1150.
- AHARON, I., ETCOFF, N., ARYELI, D., CHABRIS, C., O'CONNOR, E., BREITER, H. (2001). Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron*, 32, 537-551.
- ALTHOF, S. E., TANG, H. M. (2010). International Society for Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation. *Journal of Sexual Medicine*, 7, 2947-69.
- ARNOLD, A. (2009). The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. *Hormones and Behavior*, 55, 570-8.
- BACHMAN, G., BANCROFT, J., BRAUNSTEIN, G., BURGER, H., DAVIS, S., DERNESTEIN, L., TRAISS, A. (2002). Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertility and Sterility*, 77, 660-665.
- BAILEY, J. M., PILLARD, R. C. A. (1991). A genetic study of male sexual orientation. *Archives of General Psychiatry*, 48, 1089-96.
- BAILEY, J. M., PILLARD, R. C., NEALE, M. C., AGYEI, Y. (1993). Heritable factors influence sexual orientation in women. *Archives of General Psychiatry*, 50, 217-23.
- BAILEY, J. M., ZUCKER, K. J. (1995). Childhood sex-typed behavior and sexual orientation: a conceptual analysis and quantitative review. *Developmental Psychology*, 31, 43-55.
- BAKKER, J., DE MEES, C., DOUHARD, Q., BALTHAZART, J., GABANT, P., SZPIRER, J., SZPIRER, C. (2006). Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. *Nature Neuroscience*, 9, 220-226.
- BALTHAZART, J. (2011) Minireview: Hormones and human sexual orientation. *Endocrinology*, 152, 2937-47.
- BARFIEL, R. J. y GEYER, L. A. (1972). Sexual behavior: ultrasonic postejaculatory song of the male rat. *Science*, 176: 1349-50.
- BARRET, G. M., BARDI, M., GUILLEN, A. K. Z., SHIMIZU, K. (2006). Regulation of sexual behavior in male macques by sex steroid modulation of serotonergic system. *Experimental Physiology*, 50, 445-56.

- BASSON, R. (2015). Human sexual response. En DB Vodusek y F. Boller (Ed.), *Handbook of Clinical Neurology. Neurology of Sexual and Bladder Disorders*. Vol. 130, pp 11-18.
- BEACH, F. A. (1976). Sexual attractivity, proceptivity, and receptivity in female mammals. *Hormones and Behavior*, 7, 105-38.
- BERGLUND, H., LINDSTRÖM, P., SAVIC, I. (2006). Brain response to putative pheromones in lesbian women. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*, 103, 8269-74.
- BLANCHARD, R. (2004). Quantitative and theoretical analyses of the relation between older brothers and homosexuality in men. *Journal of Theoretical Biology*, 230, 173-87.
- BLANCHARD, R., BOGAERT, A. F. (1996). Homosexuality in men and number of older brothers. *American Journal of Psychiatry*, 153, 27-31.
- BLANCHARD, R., ELLIS, L. (2001). Birth weight, sexual orientation and the sex of preceding siblings. *Journal of Biosocial Science*, 33, 451-67.
- BRADLEY, S. J., OLIVER, G. D., CHERNICK, A. B., ZUCKER, K. J. (1998). Experiment of nurture: ablation of penis at 2 months, sex reassignment at 7 months, and a psychosexual follow-up in young adulthood. *Pediatrics*, 102(1):e9.
- BRIDGES, R. S., DI BIASE, R., LOUNDES, D. D., DOHERTY, P. C. (1985). Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats. *Science*, 227, 782-4.
- BURRI, A., CHERKAS, L., SPECTOR, T., RAHMAN, Q. (2011). Genetic and Environmental Influences on Female Sexual Orientation, Childhood Gender Typicality and Adult Gender Identity. *PLOS One*, 6, e21982
- BUVAT, J., LEMARIE, A., BUVAT-HERBAUT, M., FOURLANNIE, J. C., RACADOT, A., FOSSATI, P. Hyperprolactinemia and sexual function in men. *Hormone Research*, 22:196-203, 1985.
- CANTOR, J. M., BLANCHARD, R., PATERSON, A. D., BOGAERT, A. F. (2002). How many gay men owe their sexual orientation to fraternal birth order? *Archives of Sexual Behavior*, 31, 57-65.
- CAPELLETTI, M., WALLEIN, K. Increasing women's sexual desire: the comparative effectiveness of estrogens and androgens. *Hormones and Behavior*, 78: 178-193, 2016.
- CARANI, C., QIN, K., SIMONI, M., FAUSTINI-FUSTINI, M., SERPENTE, S., BOYD, J., KORACH, K., SIMPSON, E. R. (1997). Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *New England Journal of Medicine*, 337, 91-95.
- CARLSON, B. *Embriología humana y biología del desarrollo* 5.ª ed. Amsterdam, Elsevier, 2014.
- CHAMBERS, K. C. y PHOENIX, C. H. (1987). Differences among ovariectomized female rhesus macaques in display of sexual behavior without and with estradiol treatment. *Behavioral Neuroscience*, 101: 303-8.
- CLARO, F., SEGOVIA, S., GUILLAMON, A., DEL ABRIL, A. (1995). Lesions in the medial posterior region of the BST impair sexual behavior in sexually experienced and inexperienced male rats. *Brain Research Bulletin* 36: 1-10.
- COLLADO, P., SEGOVIA, S., GUILLAMÓN, A. (1998). Development of sex differences in the bed nucleus of the accessory olfactory tract in the rat. *Brain Research Developmental Brain Research*, 109, 99-108.
- COOLEN, L. M., ALLARD, J., TRUITT, W. A., MCKENNA, K. E. (2004). Central regulation of ejaculation. *Physiology and Behavior*, 15;83, 203-15.
- CRAWFORD, L. L., HOLLOWAY, K. S. y DOMJAN, M. (1993). The nature of sexual reinforcement. *The Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 60, 55-66.
- DAVID, K. G., DINGEMANSE, E., FREUD, J., LAQUEUR, E. (1935). On crystalline male hormone from testicles (testosterone). *Hoppe Seylers Z. Physiological Chemistry*, 233, 281.
- DAWOOD, K., BAYLEY, M., y MARTIN, N. (2009). Genetic and environmental influences on sexual orientation. En Y-K Kim (Ed), *Handbook of Behavior Genetics*, pp. 269-279, Nueva York, Springer.
- DE JONG, T. R., CHAUKE, M., HARRIS B. N., SALTZMAN, W. (2009). From here to paternity: neural correlates of the onset of paternal behavior in California mice (*Peromyscus californicus*). *Hormones and Behavior*, 56, 220-31.
- DEL CERRO, M. C. R. (1998). Role of the vomeronasal input in maternal behaviour. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 905-926.
- DEWING, P., CHIANG, C. W., SINCHAK, K., SIM, H., FERNAGUT, P. O., KELLY, S., CHESSELET, M. F., MICEVYCH, P. E., ALBRECHT, K. H., HARLEY, V. R., VILAIN, E. (2006). Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Current Biology*, 16, 415-20.
- DEWSBURY, D. A. (1979). Description of sexual behavior in research of hormones-behavior interactions. En C Beyer (Ed.) *Endocrine control of sexual behavior*. Nueva York, Raven Press, pp. 3-32 .
- DIAMOND, M., WATSON, L. A. (2004). Androgen insensitivity syndrome and Klinefelter's syndrome: sex and gender considerations. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 13, 623-40.
- DIAMOND, M., SIGMUNDSON, H. K. (1997). Sex reassignment at birth. Long-term review and clinical implications. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 151, 298-304.

- DOMINGUEZ, J., RIOLO, J. V., XUZ, HULL, E. (2001). Regulation by the medial amygdala of copulation and medial preoptic dopamine release. *Journal of Neuroscience*, 21, 349-35.
- DUDLEY, C. A., y MOSS, R. L. (1994). Lesions of the accessory olfactory bulb decrease lordotic responsiveness and reduce mating-induced c-fos expression in the accessory OLFATORY SYSTEM. *Brain Research*, 642, 29-37.
- ELLIS, L., COLE-HARDING, S. (2001). The effects of prenatal stress, and of prenatal alcohol and nicotine exposure, on human sexual orientation. *Physiology and Behavior*, 74, 213-26.
- EVERITT, B. J. (1990). Sexual motivation: a neural and behavioral análisis of the mechanisms underlying appetitive and copulatory responses of male rats. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 14:217-32.
- FELDMAN, R., WELLER, A., ZAGOORY-SHARON, O., LEVINE, A. (2007). Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychological Science*, 18, 965-70.
- FERNÁNDEZ, R., ESTEVA, I., GÓMEZ-GIL, E., RUMBO, T., ALMARAZ, M. C., RODA, E., GUILLAMÓN, A., PASARO, E. (2014). The (CA)_n polymorphism of ERbeta gene is associated with FtM transsexualism. *Journal of Sexual Medicine*, 11, 720-728.
- FERNÁNDEZ, R., CORTÉS-CORTÉS, J., ESTEVA, I., GÓMEZ-GIL, E., ALMARAZ, MC., LEMA, E., RUMBO, T., HARO-MORA, J. J., RODA, E., GUILLAMÓN, A., PÁSARO, E. (2015). The CYP17 MspA1 Polymorphism and the Gender Dysphoria. *Journal of Sexual Medecine*, 12, 1329-33.
- FLEMING, A. S., RUBLE, D., KRIEGER, H., WONG, P. Y. (1997). Hormonal and experiential correlates of maternal responsiveness during pregnancy and the puerperium in human mothers. *Hormones and Behavior*, 31, 145-58.
- FRANCEN, E. A., MYERS, R. E. (1973). Neural control of social behaviour: prefrontal and anterior temporal cortex. *Neuropsychologia*, 11, 141-57.
- GARCIA-FALGUERAS, A., JUNQUE, C., GIMÉNEZ, M., CALDÚ, X., SEGOVIA, S., GUILLAMON, A. (2006). Sex differences in the human olfactory system. *Brain Research*, 1116, 103-11.
- GEORGIADIS, J., REINDERS, A., VAN DER GRAAF, F. PAANS A. KORTEKAAS, R. (2007). Brain activation during human male ejaculation revisited. *Neuroreport* 18:553-57.
- GEORGIADIS, J., REINDERS A., PAANS, A., RENKEN, R., KORTEKAAS, R. (2009). Men versus women on sexual brain function: prominent differences during tactile genital stimulation, but not during orgasm. *Human Brain Mapping*, 30, 3089-3101.
- GEORGIADIS, J. R., KRINGELBACH, M. L. (2012). The human sexual response cycle: brain imaging evidence linking sex to other pleasures. *Progress in Neurobiology*, 98: 49-81.
- GEORGIADIS, J. R., KRINGELBACH, M. L., PFAUS, J. G. *Sex for fun: a synthesis of human and animal neurobiology*. Nature Review Urology, 9, 486-498.
- GIZEWAKI, E., KRAUSE, E., KARAMA, S., BAARS, A., SENF, W., FORSTING, M. (2006). There are differences in cerebral activation between females in distinct menstrual phases during viewing erotic stimuli: a fMRI study. *Experimental Brain Research*, 174:101-8.
- GIZEWSKI, E. R., KRAUSE, E., SCHLAMANN, M., HAPPICH, F., LADD, M. E., FORSTING, M., SENF, W. (2009). Specific cerebral activation due to visual erotic stimuli in male-to-female transsexuals compared with male and female controls: an fMRI study. *Journal of Sexual Medicine*, 6, 440-89.
- GLADUE, B. A., CLEMENS, L. G. (1982). Development of feminine sexual behavior in the rat: androgenic and temporal influences. *Physiology and Behavior*, 29, 263-7.
- GOMEZ-GIL, E., ESTEVA, I., ALMARAZ, M. C., PASARO, E., SEGOVIA, S., & GUILLAMON, A. (2010). Familiarity of gender identity disorder in non-twin siblings. *Archives of Sexual Behavior*, 39, 546-552.
- GOOREN, L. (2011). Is there a hormonal basis for human homosexuality? *Asian Journal of Andrology*, 13, 793-4.
- GOOREN, L. J., SAAD, F. (2006). Recent insights into androgen action on the anatomical and physiological substrate of penile erection. *Asian Journal of Andrology*, 8(1):3-9.
- GUBERNICK, D. J., SENGELAUB, D. R., KURZ, E. M. (1993). A neuroanatomical correlate of paternal and maternal behavior in the biparental California mouse (*Peromyscus californicus*). *Behavioral Neuroscience*, 107, 194-201.
- GUILLAMÓN, A. y SEGOVIA, S. (2007). El sexo del cerebro. *Mente y Cerebro*, 22, 2-11.
- GUILLAMÓN, A., SEGOVIA, S. (1996). Sexxual dimorphism in the CNS and the role of sreoids. En TW Stone (Ed.) *CNS neurotransmitters and neuromodulators: neuractive steroids*. Boca raton, CRC Press, pp.127-152.
- GUILLAMÓN, A., SEGOVIA, S., DEL ABRIL, A. (1988). Early effects of gonadal steroids on the neuron number in the medial posterior region and the lateral division of the bed nucleus of the stria terminalis in the rat. *Brain Research Developmental Brain Research*, 44, 281-90.
- GUILLAMÓN, A., JUNQUE, C., GÓMEZ-GIL, E. (2016) A Review of the Status of Brain Structure Research in Transsexualism. *Archives of Sexual Behavior*, 45,1615-48.

- HAAKE, P., EXTON, M. S., HAVERKAMP, J., KRÄMER, M., LEYGRAF N, HARTMANN U, SCHEDLOWSKI M, KRUEGER TH (2002). Absence of orgasm-induced prolactin secretion in a healthy multi-orgasmic male subject. *International Journal of Impotence Research*, 14, 133-5.
- HAMER, D. H., HU, S., MAGNUSON, V.L., HU, N., PATTATUCCI, A. M. (1993). A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science*, 261, 321-7.
- HARDING, S. M. y VELLOTA, J. P. (2011). Comparing the relative amount of testosterone required to restore sexual arousal, motivation, and performance in male rats. *Hormones and Behavior*, 59: 666-73.
- HARE, L., BERNARD, P., SANCHEZ, F. J., BAIRD, P. N., VILAIN, E., KENNEDY, T., & HARLEY, V. R. (2009). Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biological Psychiatry*, 65, 93-96.
- HENNESEY, A. C., WALLEN, K., EDWARDS, D. A. (1986). Preoptic lesions increase the display of lordosis in male rats, *Brain Research*, 370:21-28.
- HENNINGSSON, S., WESTBERG, L., NILSSON, S., LUNDSTROM, B., EKSELIUS, L., BODLUND, O., LANDEN, M. (2005). Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 657-664.
- HERBERT, J. The role of the dorsal nerves of the penis in sexual behavior of the male rhesus monkey, *Physiology and Behavior*, 10:293-300, 1973.
- HEYLENS, G., DE CUYPERE, G., ZUCKER, K. J., SCHELFAUT, C., ELAUT, E., VANDEN BOSSCHE, H., T'SJOEN, G. (2012). Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature. *Journal of Sexual Medicine*, 9, 751-757.
- HINES, M. (2006). Prenatal testosterone and gender-related behaviour. *European Journal of Endocrinology*. Nov;155 suppl 1:S115-21.
- HINES, M. (2011). Prenatal endocrine influences on sexual orientation and on sexually differentiated childhood behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32, 170–182.
- HOFFMAN, C. L., AYALA, J. E. MAS-RIVERA, A., MAESTRIPIERI, D. (2010). Effects of reproductive condition and dominance rank on cortisol responsiveness to stress in free-ranging female rhesus macaques. *American Journal of Primatology*, 72, 559–565.
- HOLMAN, S. D., GOY, R. W. (1995). Experiential and hormonal correlates of care-giving in rhesus macaques. En CR Pryce, RD Martin, D Skuse (Eds.) *Motherhood in human and nonhuman primates: biosocial determinants*. Basel: Karger, p. 87-93.
- HONG, D. S. y REISS, A. L. (2012). Cognition and behavior in Turner syndrome: a brief review. *Pediatric Endocrinology Reviews*, suppl 2:710-2.
- HONG, D. S., HOEFT, F., MARZELLI, M. J., LEPAGE, J-F., ROELTGEN, D., ROSS, J., REISS, A. L. (2014). Influence of the X-Chromosome on Neuroanatomy: Evidence from Turner and Klinefelter Syndromes. *The Journal of Neuroscience*, 34, 3509–16.
- HOWELL, B. R., MCCORMACK, K. M., GRAND, A. P., SAWYER, N. T., ZHANG, X., MAESTRIPIERI, D., HU, X., SANCHEZ, M. M. (2013). Brain white matter microstructure alterations in adolescent rhesus monkeys exposed to early life stress: associations with high cortisol during infancy. *Biology of Mood and Anxiety Disorders*, 3, 21.
- HU, S. H., XU, Y. (2008). Patterns of brain activation during visually evoked sexual arousal differ between homosexual and heterosexual men. *American Journal of Neuroradiology*, 29, 1890–6.
- HUGHES, I. A., DAVIES, J. D., BUNCH, T. I., PASTERSKI, V., MASTROYANNOPOULOU, K., MACDOUGALL, J. (2012). Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*, 380, 1419–28.
- HULL, E. M., y RODRIGUEZ-MANZO, (2009). Male sexual behavior En DW Pfaff (Ed.) *Hormones, Brain and Behavior*, 2.^a ed., Amsterdam, Elsevier 2009, pp. 5-65. ref. 4 libro gordo.
- HULL, E. M., DOMINGUEZ, J. M. (2015). Male sexual behavior en T. M. Plant y A. J. Zeleznik (Eds) *Physiology of reproduction*. Vol. 2, Amsterdam, Academic Press, pp. 2211-85.
- HULSHOFF POL, H. E., COHEN-KETTENIS, P. T., VAN HAREN, N. E., PEPPER, J. S., BRANS, R. G., CAHN, W., KAHN, R. S. (2006). Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *European Journal of Endocrinology*, 155, S107-S114.
- HURTALO, H. A., PAREDES, R. G., AGMO, A. (2008). Inactivation of the medial preoptic area/anterior hypothalamus by lidocaine reduces male sexual behavior and incentive motivation. *Neuroscience*, 152, 331-37.
- HUYNH, H. K., WILLEMSSEN, A. T., HOLSTEGE, G. (2013). Female orgasm but not male ejaculation activates the pituitary. A PET-neuro-imaging study. *Neuroimage*, 76:178-82.
- IMPERATO-MCGINLEY, J., GUERRERO, L., GAUTIER, T., PETERSON, R. E. (1974). Steroid 5alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*, 186, 1213-5.
- INGALHALIKAR M, SMITH A, PARKER D, SAITERTHWAITTE TD, ELLIOTT, M. A., RUPAREL, K., HAKONARSON, H., GUR, R.

- E., GUR, R. C., VERMA, R. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*, 111, 823-8.
- INSEL, T. R., HARBAUGH, C. R. (1989). Lesions of the hypothalamic paraventricular nucleus disrupt the initiation of maternal behavior. *Physiology and Behavior*, 45, 033-41.
- JAMES, W. H. (1971). The distribution of coitus within the human intermenstrum. *Journal of Biosocial Sciences*, 3:159-71.
- JANSZKY, J., EBNER, A., SZUPERA, Z., SCHULTZ, R., HOLLO, A., SZÜCS, A., CLEMENS, B. (2004). Orgasmic aura-report of seven cases. *Seizure*, 13:441-44.
- JOST, A. (1972). A new look at the mechanisms controlling sex differentiation in mammals. *Johns Hopkins Medical Journal*, 130, 38-53.
- KAGERER, S., KLUCKEN, T., WEHRUM, S., ZIMMERMANN, M., SCHIENLE, A., WALTER, B., VAITL, D., STARK, R. (2011). Neural activation toward erotic stimuli in homosexual and heterosexual males. *Journal of Sexual Medicine*, 8:3132-43.
- KAPLAN, H. S. (1974). *The new sex therapy*. Nueva York, Brunel/Mazel.
- KASHIMADA, A. y KOOPMAN, P. (2010). Sry: the master switch in mammalian sex determination. *Development*, 137, 3921-30.
- KIM, P., FELDMAN, R., MAYES, L. C., EICHER, V., THOMPSON, N., LECKMAN, J. F., SWAIN, J. E. (2011). Breastfeeding, brain activation to own infant cry, and maternal sensitivity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52, 907-15.
- KINSEY, A. C., POMERY, W. B., & MARTIN, C. E. (1948). *Sexual Behavior in the Human Male*. Bloomington, Indiana University Press
- KINNISH, K. K., STRASSBERG, D. S., TURNER, C. W. (2005). Sex differences in the flexibility of sexual orientation: a multidimensional retrospective assessment. *Archives of Sexual Behavior*, 34, 173-83.
- KINSLEY, CH., MADONIA, L, GIFFORD, GW, TURESKI K, GRIFFIN GR, LOWRY C, WILLIAMS J, COLLINS J, MCLEARIE H, LAMBERT (1999). Motherhood improves learning and memory. *Nature*, 402,137-8.
- KOMISARUK, B., WHUPPLE, B., CRAWFORD, A., LIU, W., KALNIN, A., MOSIER, K. (2004). Brain activation during vaginocervical self-stimulation and orgasm in women with complete spinal cord injury: fMRI evidence of mediation by the vagus nerves. *Brain Research*, 1024,77-88.
- KONDO, Y., SHINODA, A., YAMANOUCHI, K., ARAI, Y. (1990). Role of septum and preóptica area in regulating masculine and feminine sexual behavior in male rats. *Hormones and Behavior*, 24, 421-34.
- KOW, L. M., BOGUN, M., ZHANG, Q., PFAFF, D. W.(2007). Hormonal induction of lordosis and ear wingling in rat pups: gender and age differences. *Endocrine*, 32:287-296.
- KOZOROVITSKIY, Y., HUGHES, M., LEE, K., GOULD, E. (2006). Fatherhood affects dendritic spines and vasopressin V1a receptors in the primate prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 9,1094-5.
- KRUGER, T. H., LEENERS, B., NAEGELI, E., SCHMIDLIN, S., SCHEDLOWSKI, M., HARTMANN, U., EGLI, M. (2012). Prolactin secretory rhythm in women: immediate and long-term alterations after sexual contact. *Human Reproduction*, 27:1139-43.
- KRYSIK, R., DROSDZOL-COP, A., SKRZYPULEC-PLINTA, V. OKOPIEN, B. (2016). Sexual function and depressive symptoms in young women with elevated macroprolactin content: a pilot study. *Endocrine*, 53, 291-8.
- KUO, P.X., CARP, J., LIGHT, K.C., GREWEN, K. M. (2012). Neural responses to infant linked with behavioral interactions and testosterone in fathers. *Biological Psychology*, 91, 302-6
- KURIAN, J. R., KEEN, K. L., GUERRIERO, K. A., TERASAWA, E. (2012). Tonic control of kisspeptin release in prepubertal monkeys: implications to the mechanism of puberty onset. *Endocrinology*, 153, 3331-6
- KWON, O. Y., KAM, S. C., CHOI, J. H., DO, J. M., HYUN, J. S. (2011). Effects of sertraline on brain current source of high beta frequency band: analysis of electroencephalography during audiovisual erotic stimulation in males with premature ejaculation. *International Journal of Impotence Research*, 23:213-19.
- LALUMIÈRE, M. L., BLANCHARD, R., ZUCKER, K. J. (2000). Sexual orientation and handedness in men and women: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 126, 575-92.
- LANGSTRÖM, N., RAHMAN, Q., CARLSTRÖM, E. (2010). Paul Lichtenstein. Genetic and Environmental Effects on Same-sex Sexual Behavior:A Population Study of Twins in Sweden. *Archives of Sexual Behavior*, 39, 75-80.
- LEE, A., CLANCY, S., FLEMING, A. S. (2000). Mother rats bar-press for pups:effects of lesions of the mPOA and limbic sites on maternal behaviour and operant responding for pup reinforcement. *Behavioral Brain Research*, 108, 213-231.
- LEENERS, B., KRUGER, T. H., BRODY, S, SCHMIDLIN, S., NAEGELI, E., EGLI, M. (2013). The quality of sexual experience in women correlates with post-orgasmic prolactin surges: results from an experimental prototype study. *Journal of Sexual Medicine*, 10, 1313-19.
- LEIBLUM, S. R., KOOCHAKI, P., RODENBERG, C. A., BARTON, I. P., ROSEN, R. C. (2006). Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the

- Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). *Menopause*, 13, 46-56.
- LEPHEIMER, R. E., SACHS, B. D. (1988). GABAergic regulation of penile reflexes and copulation in rats. *Physiology and Behavior*, 42, 351-7.
- LEVAY, S. (1991). A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science*, 253, 1034-7.
- LEVINE, A., ZAGOORY-SHARON, O., FELDMAN, R., WELLER, A. (2007). Oxytocin during pregnancy and early postpartum: individual patterns and maternal-fetal attachment. *Peptides*, 28, 1162-9.
- LONSTEIN, J. S., PEREIRA, M., MORRELL, J. I., MARLER, C. A. (2015). Parentin behavior, en TM Plant y AJ Zeleznik (Eds.) *Physiology of Reproduction*, Vol. 2, Amsterdam, Academic Press, pp. 2371-2437.
- MALLICK, H., TANDON, S., JAGANNATHAN, N., GULIA, K., KUMAR, V. (2007). Brain areas activated after ejaculation en healthy yong human subjects. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 51:81-85.
- MARZELLI, M. J., HOEFT, F., HONG, D. S., REISS, A. L. (2011). Neuroanatomical spatial patterns in Turner syndrome. *Neuroimage*, 55 ,439-47.
- MARSON, L., MCKENNA, K. E. 5-hydroxytryptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes (1992). *Experimental Brain Research*, 88, 313-20.
- MASTER, W. H., JOHNSON, V. E. (1964). *Human sexual response*. Boston, Little, 1964.
- MUSSER, E. D., KAISER-LAURENT, H., ABLOW, J. C. (2012). The neural correlates of maternal sensitivity: an fMRI study. *Developmental Cognitive Neuroscience* 2, 428-36.
- MCCLELLAND, K., BOWLES, J., KOOPMAN, P. (2012). Male sex determination: insights into molecular mechanisms. *Asian Journal of Andrology*, 14, 164-171.
- MCGINNIS, M. D. W., PFAFF, (2012). Sexual behaviors, en G Fink, D Pfaff y J Levine (Eds.) *Handbook of Neuroendocrinology*, Amsterdam, Academic Press, pp. 485-495.
- MERKE, D. P., FIELDS, J. D., KEIL, M.F., VAITUZIS, A. C., CHROUSOS G. P., GIEDD, J. N. (2003). Children with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased amygdala volume: potential prenatal and postnatal hormonal effects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 1760-5.
- MEYER-BAHLBURG, H. F. L., EHRHARDT, A. A., ROSEN, L. R., GRUEN R., VERIDIANO, N. P., VANN, F. H., NORMA, P., VANN, F. H., NEUWALDER, HERBERT, F. Prenatal estrogens and the development of homosexual orientation. *Developmental Psychology*, 31, 12-21. (1995).
- MINTO, C. L., LIH-MEI, LIAO, K., CONWAY, G. S., SREIGHTON, S. M. (2003). Sexual function in women with complete androgen insensitivity syndrome. *Fertility and Sterility*, 80, 157-164.
- MNIF, MF¹, KAMOUN, M., KACEM, F. H., MNIF, F., CHARFI, N., NACEUR, B. B., REKIK, N., ABID, M. (213). Reproductive outcomes of female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17, 790-3.
- MONEY, J. (1975).Ablatio penis: normal male infant sex-reassigned as a girl. *Archives of Sexual Behavior*, 4, 65-71.
- MONEY, J. Sin, sickness, or status? (1987). Homosexual gender identity and psychoneuroendocrinology. *American Psychologist*, 42, 384-99.
- MORRIS, J. M. (1953). The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 65,1192-211.
- MOURAS, H., STOLÉRU, S., MOULIER, V., PELLEGRINI-ISSAC, M., ROUXEL, R., GRANDJEAN, B., GLUTRON, D., BITTOUN, J. (2008). Activation of mirror-neuron system by erotic video clips predicts negree of induced erection: and fMRI study. *Neuroimage* 42, 1142-50.
- NEW, M., LEKAREV, O., LIN-SU, K., PARS A, KHATTAB, A., PINA, C., YUEN, T., YAU, M. (2013). *Congenital adrenal Hyperplasia*. In L. J. De Groot y cols (Eds.). South Dartmouth, Endotext [Internet], texto de libre acceso.
- NGUN, T. C., GHAHRAMANI, N., SÁNCHEZ, F. J., BOCKLANDT, S., VILAIN, E. (2011). The genetics of sex differences in brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32, 227-46.
- NIESCHLAG, E. (2013). Klinefelter syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110, 347-53.
- NUMAN, M., NUMAN, M. A (1996). Lesion and neuroanatomical tract-tracing analysis of the role of the bed nucleus of the stria terminalis in retrieval behavior and other aspects of maternal responsiveness in rats. *Delopmental Psychobiology*, 29, :23-51.
- ÖÇAL, G. (2011). Current concepts in disorders of sexual development. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 3, :105-14.
- OGAWA, S., OLAZÁBAL, U. E., PFAFF, D. W. (1994). Effects of Intrahypothalamic Administration of Antisense DNA for Progesterone Receptor mRNA on Reproductive Behavior and Progesterone Receptor Immunoreactivity in Female Rat. *Journal of Neuroscience*, 14, 1766-74.
- PAREDES, R. (2009). Evaluating the neurobiology of sexual reward. *ILAR Journal*, 50, 1-27.

- PATTATUCCI, A. M. L., HAMER, D. H. (1995). Development of familiarity of sexual orientation in females. *Behavior Genetics*, 25, 407-20.
- PAUL, T., SCHIFFER, B., ZWARG, T., KRÜGER, T. H., KARAMA, S., SCHEDLOWSKI, M., FORSTING, M., GIZEWSKI, E. R. (2008). Brain response to visual sexual stimuli in heterosexual and homosexual males. *Human Brain Mapping*, 29, 726-35.
- PAWLUSKI, J. L., GALE, L. A. (2006). Hippocampal morphology is differentially affected by reproductive experience in the mother. *Journal of Neurobiology*, 66, 71-81.
- PEREIRA, M., MORRELL, J. I. (2011). Functional mapping of the neural circuitry of rat maternal motivation: effects of site-specific transient neural inactivation. *Journal of Neuroendocrinology*, 23:1020-35.
- PEAFF, D. W. (1980). *Estrogens and brain function: neural analysis of a hormone-controlled mammalian reproductive behavior*. Nueva York, Springer
- PEAFF, D. W., SWARTHZ-GIBLING, S., MCCARTHY, M. M. (1994). Cellular and molecular mechanisms of female reproductive behaviors, en E. Knobil y J. D. Neil. *The Physiology of Reproduction*, Amsterdam, Raven Press, 1994, vol. 2, pp 107-220.
- PFAUS, J. G., JONES, S. L., FLANAGAN-CATON, L. M., BLAUSTEIN, J. D. (2015). Female Sexual Behavior, en TM Plant y AJ Zeleznik (Eds.) *Physiology of Reproduction*, vol. 2, Amastredam, Academic Press, pp. 2287-2370.
- PHOENIX, C. H., GOY, R. W., GERALL, A. A., YOUNG, W. C. (1959). Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology*, 65, 369-82.
- PINOS, H., COLLADO, P., RODRÍGUEZ-ZAFRA, M., RODRÍGUEZ, C., SEGOVIA, S., GUILLAMÓN, A. (2001). The development of sex differences in the locus coeruleus of the rat. *Brain Research Bulletin*, 56,73-8.
- POMERANTZ, S. M., GOY, R. W., ROY, M. M. (1986). Expression of male-typical behavior in adult female pseudohermaphroditic rhesus: comparisons with normal males and neonatally gonadectomized males and females. *Hormones and Behavior*, 20, 483-500.
- POWERS, J. B., WINANS, S. S. (1975). Vomeronasal organ: critical role in mediating sexual behaviour of male hamster. *Science*, 187, 961-963.
- PRYCE, C. R., DÖBELI, M., MARTIN, R. D. (1993). Effects of sex steroids on maternal motivation in the common marmoset (*Callithrix jacchus*): development and application of an operant system with maternal reinforcement. *Journal of Comparative Psychology*, 107, 99-115.
- QUIGLEY, C. A., DE BELLIS, A., MARSCHKE, KB, EL-AWADY, M. K., WILSON, E. M., FRENCH, F. S. (1995) Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocrine Reviews*, 16, 271-321.
- RAJENDREN, G. V., MOSS, R. L. (1994). Vomeronasal organ-mediated induction of fos in the central accessory olfactory pathways in repetitively mated female rats. *Brain Res Bull.* 1994;34(1):53-9.
- RANKE, M. B., SAENGER, P. (2001). Turner's syndrome. *Lancet*, 2001, 358, 309-14.
- RAZNAHAN A., LEE, Y., STIDD, R., LONG, R., GREENSTEIN, D., CLASEN, L., ADDINGTON, A., GOGTAY, N., RAPOPORT, J. L., GIEDD, J. N. (2010). Longitudinally mapping the influence of sex and androgen signaling on the dynamics of human cortical maturation in adolescence. *Proceedings of the National Academy of Scienciee U S A*, 107, 16988-93.
- REDING, K., MICHPOULOS, V., WALLEN, K., SANCHEZ, M., WILSON, M. E. Y TOUFEXIS, D. (2012). Social status modifies estradiol activation of sociosexual behavior in female rhesus monkeys. *Hormones and Behavior*, 62: 612-20.
- REINER, W. G. (1996). Case study: sex reassignment in a teenage girl. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 799-803.
- REITE, M., CAINE, N. G. (1983). *Child abuse: the nonhuman primate data*. Nueva York, Alan R. Liss.
- RESNICK, S. M., ESPELAND, M. A., JARAMILLO, S. A., HIRSCH, C., STEFANICK, M. L., MURRAY, A. M., OCKENE, J., DAVATZIKOS, C. (2009). Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes. *Neurology*, 72, 135-42.
- RICE, W. R., FRIBERG, U., GAVRILETS, S. (2013). Homosexuality via canalized sexual development: A testing protocol. *Bioessays* 35: 764-77 for a new epigenetic model
- ROBINSON, J. E., SHORT, R. V. (1977). Changes in breast sensitivity at puberty, during menstrual cycle, and at parturition. *British Medical Journal*, 1, 1188-91.
- RONEY, J. R., SIMMONS, Z. L. (2013). Hormonal predictors of sexual motivation in natural menstrual cycles. *Hormones and Behavior*, 63, 636-645.
- ROSENBLATT, J. S., SIEGEL, H. I. (1975). Hysterectomy-induced maternal behavior during pregnancy in the rat. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 89, 685-700.
- ROSENBLATT, J. S., MAYER, A. D., GIORDANO, A. L. (1988). Hormonal basis during pregnancy for the onset of maternal behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology*, 13, :29-46.

- ROSENBLATT, J. S., MAYER, A. D. (1995). An analysis of approach/withdrawal process in the initiation of maternal behaviour in the laboratory rat. En K. E. Hood, G. Greenberg y E. Tobach (Eds.) Behavioral development: concepts of approach/withdrawal and integrative levels. Nueva York, Routledge.
- RUIGROK, A. N., SALIMI-KHORSHIDI, G., LAI, M. C., BARON-COHEN, S., LOMBARDO, M. V., TAIT, R. J., SUCKLING, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci and Biobehavioral Reviews*, 39, 34-50.
- SAITO, A., NAKAMURA, K. (2011). Oxytocin changes primate paternal tolerance to offsprings in food transfer. *Journal of Comparative Physiology*, 197, 329-337.
- SAJJAD, Y. (2010). Development of the genital ducts and external genitalia in the early human embryo. *Journal of Obstetric and Gynaecology Research*, 36, 929-37.
- SALTZMAN, W., MAESTRIPIERI, D. (2011). The neuroendocrinology of primate maternal behavior. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35, 1192-204.
- SALMON, U. J., y GEIST, S. H. (1943). Effects of androgens upon libido in women. *Journal of Clinical Endocrinology*, 3: 235-38.
- SÁNCHEZ, M. M., MCCORMACK, K., GRAND, A. P., FULKS, R., GRAFF, A., MAESTRIPIERI, D. (2010). Effects of sex and early maternal abuse on adrenocorticotropin hormone and cortisol responses to the corticotropin-releasing hormone challenge during the first 3 years of life in group-living rhesus monkeys. *Developmental Psychopathology*, 22, 45-53.
- SANDERS, A. R., BAILEY, J. M. (2015). Genome-wide scan demonstrates significant linkage for male sexual orientation. *Psychological Medicine*, 45, 1379-88.
- SAVIC, I., BERGLUND, H., GULYAS, B., ROLAND, P. (2001). Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated in humans. *Neuron*, 31: 661-68.
- SAVIC, I., BERGLUND, H., LINDSTRÖM, P. (2005). Brain response to putative pheromones in homosexual men. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102, 7356-61.
- SAVIC, I., LINDSTRÖM, P. (2008). PET and MRI show differences in cerebral asymmetry and functional connectivity between homo- and heterosexual subjects. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*, 105, 9403-8.
- SCALETIA, LL., y HULL, E. M. (1990). Systemic or intracranial apomorphine increases copulation in long term castrated male rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 37, 471-75.
- SCHECHTER, D. S., MOSER, D. A., WANG, Z., MARSH, R., HAO, X., DUAN, Y., PETERSON, B. S. An fMRI study of the brain responses of traumatized mothers to viewing their toddlers during separation and play. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7, 969-79.
- SEGOVIA, S., GUILLAMÓN, A. (1993). Sexual dimorphism in the vomeronasal pathway and sex differences in reproductive behaviors. *Brain Res Brain Research Reviews*. 18, 51-74.
- SEGOVIA, S., DEL CERRO, M. C., ORTEGA, E., PÉREZ-LASO, C., RODRIGUEZ-ZAFRA, C., IZQUIERDO, M. A., GUILLAMÓN, A. (1996). Role of GABAA receptors in the organization of brain and behavioural sex differences. *Neuroreport*, 7, 2553-7.
- SEGOVIA, S., GARCIA-FALGUERAS, A., CARRILLO, B., COLLADO, P., PINOS, H., PEREZ-LASO, C., VINADER-CAEROLS, C., BEYER, C., GUILLAMON, A. (2006). Sexual dimorphism in the vomeronasal system of the rabbit. *Brain Research*, 1102, 52-62.
- SEGOVIA, S., GARCIA-FALGUERAS, A., PEREZ-LASO, C., PINOS, H., CARRILLO, B., COLLADO, P., CLARO, F., GUILLAMON, A., (2009). The effects of partial and complete masculinization on the sexual differentiation of nuclei that control lordotic behavior in the male rat. *Behavioral Brain Research*, 196, 261-7.
- SEIFRITZ, E., ESPOSITO, F., NEUHOFF, J. G., LÜTHI, A., MUSTOVIC, H., DAMMANN, G., VON BARDELEBEN, U., RADUE, E. W., CIRILLO, S., TEDESCHI, G., DI SALLE, F. (2003). Differential sex-independent amygdala response to infant crying and laughing in parents versus nonparents. *Biological Psychiatry*, 54, 1367-75.
- SEKIDO, R., LOVELL-BADGE, R. (2013). Genetic control of testis development. *Sexual Development: Genetics, Molecular Biology, Evolution*, 7, 21-32.
- SENGUPTA, A., MAHMOUD, A., TUN, S. Z., GOULDING, P. (2010). Orgasm-induced seizures: male studied with ictal electroencephalography. *Seizure*, 19, 306-9.
- SHAW, P., KABANI, N. J., LERCH, J. P., ECKSTRAND, K., LENROOT, R., GOGTAY, N., WISE, (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 28, 3586-94.
- SHIMOGAWA, Y., SAKUMA, Y., YAMANOUCHI, K. (2015). Efferent and afferent connections of the ventromedial hypothalamic nucleus determined by neural tracer analysis: implications for lordosis regulation in female rats. *Neuroscience Research*, 91, 19-33.
- SINCLAIR, A. H., BERTA, P., PALMER, M.S., HAWKINS, J. R., GRIFFITHS, B. L., SMITH, M. J., FOSTER, J. W., FRISCHAUF, A. M., LOVELL-BADGE, R., GOODFELLOW, P. N. (1990).

- A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*, 346, 240-4.
- SOWELL, E. R., PETERSON, B. S., KAN, E., WOODS, R. P., YOSHII, J., BANSAL, R., XU, D., ZHU, H., THOMPSON, P. M., TOGA, A. W. (2007). Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cerebral Cortex*, 17, 1550-60
- STANISL, A. W., H., y RICE, F. J. (1988). Correlations between sexual desire and menstrual cycle. *Archives of Sexual Behavior*, 17:499-508.
- STOLÉRU, S., FONTEILLE, V., CORNÉLIS, C., JOYAL, C., MOULIER, V. (2012). Functional neuroimaging studies of sexual arousal and orgasm in healthy men and women : A review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 1481-1509.
- STOREY, A. E., WALSH, C. J., QUINTON, R. L., WYNNE-EDWARDS, K. E. (2000). Hormonal correlates of paternal responsiveness in new and expectant fathers. *Evolution of Human Behavior*, 21, 79-95.
- SVECHNIKOV, K., STUKENBORG, J. B., SAVCHUCK, I., SÖDER, O., (2014). Similar causes of various reproductive disorders in early life. *Asian Journal of Andrology*, 16, 50-9.
- SWAIN, J. E. (2011). The human parental brain: in vivo neuroimaging. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35, 1242-1254.
- TAKEO, T., CHIBA, Y., SAKUMA, Y. (1993). Suppression of the lordosis reflex of female rats by efferents of the medial preoptic area. *Physiology and Behavior*, 53, 831-8.
- TANK, J., KNOLL, A., GILET, A., KIM, S. (2015). Imaging characteristics of androgen insensitivity syndrome. *Clinical Imaging*, 39, 707-10.
- TERASAWA, E., KURIAN, J. R. (2012). Neuroendocrine mechanisms of puberty. En G Fink, D Pfaff y J Levine (Eds.). *Handbook of Neuroendocrinology*, Amsterdam, Academic Press, pp. 433-84.
- TERKEL, J., ROSENBLATT, J. S. (1972). Humoral factors underlying maternal behavior at parturition: cross transfusion between freely moving rats. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 80, 365-71.
- TEVOSIAN, S. G. (2013). Genetic control of ovarian development. *Sex Development*, 7, 33-45.
- THORNTON, J., GOY, R. W. (1986). Female-typical sexual behavior of rhesus and defeminization by androgens given prenatally. *Hormones and Behavior*, 20, 129-47.
- THORTON, J., ZEHR, J. L., LOOSE, M. D. (2009). Effects of prenatal androgens on rhesus monkeys: a model system to explore the organizational hypothesis in primates. *Hormones and Behavior*, 55, 633-45.
- TIIHONEN, J., KUIKKA, J., KUPILA, J., PARTANEN, K., VINIO, P., AIRAKSINEN, J., ERONEN, M., HALLIKANIEN, T., PAANILA, J., KINNUNEN, I. (1994). Increase in cerebral blood flow of right prefrontal cortex in man during orgasm. *Neuroscience Letters*, 170, 241-43.
- TONER, J. P. y ADLER, N. T. (1986). Influence of mating and vaginocervical stimulation on rat uterine activity. *Journal of Reproduction and Fertility*, 78, 239-49.
- TORAN-ALLERAND, C. D. (1984). On the genesis of sexual differentiation of the general nervous system: morphogenetic consequences of steroidal exposure and possible role of alpha-fetoprotein. *Progress in Brain Research*, 61:63-98.
- TURLEY, K. R., ROWLAND, D. L. (2013). Evolving ideas about the male refractory period. *BJU International*, 112, 442-52.
- VALCOUR, R. J., SACHS, B. D. (1979). Penile reflexes and copulatory behavior in male rats following lesions in the bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Research Bulletin*, 4, 131-33.
- VAN GOOZEN, S. H. M., WIEGANT, V. M., ENDERT, E., HELMOND, F. A., VAN DE POLL, N. E. (1997). Psychoendocrinological assesment of the menstrual cycle: relationship between hormones, sexuality, and mood. *Archives of Sexual Behavior*, 26: 359-382.
- VASEY, P. L. (2002). Same-sex sexual partner preference in hormonally and neurologically unmanipulated animals. *Annu Review of Sex Research*, 13, 141-79.
- VOYER, D, VOYER, S., BRYDEN, M. P. (1995). Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychological Bulletin*, 117, 250-70.
- WALLEN, K. & ZEHR, J. L. (2004). Hormones and history: the evolution and development of primates female sexuality. *Journal of Sex Research*, 41, 101-112, 2004.
- WALLEN, K., LLOYD, E. A. (2012). Female sexual arousal: genital anatomy and orgasm in intercourse. *Hormones and Behavior*, 59, 780-92.
- WALLIEN, M. S., COHEN-KETTENIS, P. T. (2008). Psychosexual outcome of gender-dysphoric children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 1413-23.
- WARD, I. L. (1972). Prenatal stressfemines and demasculinices the behavior of males. *Science*, 175, 328-29.
- WARD, I. L., WARD, O. B., WINN, R. J., BIELAWSKI, D. (1994). Male and female sexual behavior potential of male rats prenatally exposed to influence of alcohol, stress, or both factors. *Behavioral Neuroscience*, 108: 1188-1195.
- WARD, O. B., WARD, I. L., DENNING, J. H., HENDRICKS, S. E., FRENCH, J. A. (2002). Hormonal mechanisms underlying aberrant sexual differentiation in male rats

- prenatally exposed to alcohol, stress, or both. *Archives of Sexual Behavior*, 31, 9-16.
- WASENBERG, S. E., DRELICH, M. G., SUTHERLAND, A. M. (1959). The role of hormones in human behaviour. I. Changes in female sexuality after adrenalectomy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 19, 193-202.
- WEISS, B. (2011). Endocrine disruptors as a threat to neurological function. *Journal of Neurological Science*, 305, 11-21.
- WIEMAN, M. E., ARLT, W., BASSON, R., DAVIS, S. R., MILLER, K. K., MURAD, M. H., ROSNER, W., SANTORO, N. (2014). Androgen therapy in women: a reappraisal: and Endocrine society clinical practice guiedeline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99, 3489-510.
- WILSON, J. D., GEARGE, F. W., GRIFFIN, J. E. (1981). The hormonal control of sexual development. *Science*, 211, 1278-84. Science 1980.
- WILSON, J. M., ARNHYM, A., CHAMPEAU, A, EBBERS, M., COAKLEY, F., BASKIN, L. (2011). Complete androgen insensitivity syndrome: An anatomic evaluation and sexual function questionnaire pilot study. *Journal of Pediatric Urology*, 7, 416-421.
- WILLIAMS, C. (1987). Estradiol benzoate facilitates lordosis and ear wiggling of 4-6-day old rats. *Behavioral Neuroscience*, 101, 718-23.
- WYSOCKI, C. J. (1979). Neurobehavioral evidence for the involvement of the vomeronasal system in mammalian reproduction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 3, 301-341.
- YAMANOUCHI, K., ARAI, Y. (1985). Presence of neural mechanisms for the expression of female sexual behavior in male rat brain, *Neuroendocrinology*, 40, 393-397.
- YILMAZ, U., AKSU, A. (2000). The postejaculatory refractory period: a neurophysiological study in the human male. *BJU International*. 85: 1093-96.
- ZHANG M, HU S, XU L, WANG Q, XU X, WEI E, YAN L, HU J, WEI N, ZHOU W, HUANG M, XU Y (2011). Neural circuits of disgust induced by sexual stimuli in homosexual and heterosexual men: an fMRI study. *European Journal of Radiology*, 80, 418-25
- ZHOU, J. N., HOFMAN, M. A., GOOREN, L. J., & SWAAB, D. F. (1995). A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature*, 378, 68-70.
- ZUBIAURRE-ELORZA, L., JUNQUE C., GÓMEZ-GIL, E., SEGOVIA, S., CARRILLO, B., RAMETTI, G., GUILLAMON, A. (2013). Cortical thickness in untreated transsexuals. *Cerebral Cortex*, 23, 2855-62.
- ZUBIAURRE-ELORZA, L., JUNQUE, C., GOMEZ-GIL, E., & GUILLAMÓN, A. (2014). Effects of cross-sex hormone treatment on cortical thickness in transsexual individuals. *Journal of Sexual Medicine*, 11, 1248-1261.
- ZUMPE, D., CLANCY, A.N., BONSALE, R. W., MICHAEL, R. P. (1996). Behavioral responses to Depo-Provera, Fadrozole, and estradiol in castrated, testosterone-treated cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*): the involvement of progestin receptors. *Physiology and Behavior*, 60, 531-40. ■

Referencia de este capítulo:

GUILLAMÓN, A. (2016). Conductas reproductoras. En Paloma Collado (Coord.), *Psicología Fisiológica*. UNED. Madrid.

Capítulo 4

Conducta de ingesta

Paloma Collado

Una de las funciones necesarias e imprescindibles para la supervivencia de los organismos es la alimentación, pues de ella depende no solo la cantidad de años que un individuo vivirá, sino también la calidad de esos años vividos. Los alimentos suministran a los organismos la energía necesaria para vivir y desarrollar las actividades que les permiten llevar a cabo sus funciones dentro de los límites compatibles para la vida, por lo que, dada la relevancia de esta conducta, no debe resultar extraño que la evolución haya dotado a las distintas especies de mecanismos que aseguren que los individuos intentarán, por todos los medios, obtener los alimentos que necesitan para vivir.

1. INTRODUCCIÓN

La regulación de las pautas alimenticias y de las cantidades de comida que ingieren las personas es llevada a cabo principalmente por el sistema neuroendocrino, y es en el cerebro donde se localizan los circuitos y mecanismos necesarios para que la conducta de ingesta se ajuste a las demandas energéticas del organismo de forma óptima, lo cual se logra mediante el control que estos circuitos ejercen sobre los diferentes procesos fisiológicos relacionados con el metabolismo energético que tienen lugar durante la ingestión de los alimentos y en

los periodos de ayuno. Pero no solo existen estos circuitos relacionados directamente con el control del inicio y cese de la ingesta, además, también se localizan en el cerebro otras redes neurales que colaboran para lograr este objetivo, haciendo que esta conducta resulte lo suficientemente motivante y atractiva como para comer alimentos con alto valor energético incluso cuando no es estrictamente necesario para la supervivencia. Este aspecto del funcionamiento cerebral en respuesta a la comida tiene como consecuencia que, en ocasiones, ese exceso de ingesta resulte perjudicial para la salud dando lugar a la aparición de la obesidad. El alarmante



Figura 1. La alimentación en sus múltiples aspectos sociales ha sido representada a través de diferentes obras artísticas a lo largo de la historia. En la primera imagen se puede ver reflejada la alimentación en el contexto de la necesidad que tienen los seres humanos de ingerir alimentos representada en dos pequeños mendigos comiendo fruta (*Niños comiendo uvas y melón* de Murillo, 1650), en contraposición a la segunda imagen en la que la comida parece ser el motivo de una reunión social (*Almuerzo de remeros*, Renoir, 1881).

incremento de personas obesas y con sobrepeso que se está produciendo, sobre todo en las sociedades más desarrolladas, ha sido reconocido por la Organización Mundial de la Salud como un problema global de carácter epidémico, ante lo cual, en el año 2004 elaboró un documento en el que se detalla la estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud (OMS, 2000; 2004).

Los trastornos alimentarios causados por el desajuste de los procesos fisiológicos y/o de los circuitos cerebrales que controlan la conducta de ingesta serán tratados al final de este capítulo, ya que para conocer por qué una conducta está alterada (en el caso concreto de este comportamiento, esta alteración tiene como consecuencia problemas graves de salud), es necesario conocer primero cuál es el funcionamiento de ese circuito en condiciones normales para luego poder concluir qué elementos no funcionan correctamente y son los responsables de la aparición de algún trastorno del comportamiento. Por ese motivo en el primer epígrafe de este capítulo se describirán los mecanismos fisiológicos y neurohormonales que regulan la conducta de ingesta y, posteriormente, se abordará el estudio de los circuitos neurohormonales que controlan la alimentación.

2. HOMEOSTASIS: EL EQUILIBRIO DEL MEDIO INTERNO

El concepto de medio interno (*milieu intérieur*), referido a la situación del estado corporal, fue introducido por primera vez en la literatura científica por el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878). Cinco décadas más tarde el fisiólogo Walter Cannon, matizando la definición de medio interno que había formulado Bernard, propuso el término de **homeostasis** para referirse al equilibrio en el que los organismos más evolucionados mantienen las variables fisiológicas internas dentro de

Homeostasis: equilibrio dinámico, regulado por el sistema neuroendocrino, mediante el cual el medio interno se mantiene dentro de los límites adecuados para que el organismo pueda realizar sus funciones de forma óptima.

unos estrechos límites, fuera de los cuales no podrían desarrollar su actividad vital. Los organismos están expuestos a un ambiente de condiciones muy cambiantes, por lo que, para garantizar que las constantes vitales se mantengan dentro de ese límite compatible con la vida, parece necesario que el organismo cuente con un mecanismo de regulación con el que responder a los cambios tanto internos como externos que se pudieran producir. Este mecanismo regulador existe y lo proporciona el sistema neuroendocrino, ya que posee las herramientas necesarias para adaptar las condiciones internas del organismo a las variaciones que experimenta el ambiente. Por tanto, se podría definir la **homeostasis** como el equilibrio dinámico en el que las condiciones fisiológicas internas responden a los mecanismos compensatorios dirigidos y coordinados por el sistema nervioso y el sistema endocrino para conseguir que el funcionamiento del organismo se adapte a las continuas variaciones del medio ambiente, procurando mantener las condiciones óptimas en las que el organismo pueda desarrollar su actividad vital (ver figura 2) (Cooper, 2008; Gross, 2009).

Gran parte de la actividad que desarrollan los seres vivos tiene como objetivo mantener las constantes vitales que les garantizan la supervivencia y, para ello, los organismos desarrollan una serie de conductas que les procuran los medios para mantener el equilibrio del medio interno. Estas conductas se las denomina motivadas, que se podrían definir como las respuestas que emite un organismo dirigidas a la consecución de un objetivo y cuya ejecución depende de una serie de fuerzas que actúan desde dentro y fuera del cuerpo. La con-

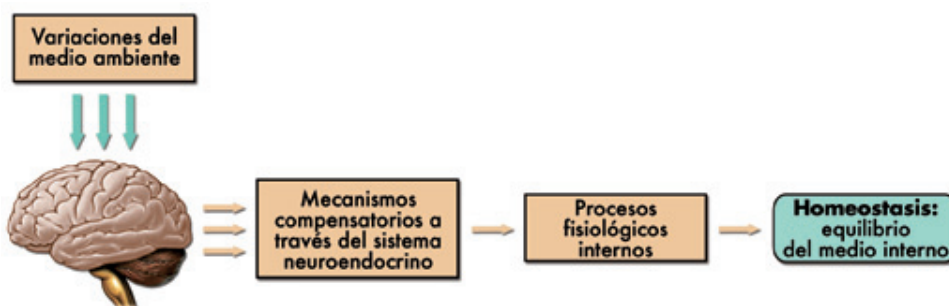


Figura 2. Procesos que tienen lugar para la regulación de la homeostasis.

ducta que se va a tratar en este tema, la ingesta, se incluye dentro de las conductas motivadas primarias o instintivas puesto que de su consecución final depende la supervivencia del organismo. En este contexto, la capacidad del cerebro de reconocer como señales placenteras las percibidas a través del olor o el gusto de la mayoría de los alimentos, y de alguno de ellos con especial intensidad, supone un mecanismo imprescindible para que la ingesta sea motivante y por tanto se lleve a cabo, incrementando de esta manera las posibilidades de desarrollar correctamente las funciones vitales (Palmero, 2008; Sanz *et al.*, 2013; Fernández Abascal, 2000; Kandel *et al.*, 2001).

Aunque el control de la conducta de alimentación presenta una gran complejidad, como se verá a lo largo de este capítulo, los mecanismos que controlan la estabilidad de la homeostasis corporal pueden ser explicados de forma más simple a través del concepto de *control mediante retroalimentación negativa*. El mecanismo básico es sencillo, y es con el que funcionan, por ejemplo, los sistemas de calor y frío ambiental que cuentan para su funcionamiento con un termostato que actúa como centro de control (ver figura 3). Imaginemos un sistema de aire acondicionado en una habitación en la que el termostato está fijado en una temperatura de 22 °C. Si alguien entrara en la habitación y sintiera que en la estancia hace mucho calor, lo que puede suceder si la temperatura alcanzase los 28 °C, se pondría en marcha el acondicionador, el cual comenzaría a emitir aire frío hasta que la habitación alcanzase la temperatura fijada de 22°. Cuando el termostato detectara que se ha alcanzado la temperatura de ajuste enviaría una señal al centro que regula la temperatura para que el aparato deje de emitir frío, pero en el momento en que el termostato detectase que la temperatura vuelve a subir, el aparato de aire acondicionado volvería a funcionar para hacer que la temperatura descendiese al punto de ajuste. Este sistema funciona mediante retroalimentación negativa.

La conducta de hambre responde de una manera general a este mecanismo, ya que, aunque las cantidades de alimentos que se ingieren diariamente varían en cantidad y en calidad, los compartimentos que almacenan los nutrientes permanecen relativamente constantes. El sistema neuroendocrino está preparado para actuar como un termostato que detecta las variaciones del ambiente, ajustando continuamente el funcionamiento del organismo a las condiciones del entorno y estableciendo los mecanismos correctores

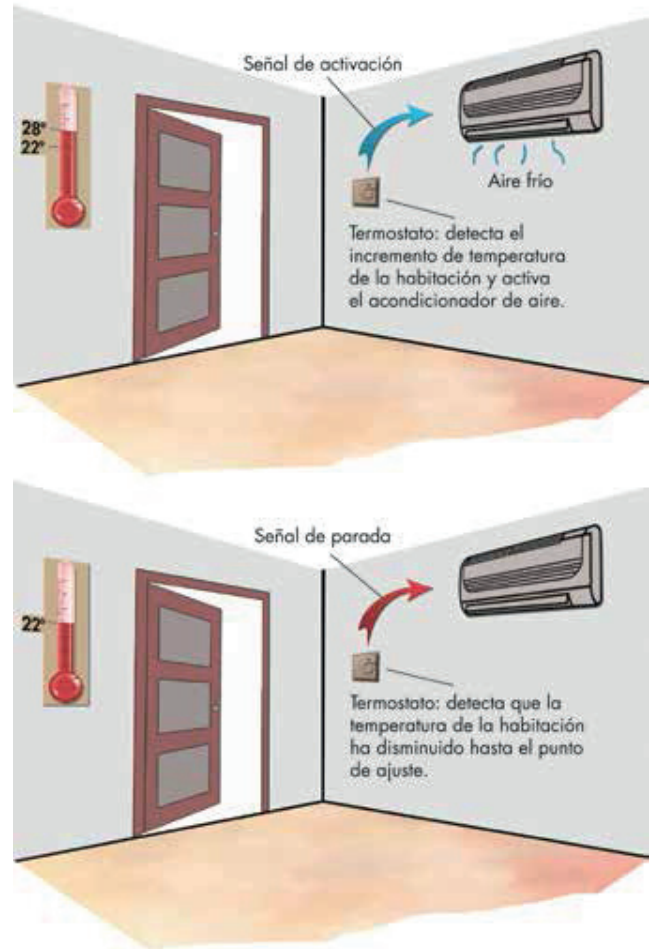


Figura 3. Representación de un sistema de retroalimentación de frío regulado por un termostato.

necesarios para que las constantes vitales que permiten el funcionamiento de las células se mantengan dentro de los niveles adecuados. No obstante, como se podrá comprobar a lo largo de la lectura de este tema, la conducta de ingesta no puede explicarse completamente según este sencillo mecanismo. No siempre que se come es porque el organismo necesita reponer energía para llevar a cabo sus funciones. Los procesos que determinan que la ingesta se inicie o cese son muy complejos y muchos de ellos han sido explicados, como se podrá ver a continuación. Sin embargo, otros muchos resultan aún, hoy en día, desconocidos y sería necesario investigar más en esta área para poder comprender con exactitud el funcionamiento de los sistemas que controlan las conductas relacionadas con la alimentación.

3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL METABOLISMO Y APORTE DE ENERGÍA AL ORGANISMO

Para poder comprender los procesos neurofisiológicos que subyacen a una conducta tan compleja como es la de la ingesta es conveniente conocer de manera general cómo funciona el sistema digestivo y los procesos metabólicos que permiten obtener a los organismos la energía que requieren para su funcionamiento.

El **metabolismo energético** es el conjunto de reacciones bioquímicas que se producen en el organismo para generar la energía necesaria que le permita crecer y desarrollarse al inicio de la vida y, posteriormente, mantener los órganos y tejidos corporales que lo integran para que puedan llevar a cabo sus funciones con normalidad. Y para que esto ocurra, se debe conseguir un balance energético adecuado que, en situaciones óptimas debería suponer que la cantidad de energía que se obtuviera mediante la dieta fuera igual al gasto de energía que se produce.

Dentro del proceso metabólico cabe destacar dos tipos de reacciones, las **anabólicas**, mediante las cuales se sintetizan y acumulan compuestos, para lo que se requiere aporte de energía, y las **catabólicas**, a través de las cuales esos compuestos se descomponen para obtener la energía que las células necesitan. La **tasa** o el índice **metabólico**, medido a través del consumo de oxígeno, hace referencia al gasto energético que se está produciendo, y este consumo depende de las circunstancias del medio, del ciclo alimentario en el que se encuentre el sujeto y de la actividad que esté desarrollando en un momento determinado. El parámetro que se utiliza como referencia del metabolismo energético es la **tasa metabólica basal**, que refleja el gasto energético mínimo que se necesita para el mantenimiento del organismo. Esta tasa metabólica se mide cuando la persona está en reposo en un ambiente neutro, estable en términos de factores ambientales, sobre todo de temperatura. Para poder hacerse una idea de las demandas energéticas del organismo, es importante señalar que solo para el mantenimiento del metabolismo basal el cuerpo dedica entre el 45% y el 70% de la energía que genera, dependiendo de la edad, género, peso y composición corporal; el resto es la que se necesita para desarrollar las actividades diarias. Por tanto, para mantener una tasa metabólica estable, cuando las actividades desarrolladas impliquen un mayor gasto energético, sería necesario aportar un mayor número de calorías a través de la dieta, y cuando la actividad

disminuye sería necesario restringir ese número de calorías. A pesar de que es habitual la referencia a los requerimientos de energía y aporte calórico diarios, estos parámetros son muy cambiantes en periodos de tiempo cortos y en general parece más acertado considerar estas referencias como la media diaria obtenida de los requerimientos de toda una semana. (Henry, 2005; Thomson *et al.*, 2008; FAO/WHO/ONU, 2001).

Metabolismo energético: conjunto de reacciones anabólicas y catabólicas que tienen lugar en el organismo para producir la energía que el organismo necesita para desarrollar su actividad.

Tasa metabólica: índice que refleja el consumo de oxígeno y que se toma como referencia del gasto energético del organismo.

Tasa metabólica basal: gasto energético que se produce en condiciones de reposo.

El organismo consigue el combustible para sus reacciones bioquímicas de los alimentos que ingiere, pero para poder utilizarlos primero necesita descomponerlos en nutrientes simples que las células del cuerpo puedan utilizar. Los nutrientes que ingerimos a través de la dieta se pueden dividir en 5 grupos: hidratos de carbono, lípidos, proteínas, vitaminas y minerales. Los tres primeros son los que proporcionan básicamente la energía necesaria para las células, ya que en último término todos son susceptibles de transformarse en glucosa, el principal combustible utilizado por las células para llevar a cabo sus funciones fisiológicas. A pesar de que los lípidos son los nutrientes que más energía directa aportan al organismo (9 kcal/g), los **hidratos de carbono** (4 kcal/g) son los que más energía proporcionan en conjunto. Las **proteínas** son moléculas complejas, principales constituyentes de los tejidos corporales, que desempeñan funciones especializadas al actuar como enzimas, modulando las reacciones celulares, o como anticuerpos, elementos esenciales del sistema inmunitario. Los componentes básicos de las proteínas son los aminoácidos de los cuales solo existen 20 tipos diferentes. Únicamente 11 de estos aminoácidos pueden ser sintetizados por el organismo, los otros nueve no los puede sintetizar o no los produce en cantidades suficientes. Aunque los 20 aminoácidos son esenciales para el funcionamiento de las células, a los que el organismo puede producir se les ha denominado «aminoácidos no esenciales» mientras que a aquellos que se han de ingerir a través de la dieta se les ha denominado «aminoácidos esenciales» (ver cuadro 1).

CUADRO 1. Aminoácidos necesarios para el cuerpo humano.

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

Los **lípidos** se ingieren a través de la dieta en forma de triglicéridos. Cada uno de ellos, con la participación de una molécula de agua, se descompone en sus elementos constituyentes, 3 ácidos grasos y 1 molécula de glicerol (ver figura 4). Al igual que ocurre con los aminoácidos, también hay una serie de ácidos grasos esenciales, no sintetizados por el organismo, que han de obtenerse a través de la dieta, como es el caso de los ácidos omega 3 y omega 6.

Además de estos tres nutrientes, el organismo también ingiere a través de la dieta otros dos grupos de compuestos, las vitaminas y los minerales. A estos se les denomina micronutrientes porque, en comparación con los tres macronutrientes descritos, son necesarias únicamente cantidades pequeñas de estas sustancias para un correcto funcionamiento de las células. Se distinguen también de los macronutrientes en que estos dos elementos, vitaminas y minerales, no necesitan

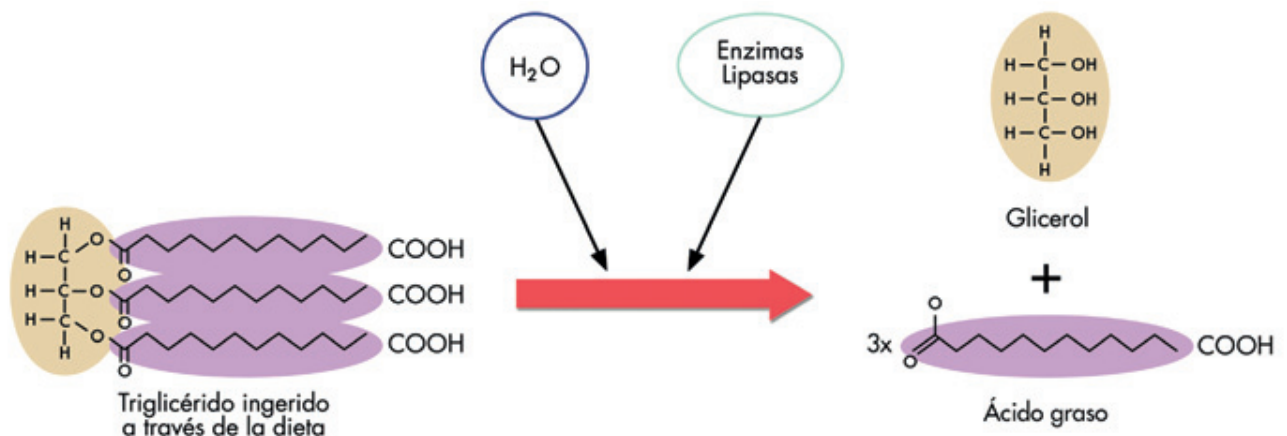


Figura 4. Metabolismo de los lípidos desde su ingestión en forma de triglicéridos hasta su conversión a ácidos grasos para ser utilizados por las células.

transformaciones posteriores tras su ingestión, ya que pueden actuar directamente sobre las células. A pesar de que las cantidades que se ingieren en la dieta de estos dos micronutrientes son pequeñas, su presencia es imprescindible. Las vitaminas desempeñan una función muy relevante en la liberación y aprovechamiento de la energía producida por los hidratos de carbono y los lípidos, además de participar en la construcción y mantenimiento de los tejidos corporales. Por su parte, los minerales, principalmente sodio, potasio, calcio, magnesio, cinc y hierro, son imprescindibles para la regulación del balance hídrico del organismo además de participar también en la producción de energía (Thomson *et al.*, 2008; Asencio, 2012).

La conducta de ingesta no puede restringirse al mero proceso de alimentación como tal, puesto que tanto los estados previos como posteriores a la ingestión de nutrientes conforman los determinantes de esta conducta. Por qué las personas comienzan a comer o por qué dejan de hacerlo depende de muchas variables tanto externas como internas que serán analizadas en los próximos apartados, pero para poder comprender bien todos los aspectos de esta conducta es necesario conocer las características del sistema digestivo y su funcionamiento, al menos, de una manera general. Tal y como se explicaba en el apartado anterior, el organismo necesita mantener sus funciones en un punto de equilibrio y, para ello, la ingestión de alimentos y la energía que estos le proporcionan son fundamentales. Cuando una persona siente hambre, come, y unas horas después, cuando vuelva a sentir hambre volverá a comer, por tanto, es importante conocer los procesos fisiológicos que se producen durante la ingestión de alimentos y los que tienen lugar durante la fase de ayuno.

Fase de absorción

El proceso de alimentación comienza con la ingestión de la comida a través de la boca y su llegada al estómago después de atravesar la faringe y el esófago (ver figura 5). En el estómago comienza a producirse la digestión de los alimentos que continúa en el intestino delgado, siendo esta porción del intestino el lugar desde donde se realiza principalmente la absorción de los nutrientes, que pasan al sistema sanguíneo y linfático para ser transportados allá donde sean requeridos. La digestión finaliza en el intestino grueso, desde donde se eliminan todos los compuestos que no se han utilizado y que constituyen los residuos de todo este proceso. Por tanto, una vez finalizada la digestión, los nutrientes

transformados en sus elementos más simples han pasado a disposición de las células para sus reacciones metabólicas correspondientes, y los desechos se han eliminado. Pero no todo lo que se ingiere es utilizado en el momento por las células, por este motivo, resulta necesaria la existencia de algún almacén en el que las sustancias aprovechables por el organismo puedan permanecer para que en los momentos en los que el cuerpo necesite energía pueda disponer de ellos. De forma general, la glucosa se almacena principalmente en el hígado en forma de glucógeno, los ácidos grasos en el tejido adiposo en forma de triglicéridos y las proteínas quedan libres en el torrente sanguíneo o se acumulan en el hígado (ver figura 6).

En el proceso de almacenamiento y recuperación de las sustancias que el organismo no utiliza en el momento de la digestión adquieren un protagonismo crucial dos glándulas que tienen funciones muy relacionadas entre sí: el hígado y el páncreas. Ambas participan en la secreción de sustancias que facilitan la digestión y

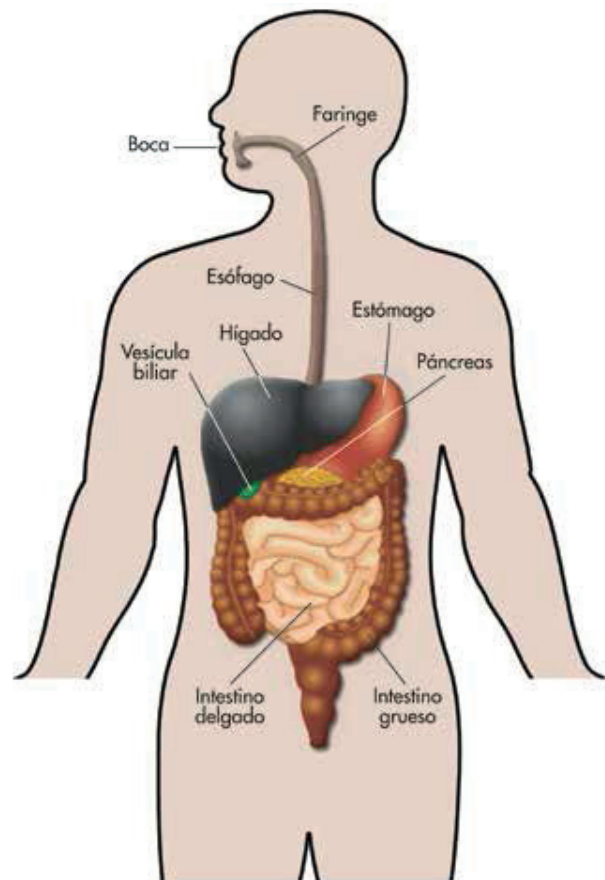


Figura 5. Representación del sistema digestivo humano.

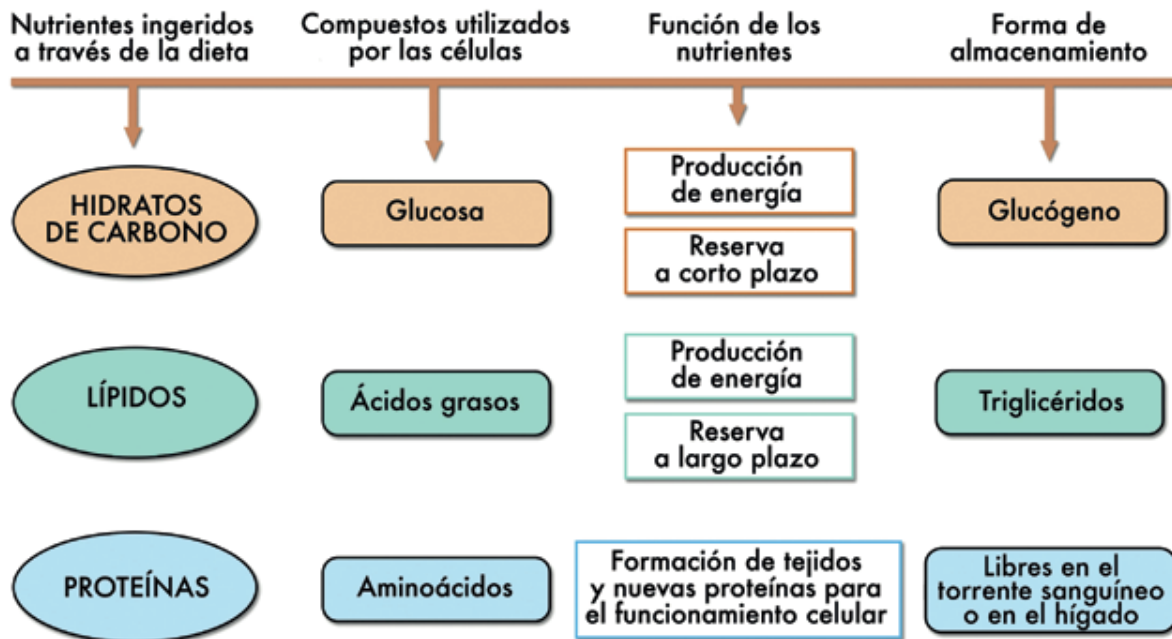


Figura 6. Transformación de los nutrientes ingeridos en la dieta para poder ser utilizados por las células, sus funciones y la forma de almacenamiento desde donde se movilizan para ser utilizados por el organismo en los momentos en los que se requiere aporte de energía y no hay alimentos disponibles.

absorción de los alimentos, pero sus funciones más relevantes, en lo que se refiere a los mecanismos que controlan la conducta de ingesta son, en el caso del hígado, su función como almacén durante la fase de ayuno y, en el caso del páncreas, la síntesis de dos hormonas, la insulina y el glucagón, que libera a la sangre en los momentos en los que es necesaria su participación.

Como se ha explicado anteriormente, la glucosa es el combustible que utilizan las células para sus reacciones y es el componente más simple en el que se transforman los hidratos de carbono. Una característica importante en relación con la glucosa es que para ser utilizada por las células del cuerpo necesita de la presencia de insulina, con una única excepción, las neuronas son capaces de utilizar la glucosa directamente sin la participación de esta hormona.

Cuando comienza la digestión de los alimentos los niveles de glucosa en sangre incrementan y este aumento en los niveles de glucosa proporciona una señal al páncreas para que comience a secretar insulina (ver figura 7).

Esta hormona tiene dos funciones principales, por una parte estimula la absorción y la utilización de la glucosa por las células y, por otra, permite la transformación de glucosa en glucógeno, compuesto que es al-

Fase de absorción: etapa de la digestión en la que se ingieren los alimentos y se llevan a cabo los procesos de transformación de los nutrientes en sus compuestos más elementales que son captados por las células para llevar a cabo sus funciones metabólicas. Al final de esta fase los nutrientes no asimilados por las células se depositan en los almacenes a corto y largo plazo.

Glucosa: principal elemento utilizado por las células para obtener energía. El organismo la puede obtener directamente desde los hidratos de carbono, o a través de distintos procesos metabólicos, de los ácidos grasos o de las proteínas.

Insulina: hormona secretada por el páncreas durante la fase de absorción. Sus funciones principales son facilitar la entrada de glucosa a todas las células del organismo, con excepción del cerebro, y permitir la transformación de glucosa en glucógeno para ser almacenado en el hígado.

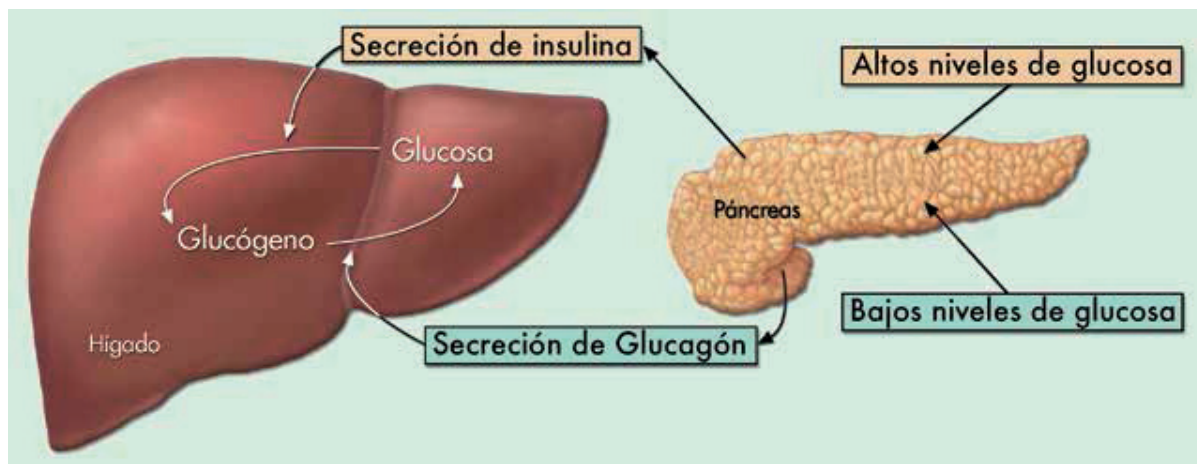


Figura 7. Proceso mediante el cual se produce el almacenamiento y la secreción de glucosa por parte del hígado y participación de las hormonas pancreáticas en dicho proceso.

macenado principalmente en el hígado y también en los músculos. Por tanto, la insulina es esencial para que las células puedan disponer de la glucosa durante la fase de absorción de los alimentos y para poder depositar la glucosa que no es utilizada durante el proceso digestivo en los almacenes apropiados. Pero la capacidad de almacenamiento en hígado y músculos es limitada, por lo que cuando estos almacenes están repletos, la glucosa sobrante se transforma en ácidos grasos que se almacenan en forma de triglicéridos en los adipocitos, células que componen el tejido adiposo, y en los músculos. Para que esta transformación y este almacenamiento se lleven a cabo también se requiere de la participación de la insulina. De esta manera, todos los nutrientes absorbidos durante la digestión se utilizan o quedan a disposición del organismo en los diferentes almacenes para futuras demandas de energía (ver figura 6).

Fase de ayuno

Cuando los niveles de insulina vuelven a sus valores normales, los procesos de almacenamiento descritos anteriormente comienzan a ralentizarse hasta detenerse, comenzando en ese momento la fase de ayuno. Conforme va pasando el tiempo y las células vuelven a necesitar aporte de glucosa, el páncreas comienza a secretar glucagón (ver figura 7), cuya acción permite, por una parte, volver a transformar el glucógeno en glucosa que se libera al torrente sanguíneo y, por otra, facilitar la transformación de los triglicéridos almacenados en los músculos a ácidos grasos para ser liberados también

a la circulación sanguínea. De esta forma, mientras no hay aporte de glucosa externo, el organismo puede reservar la glucosa que se libera del hígado para garantizar el funcionamiento del sistema nervioso central, dado que éste sí puede utilizar la glucosa en ausencia de insulina. Asimismo los ácidos grasos son empleados para la obtención de energía en otros tejidos, como los músculos, que en ausencia de glucosa pueden utilizarlos para obtener energía y garantizar su actividad.

Si el ayuno continúa y sigue sin llegar aporte externo de nutrientes, para mantener los niveles de energía necesarios para satisfacer las demandas de las actividades corporales diarias, las células utilizan como combustible principal los ácidos grasos obtenidos de la degradación de los triglicéridos que se habían almacenado en los adipocitos. Éste es un mecanismo de protección muy ventajoso, ya que le permite al organismo reservar la poca glucosa que puede obtener de otras reacciones para el adecuado funcionamiento del cerebro en situaciones de ayuno prolongado.

Fase de ayuno: etapa del metabolismo energético durante la cual no se ingieren alimentos. Durante esta fase se produce la liberación de glucosa y de ácidos grasos desde los almacenes a corto y largo plazo, respectivamente, para responder a las demandas energéticas del organismo y, sobre todo, del cerebro.

Glucagón: hormona secretada por el páncreas durante la fase de ayuno y cuya acción permite la transformación de glucógeno a glucosa.

RESUMEN INTERMEDIO. Metabolismo energético

Uno de los principales factores de los que depende la supervivencia de los organismos es la alimentación. Comer de forma adecuada en cantidad y calidad determinará que los individuos puedan realizar sus funciones fisiológicas de forma óptima, y para ello es necesario que el medio interno se encuentre dentro de unos límites aceptables. La homeostasis es el concepto que representa el equilibrio interno en el que se encuentra el organismo y es lo que permite que los procesos fisiológicos puedan ser llevados a cabo de forma idónea. La conducta de ingesta es una conducta motivada que de forma general funciona como un sistema de retroalimentación. Cuando el cuerpo necesita aporte de energía se ponen en marcha los procesos que desencadenarán la conducta de ingesta y, al contrario, cuando los almacenes de energía están repletos los individuos dejan de comer. La comida que se ingiere se metaboliza para obtener nutrientes más sencillos, carbohidratos, lípidos, aminoácidos, minerales y vitaminas, que el organismo puede asimilar. De ellos, la glucosa constituye el nutriente más importante para el funcionamiento de las células.

En el proceso de digestión se pueden distinguir dos fases: la fase de absorción y la fase de ayuno. Durante la fase de absorción, que corresponde al momento en el cual se están ingiriendo los alimentos y se están absorbiendo para su utilización por las células, la hormona insulina, secretada por el páncreas, tiene una función relevante. Por una parte, permite que la glucosa penetre en el interior de las células y, por otra, hace posible que la glucosa sobrante se almacene en el hígado en forma de glucógeno.

El tejido adiposo constituye otro almacén fundamental, ya que en él se depositan los lípidos en forma de triglicéridos. Por otra parte, durante la fase de ayuno la glucosa almacenada se libera de nuevo al torrente sanguíneo para ser puesta a disposición del cerebro, que necesita un aporte constante de glucosa y tiene la ventaja de no necesitar la presencia de insulina para que sus células puedan disponer de ella. Para que la transformación de glucógeno a glucosa en el hígado pueda llevarse a cabo es necesaria la participación de otra hormona secretada por el páncreas, el glucagón, que hace posible esta transformación. El resto de células del organismo pueden utilizar durante esta fase los ácidos grasos y los aminoácidos para llevar a cabo sus funciones. Si el ayuno se alarga, la glucosa podría ser obtenida también a partir de los ácidos grasos, lo que aseguraría que el cerebro pueda acceder en todo momento a la glucosa que necesita.

4. CONTROL NEUROENDOCRINO DE LA CONDUCTA DE INGESTA

De forma general la ingesta se produce cuando un conjunto de señales procedentes de fuera del organismo, dependiendo del entorno social, disponibilidad de alimentos, etc., junto con las emitidas desde el interior del cuerpo, sobre todo del sistema gastrointestinal y de los almacenes a corto y largo plazo de los nutrientes, llegan a los circuitos cerebrales que controlan la ingesta indicando que el balance energético no es el adecuado y es necesaria la obtención de energía a través de la dieta. La activación de estos circuitos desencadena la respuesta adecuada para que el organismo comience a ingerir alimentos. Conforme va avanzando la ingesta, señales procedentes del entorno, y sobre todo del sistema digestivo y del tejido adiposo, comienzan a indicar al cerebro que la cantidad de comida ingerida podría ser suficiente para restaurar el balance energético y, que por lo tanto, la ingesta debe cesar. El circuito correspondiente desencadena entonces los mecanismos necesarios para emitir una respuesta con el objetivo de finalizar la ingesta. Este procedimiento así explicado resulta sencillo de comprender, sin embargo, cualquier persona, teniendo en cuenta la experiencia de sus propias pautas alimenticias podría no estar de acuerdo con esta afirmación, ya que por la variedad en la calidad y cantidad de las comidas que se realizan a diario es difícil concluir que el organismo realice un ajuste preciso de la cantidad de energía gastada y de la que hay que reponer en cada momento concreto. Sin embargo, a pesar de las fluctuaciones de la dieta y de la demanda de energía que supone la actividad diaria, la regulación del balance energético se lleva a cabo de forma más o menos constante a largo plazo.

A pesar de que la conducta de ingesta y su control por los circuitos cerebrales puede ser descrita de forma general de una manera asequible, como se ha hecho en el párrafo anterior, la explicación en detalle de los mecanismos que subyacen a esta regulación ya no es tan sencilla. Son muchos los agentes que participan en el control del balance energético del organismo y muchos los procesos mediante los cuales todos ellos interactúan y, aunque todavía quedan algunos mecanismos por explicar, gracias al gran número de investigaciones que se han llevado a cabo en los últimos años sobre la regulación de la conducta de alimentación, algunos de ellos ya han sido aclarados y se ha avanzado considerablemente en su conocimiento como se verá a continuación.

4.1. Señales periféricas que determinan el comienzo de la ingesta

Entendiendo por periféricas todas las señales que acontecen fuera del sistema nervioso central y que son determinantes para que el cerebro reciba información tanto del medio ambiente externo como del estado interno del cuerpo, a continuación se consideran, dentro de estos, los factores más relevantes que intervienen en el desencadenamiento del inicio de la ingesta (ver figura 8).

4.1.1. Factores ambientales y sociales

¿Por qué se comienza a comer? La primera respuesta que viene a la mente es «porque se tiene hambre» pero, ¿es esto cierto en todas las circunstancias?, ¿qué significa «tener hambre» y cuáles son las señales que lo indican? Además, la cantidad y calidad de la ingesta varía según muchas circunstancias: si la comida parece más o menos apetitosa, la carga de trabajo que se tenga, si se come solo o en compañía, el entorno social, etc. Normalmente cuando las personas se sientan a la mesa tienen sensación de hambre, pero esto no ocurre en todas las ocasiones, y cuando se tiene hambre, no siempre se siente con la misma intensidad.

Aunque, como veremos posteriormente, las señales que el cerebro recibe sobre el estado del metabolismo

energético del organismo son un determinante crucial para que la comida se inicie o cese, salvo en ocasiones en las que existe un déficit energético considerable, en el inicio de la ingesta influyen también factores ambientales y sociales diversos, entre los que se incluyen la hora del día, la cantidad de alimento ingerido en la comida anterior y el recuerdo de comidas placenteras en las que se han degustado alimentos similares a los que se van a ingerir (Strubbe y Woods, 2004).

Así pues, los ritmos circadianos, el aprendizaje de los efectos de comidas anteriores y el valor hedónico que ese recuerdo nos genera tienen una función importante en el control del inicio y cese de la ingesta. En relación con los ritmos circadianos, hay que considerar que la disponibilidad de alimentos va a determinar la implicación de estos ritmos en el inicio de las comidas y las diferentes especies han adaptado sus periodos de ingesta y la duración de las mismas a circunstancias críticas del ambiente. Por ejemplo, la presencia de depredadores ha dado como resultado que algunos animales adapten los periodos de alimento a los momentos de menor presencia de estos. En otros casos, el clima determina la disponibilidad de alimentos, lo que provoca que algunas especies hibernen o emigren y eso establece sus pautas alimenticias. Por otra parte, hay momentos concretos en las diferentes estaciones del año que provocan un incremento en la demanda de alimentos, como ocurre en época de reproducción en

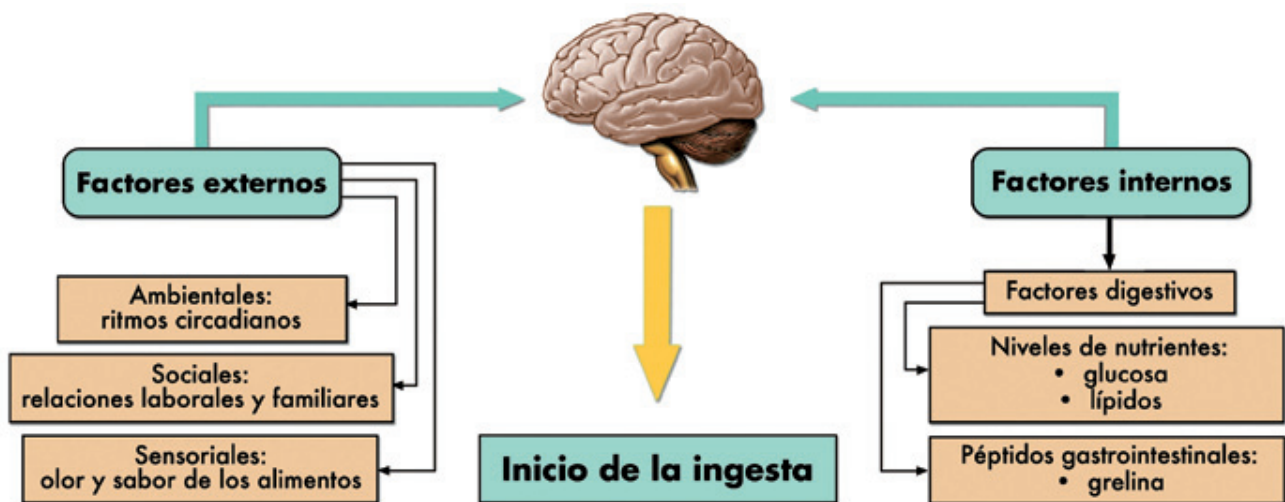


Figura 8. Conjunto de señales periféricas que determinan el inicio de la ingesta. Factores ambientales, sociales así como el olor y el sabor de la comida actúan desde el exterior para comunicar al cerebro que la ingesta debe comenzar. Asimismo, factores internos procedentes del aparato digestivo llevan información al cerebro para indicarle que debe poner en marcha los mecanismos necesarios para que el organismo incorpore nuevos nutrientes a través de la dieta.

las hembras. En el caso de las personas que viven en países desarrollados, sus pautas de alimentación no suelen depender de la disponibilidad de alimentos, puesto que la presencia de comida es permanente, sin embargo, no siempre se comienza a comer porque se tenga hambre. Lo que suele suceder es que las personas se sientan a la mesa tres veces al día, a la hora de desayunar, comer y cenar, y comienzan a ingerir alimentos. Por tanto, también los ritmos circadianos tienen en este caso un papel relevante a la hora de determinar el comienzo de la ingesta.

En relación con los ritmos de las comidas lo largo del día se han realizado muchos estudios en ratas en ambiente de laboratorio. Las ratas son animales nocturnos, lo que quiere decir que desarrollan la mayor parte de su actividad durante la noche. En experimentos realizados en la década de los 80 comprobaron que cuando las ratas tienen disponibilidad total de alimentos y están sometidas a ciclos de luz/oscuridad de 12 horas, siguen unas pautas de alimentación más o menos constantes, consumiendo los alimentos durante la noche y sobre todo al inicio y finalización del periodo de oscuridad, con una media de 10 comidas en total (LeMagnen y Devos, 1980; Kersten et al, 1980; Spiteri, 1982; Strubbe et al., 1986). Por otra parte, los resultados de un experimento realizado por Collier et al., en 1972 ponen de manifiesto que las ratas son capaces de adaptar la cantidad de ingesta total a las demandas del ambiente. En este estudio, demostraron que cuando el acceso a la comida no es fácil las ratas se adaptan a estas circunstancias consumiendo más cantidad de alimentos en las pocas ocasiones que tienen acceso a ellos. Por tanto, ambos patrones de conducta parecen ser el resultado de un ajuste de los ritmos y del metabolismo a la disponibilidad de los recursos energéticos del entorno en el que los animales desarrollan su actividad (Strubbe y Woods, 2004; Rowland, 2012). El control de estos ritmos parece estar determinado por las conexiones que desde el núcleo supraquiasmático, principal controlador de los ritmos circadianos en el cerebro (ver tema del sueño), alcanzan estructuras hipotalámicas que controlan la ingesta, entre las que se encuentran los núcleos paraventricular (PVH), ventromedial (VMH) y lateral del hipotálamo (LH), como se explicará en un apartado posterior (para revisión ver Strubbe y Woods, 2004).

Además de los ritmos habituales que las personas siguen en sus pautas alimenticias, los determinantes sociales suponen en muchas ocasiones indicadores importantes del inicio de la ingesta y de la cantidad de

alimentos que se consumen. Se podría decir que los alimentos median las relaciones sociales entre las personas. Ofrecer comida al visitante es un signo de hospitalidad, los amigos se reúnen generalmente en torno a una mesa de comida y ya sea por motivos laborales o familiares es habitual que cualquier evento de conmemoración o celebración vaya acompañado de comida, lo que suele tener como consecuencia una alteración de los ritmos normales de alimentación, en muchos casos, y el incremento de las cantidades que se ingieren, en la mayoría de ellos.

4.1.2. Factores sensoriales: El olor y el sabor de los alimentos

No cabe duda, de que las propiedades sensoriales de la comida tales como el olor, el gusto o su aspecto influyen notablemente en lo que los individuos comen y en la cantidad de alimento que ingieren. Todas estas características son las que determinan principalmente que un alimento se considere agradable o no, así como el grado en el que un determinado alimento resulta apetitoso. La palatabilidad es el término utilizado para describir el valor hedónico o placentero que proporciona un alimento cuando se ingiere y la percepción de ese valor hedónico varía en función del momento en el que se realice su valoración. Durante las décadas de los ochenta y noventa se desarrollaron numerosos experimentos sobre cómo influyen las características de una comida en los receptores sensoriales, qué efecto tienen sobre la cantidad de comida que se ingiere o cómo afecta a la decisión de finalizar la comida, y de una gran cantidad de estos estudios han realizado una completa revisión Sorensen y sus colaboradores en el año 2003. Estos autores concluyen que la mayoría de los estudios realizados durante estas dos décadas pusieron de manifiesto que los sujetos comían más cantidad de aquellos alimentos que les resultaban más agradables, por lo que los datos obtenidos en estos experimentos podrían ser utilizados como guía de cuáles resultan más apetitosos para la población en general. Sin embargo, los autores señalan que los resultados pueden no resultar eficaces a la hora de predecir cómo influirá un determinado alimento en la ingesta de un individuo concreto, ya que lo que realmente determina la cantidad de alimentos que se comerán es la percepción subjetiva que cada persona tiene de dicho alimento.

Los resultados que se acaban de exponer no sólo se han demostrado en situaciones de laboratorio, sino

que, además, cuando se ha evaluado el efecto de la palatabilidad de una comida en el contexto natural de los sujetos que participaban en estos estudios los resultados fueron similares (De Castro *et al.*, 2000; Sorensen *et al.*, 2003).

Un efecto que se ha comprobado en relación con la cantidad de comida que se ingiere y que ha sido objeto de numerosos estudios es que la palatabilidad de un alimento o de una comida disminuye después de haberla ingerido. A este fenómeno se le ha denominado **saciedad sensorial específica** (SSE). Los experimentos para comprobar cómo se percibe la palatabilidad de un alimento mientras se ingiere y después de haber sido ingerido, suelen consistir en dar al sujeto a probar varios alimentos para que emita un juicio sobre lo agradable que le resulta cada uno. Posteriormente se vuelve a comprobar la palatabilidad de los mismos alimentos en momentos diferentes. Los resultados muestran que la palatabilidad de los alimentos sometidos a estudio disminuye inmediatamente después de haberlos ingerido, lo que parece demostrar que este efecto es debido más bien a la estimulación sensorial que acompaña a la digestión y no al proceso de digestión propiamente dicho. Por otra parte, algunos estudios han comprobado que este efecto de la disminución de la palatabilidad podría durar, en condiciones normales, aproximadamente una hora (Hetherington *et al.*, 1989; Hetherington, 1996).

Saciedad sensorial específica: fenómeno por el cual disminuye la palatabilidad de un alimento tras haber sido ingerido en cantidades considerables.

En cuanto a qué características de los alimentos influyen en esta disminución de la ingesta debida a la saciedad sensorial específica, se han estudiado varios factores tales como su composición de sal o azúcar y su aspecto visual, tanto en color como en forma. Los resultados de estos trabajos parecen sugerir que todos ellos influyen en la aparición del fenómeno. Sin embargo, los resultados sobre la participación de diferentes macronutrientes o del contenido energético de los alimentos en la SSE no siempre han sido concluyentes, por lo que parece que el olor, el gusto, la textura y la apariencia de los alimentos serían los factores principales para la aparición de este fenómeno.

En conclusión, la percepción sensorial de los alimentos es un factor importante que influye no solo en

el inicio y cese de la ingesta, sino también en la cantidad y calidad de lo que se ingiere. La estimulación que llega a través de los sentidos es una de las señales con las que el cerebro cuenta para elaborar una respuesta concreta relacionada con el hambre y la saciedad.

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

Además de los factores ambientales y los elementos de sabor y olor de la comida, desde el interior del organismo y concretamente desde el sistema digestivo, también se envían al cerebro señales de que las reservas de nutrientes a corto y/o largo plazo se están acabando y se debería comenzar a comer.

Como se ha visto, en el proceso digestivo participan varios compuestos procedentes de la transformación de los nutrientes que se ingieren y son muchas las moléculas que participan en los procesos anabólicos y catabólicos que tienen lugar en el organismo para producir energía y regular la homeostasis. Sin embargo, al ser la **glucosa** el elemento básico utilizado por todas las células para su mantenimiento, ha sido este compuesto el que se ha propuesto como la principal señal que el cerebro recibiría sobre la situación en la que se encuentra el balance energético del organismo. La idea general que guió las primeras investigaciones que trataban de comprobar esta hipótesis era la siguiente: si lo que las células necesitan para funcionar es la glucosa y la regulación de sus niveles es fundamental para el mantenimiento de la homeostasis, un incremento o descenso en sus niveles podrían ser la principal señal para que el cerebro desencadene los mecanismos correspondientes al cese o al inicio de la ingesta respectivamente. Esto es básicamente lo que sugería la teoría glucostática propuesta por Mayer (1953), en la que se planteaba la existencia de glucorreceptores en determinadas células del hipotálamo que podrían ser sensibles a las variaciones en los niveles de glucosa y que serían las responsables de desencadenar los mecanismos de ajuste necesarios para recuperar la homeostasis y promover la regulación de la ingesta. Trabajos posteriores de Oomura y Anand en 1964 realizados en gatos y ratas mediante técnicas de registro unicelulares, en los que se registraba la actividad celular tras la inyección de glucosa, demostraron la existencia de este tipo de neuronas sensibles a la glucosa en el hipotálamo (Levin *et al.*, 2004).

Resultados de experimentos posteriores revelaron que la relación entre los niveles de glucosa y el inicio de

la ingesta no eran tan directos como Meyer proponía, ya que la teoría glucostática sólo se cumplía cuando los niveles de glucosa disminuían o se incrementaban drásticamente, pero no se observaban cambios significativos cuando las variaciones en los niveles de glucosa eran comparables a los que se producen antes de la ingesta diaria (Woods, 2013).

Teoría glucostática: fue propuesta por Meyer en 1953, establecía que los niveles de glucosa del organismo constituyen la señal para que el cerebro desencadene el inicio o el cese de la comida.
Glucorreceptores: células situadas en el hipotálamo capaces de detectar cambios en los niveles de glucosa y por tanto de desencadenar la señal del inicio o del cese de la ingesta.

A pesar de que la trascendencia que la teoría glucostática proponía para la glucosa en el inicio de las comidas perdió relevancia durante algún tiempo por los resultados obtenidos en algunos estudios, no se ha descartado su participación en este proceso y, de hecho, trabajos recientes parecen confirmar que si bien no es el único factor que desencadena la ingesta, sí tiene una función significativa en la regulación del inicio de esta conducta. Levine y Epstein (2004) han demostrado que varias regiones cerebrales implicadas en el control de la ingesta son sensibles a los cambios en los niveles de glucosa. En la actualidad está ampliamente demostrada la existencia de neuronas glucosensibles en el cerebro, siendo las más relevantes para el control del metabolismo energético las ubicadas en los núcleos hipotalámicos arcuato (ARC), ventromedial (VMH) y lateral (HL) y, en el tronco del cerebro, en el núcleo del tracto solitario (NTS). Se ha distinguido en estas estructuras la existencia de dos tipos de neuronas glucosensibles, las que incrementan su actividad cuando los niveles de glucosa son altos (GE) y las que incrementan su actividad cuando los niveles de glucosa son bajos (GI), siendo las mejor caracterizadas las que se encuentran en el hipotálamo ventromedial, en el que se han descrito entre el 14-19% neuronas GE y entre el 3-14% neuronas GI. La proximidad de todas estas estructuras a los ventrículos cerebrales, en los que la barrera hematoencefálica es más permeable a las sustancias que llegan a través de la sangre, las sitúa en una ubicación privilegiada para responder a los niveles de glucosa que llegan al cerebro. De hecho, estos autores explican que la localización anatómica, más o menos próxima a los ventrículos cerebrales les hace estar expuestas a diferentes patrones temporales y cuantitativos de los cam-

bios en los niveles de glucosa extracelular, dando como resultado diferencias en los rangos de amplitud de los niveles de glucosa a los cuales responden las células hipotalámicas. Los niveles de glucosa extracelular se equilibran con más facilidad por el aporte sanguíneo que los niveles de glucosa en el líquido cefalorraquídeo o en núcleos cerebrales concretos (ver figura 9) (McNay, 1999; Peruzzo et al, 2000; Song et al., 2001; Levin, 2002; Routh, 2002; Levin et al., 2004; Wang et al., 2004).

En la actualidad se considera que la glucosa actúa en el cerebro sobre las células situadas en los núcleos hipotalámicos como una señal indicativa de la situación metabólica del organismo. Aunque el mecanismo

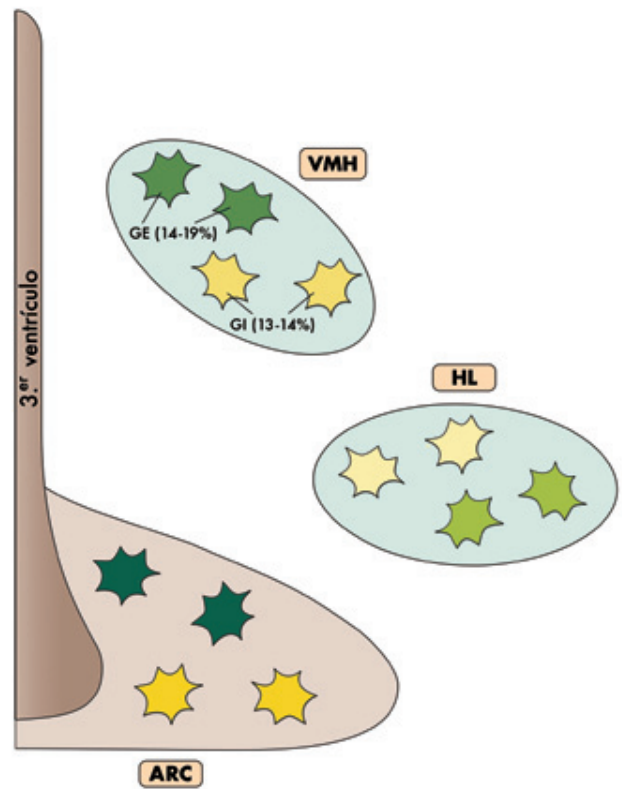


Figura 9. Localización de los glucorreceptores en el hipotálamo. La situación de células sensibles a los niveles de glucosa en el núcleo arcuato le permiten recibir información directa tanto del líquido cefalorraquídeo, que circula por el interior del tercer ventrículo, como desde los capilares presentes en la eminencia media. Esta información es enviada al núcleo ventromedial para ser procesada junto con el resto de señales que llegan desde otras procedencias. La mayor intensidad del color refleja la mayor sensibilidad de las neuronas hacia la glucosa, la cual depende de la mayor o menor proximidad a los ventrículos cerebrales.

preciso por el cual estas señales se transforman en la respuesta de ingesta no son del todo bien conocidas y están siendo en la actualidad objeto de muchas investigaciones, sí se ha confirmado una función muy relevante de la glucosa en los momentos en los que se producen descensos importantes en sus niveles, ya que cuando una falta de glucosa severa pone en riesgo el desarrollo normal de las funciones cerebrales, parece ser que es el propio descenso de glucosa el que actúa como señal para poner en marcha los mecanismos compensatorios necesarios para restablecer sus niveles y garantizar el funcionamiento cerebral (Levin *et al.*, 2004).

Además de la glucosa, los nutrientes que han sido objeto de estudio como posibles candidatos a determinar cuándo se debe comenzar o finalizar la ingesta han sido los **lípidos**. Estos compuestos son los que proporcionan una mayor cantidad de energía por unidad de masa a las células y, por tanto, cabe pensar que una mayor o menor acumulación de triglicéridos en los almacenes a largo plazo podría estar regulando el inicio o el cese de la ingesta. Aunque no se les ha dado un papel tan relevante como a la glucosa en este contexto, estudios recientes han demostrado que existen células capaces de detectar cambios en la cantidad de energía disponible en el organismo y de promover la respuesta oportuna para regular el balance energético. Uno de estos trabajos ha puesto de manifiesto que la inyección sistémica o intracerebroventricular de C75, un inhibidor de la enzima ácido graso sintasa (FAS por su nombre en inglés) que promueve la acumulación de grasa, tenía como efecto la disminución de la ingesta y la pérdida de peso en los animales al actuar sobre poblaciones neuronales específicas (Loftus *et al.*, 2000, Wortman *et al.*, 2003, Sandoval *et al.*, 2008).

Aunque no hay muchos estudios que investiguen la posible función de las **proteínas** y sus componentes, los aminoácidos, en el control del inicio o finalización de las comidas, trabajos recientes han sugerido una posible función de alguno de ellos en la regulación de la ingesta. En el caso de la leucina, por ejemplo, se ha demostrado que la administración intracerebroventricular (icv) de este aminoácido da como resultado la inhibición de la ingesta y la disminución del peso corporal en ratas. Sin embargo, la administración por la misma vía de otro aminoácido, la valina, no producía efectos significativos en estos parámetros (Cota *et al.*, 2006). Estos trabajos sugieren la participación de algunos aminoácidos en el control de la ingesta.

Por tanto, la conclusión de las investigaciones que han tratado de esclarecer qué papel podrían estar ejerciendo componentes más esenciales de los nutrientes en el control de la conducta de la alimentación es que, aunque no se ha demostrado que sea determinante, la glucosa en mayor proporción, pero también los lípidos y algunos aminoácidos podrían tener alguna función en diferentes aspectos de la señalización del estado metabólico y energético del organismo y podrían participar en los mecanismos que desencadenan el inicio de la ingesta.

4.1.4. Factores digestivos II: péptidos gastrointestinales

Como ya se ha comentado, la alimentación es fundamental para el desarrollo y la supervivencia de los individuos, por lo que cabe pensar que una conducta de tal relevancia para el mantenimiento del organismo no debería depender de un único mecanismo para su activación. Por el contrario, en el inicio de la conducta de ingesta son muchos los procesos que están implicados y, además, como se verá en los próximos apartados, en muchas ocasiones estos procesos son redundantes, lo que garantiza que si alguna de las vías de comunicación falla, siempre existirá la posibilidad de que alguna red neural sustituya o refuerce el control del inicio de la ingesta.

Cuando comenzaron a aparecer en diferentes estudios científicos resultados que no respaldaban en su totalidad la teoría glucostática propuesta por Meyer, se empezó a pensar que si los nutrientes no eran por sí mismos capaces de controlar el comienzo o el cese de la ingesta, el organismo tendría que valerse de otras sustancias que llevaran dichas señales al cerebro, es decir, compuestos capaces de transmitir señales apropiadas para comenzar a comer (sustancias orexígenas) cuando la demanda de energía fuera superior a las reservas a corto y largo plazo almacenadas por el organismo, o para finalizar la ingesta (sustancias anorexígenas) cuando la demanda energética estuviera satisfecha.

Sustancias orexígenas: actúan en los circuitos cerebrales que regulan la ingesta y tienen como función estimular el inicio de la alimentación.

Sustancias anorexígenas: su función es inhibir la ingesta a través de su actuación en los circuitos cerebrales implicados en el control de la saciedad.

Grelina: péptido orexígeno secretado por el estómago y el intestino que actúa en diferentes núcleos hipotalámicos y en el núcleo del tracto solitario produciendo un incremento de la ingesta.

En la actualidad se conocen más de 20 hormonas peptídicas diferentes capaces de regular la alimentación. La mayoría de estas hormonas son capaces de responder a la presencia o ausencia de nutrientes en el sistema digestivo, principalmente en el estómago y el intestino, sugiriéndose que, en parte, el balance en los niveles circulantes de estos péptidos podrían regular las sensaciones de hambre y saciedad. En este sentido, experimentos en los que se comprobó que la presencia o ausencia de comida en el tracto gastrointestinal tenía como consecuencia variaciones en el tamaño de la ingesta o en su duración, reforzaron estas ideas iniciales (Murphy y Bloom, 2006; Badman y Flier, 2005).

La grelina es el péptido más estudiado en relación con el inicio de la ingesta. Se identificó por primera vez su presencia en el organismo al final de la década de los noventa (Kojima *et al.*, 1999). Esta hormona peptídica es liberada principalmente por el estómago, aunque también es secretada en el páncreas y en el cerebro, concretamente en el hipotálamo, en ratas. Cuando se identificó se la relacionó únicamente con la liberación de la hormona de crecimiento (es por eso que en inglés se denomina *ghrelin*, correspondiendo las dos primeras

letras al término *growth hormone*), sin embargo, poco tiempo después se comprobó que, además de estar implicada en la regulación de la hormona mencionada, este péptido tenía un potente efecto en el desencadenamiento del inicio de la ingesta (Asakawa *et al.*, 2001; Wren *et al.*, 2000).

Como se puede apreciar en la figura 10, tanto la inyección intraperitoneal (ip) como la inyección icv de grelina en ratas alimentadas producía un incremento en la cantidad de comida ingerida por los animales en comparación con los que se les inyectó suero salino y, además, también se pudo comprobar que este efecto era dependiente de la dosis. Basándose en el hecho de que la administración ip mantenía el efecto orexígeno solamente durante una hora tras la inyección, mientras que la administración icv demostró tener efecto durante las siguientes 24 horas, los autores del estudio sugirieron que posiblemente la grelina ejerciera una acción directa en el cerebro. En efecto, trabajos posteriores demostraron que inyecciones icv de grelina activaban distintos núcleos hipotalámicos entre los que se incluían los núcleos arcuato, paraventricular, dorsomedial y lateral, así como el núcleo del tracto solitario en el

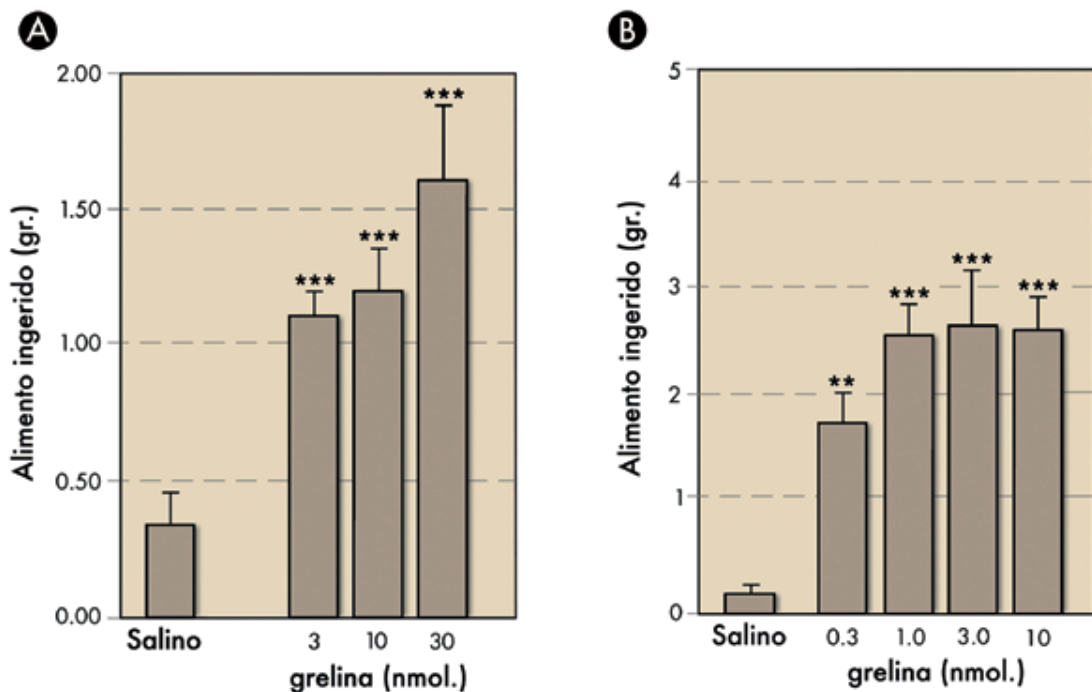


Figura 10. Efectos de la administración intraperitoneal (A) e intracerebroventricular (B) de distintas dosis de grelina en la ingesta de ratas previamente alimentadas. Los asteriscos indican diferencias significativas con respecto al grupo al que se le inyectó suero salino, **p<0,01; ***p≤0,001.

tronco del encéfalo (Lawrence, 2002). Finalmente, para completar el mecanismo utilizado por la grelina para activar la alimentación, otros autores estudiaron la vía a través de la cual la grelina enviaba la señal del inicio de la ingesta al tronco del encéfalo. Pudieron comprobar que dichas señales se transmitían a través del nervio vago, ya que si se bloqueaban las fibras aferentes de este nervio, principal vía de conexión entre el sistema gastrointestinal y el tronco del encéfalo, se abolía también el efecto estimulante de la grelina sobre la ingesta. Por este motivo se considera que esta es la principal vía a través de la cual la grelina ejerce su función aunque, como se verá en los siguientes apartados, también puede tener algún tipo de acción directa sobre el ARC, si bien esta última vía puede ser considerada como secundaria (Date *et al.*, 2002; Sobrino Crespo, 2014).

4.2. Señales periféricas que determinan la finalización de la ingesta

Como se ha visto en los apartados anteriores, los estímulos que inducen a las personas a comer provienen tanto del interior como del exterior del organismo, sin embargo, el cese de la ingesta viene determinado

mayoritariamente por factores internos y, concretamente, por señales procedentes del sistema gastrointestinal y del tejido adiposo, que se valen de diferentes hormonas peptídicas para comunicar al cerebro que la ingesta debe cesar. Entre los péptidos que envían información al cerebro sobre el cese de la ingesta, los más estudiados han sido la colecistoquinina (CCK), la insulina y la leptina (ver figura 11).

En la década de los años 70 del siglo pasado se comenzó a estudiar la posibilidad de que desde el tracto gastrointestinal se secretaran sustancias capaces de enviar señales al cerebro para regular el cese de la ingesta. Si bien los primeros experimentos en este ámbito sugerían que las señales enviadas desde el estómago eran suficientes para detener la alimentación (Deutsch, *et al.*, 1978), trabajos posteriores llevados a cabo por Seeley y sus colaboradores (1995) pusieron de manifiesto que además de las señales enviadas por el estómago, las enviadas por el intestino podrían contribuir al cese de la ingesta. El resultado de estos estudios permitió a sus autores sugerir un modelo de mecanismo en el que las señales procedentes de ambos órganos, estómago e intestino, se sumaban para producir la finalización de las comidas (Seeley *et al.*, 1995).

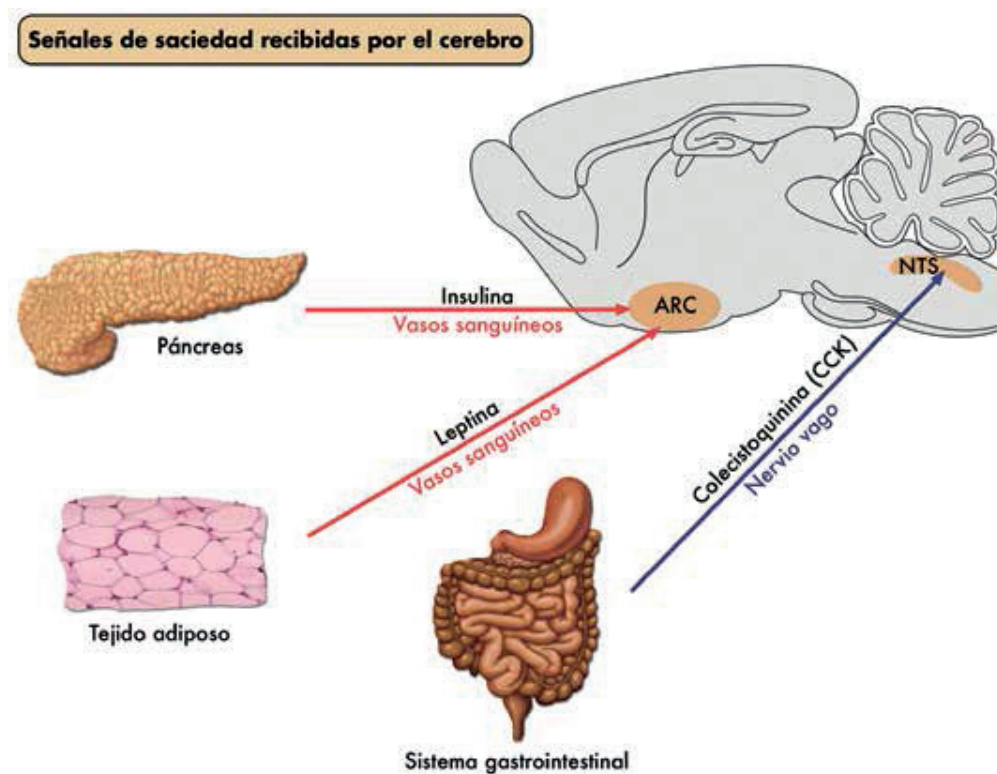


Figura 11. Señales periféricas enviadas al cerebro por el páncreas (insulina), tejido adiposo (leptina) e intestino delgado (CCK) para indicar el cese de la ingesta.

Gibbs y sus colaboradores describieron en 1973 el potencial efecto de saciedad de la CCK, siendo éste el primer péptido para el que se demostraba una función sobre el cese de la ingesta en ratas. Los mismos efectos han sido descritos en investigaciones posteriores en la mayoría de mamíferos incluidos el mono *Reshus* y los seres humanos. Esta hormona es secretada por el intestino delgado a la circulación y actúa sobre los receptores de las terminales periféricas del nervio vago, que a su vez transmite la información al NTS en el tronco del encéfalo. La liberación de CCK es estimulada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal y responde especialmente al contenido lipídico y proteico de los nutrientes ingeridos, afectando sobre todo a la cantidad y la duración de las comidas pero no a su frecuencia. Si bien el principal efecto de la liberación de CCK se deja sentir en las comidas individuales, investigaciones recientes parecen indicar que las interacciones de este péptido con otros también implicados en el balance energético podrían tener una función significativa en la regulación de la ingesta a lo largo de varias comidas (Gibbs *et al.*, 1973; Moran, 2000; Badman y Flier, 2005; Murphy y Bloom, 2006; Coll *et al.*, 2007; Morton *et al.*, 2014).

Colecistoquinina: péptido anorexígeno que actúa en el núcleo del tracto solitario para regular la ingesta y producir un efecto de saciedad.

Leptina: hormona secretada por los adipocitos que actúa sobre los núcleos hipotalámicos que regulan la ingesta produciendo su cese.

En el año 1953 G. C. Kennedy, de la Universidad de Cambridge, proponía que las variaciones en el consumo de alimentos y en su demanda podrían ser explicadas por la diferencia en la concentración de ciertos metabolitos en la circulación sanguínea y sugería que estos cambios podrían ser susceptibles de ser detectados por el cerebro y, en concreto, por el hipotálamo. Además, era también un hecho comprobable que la cantidad de grasa de los depósitos corporales podía influir en los niveles de metabolitos en la sangre. Aunque en este mismo trabajo reconocía que estas señales estarían probablemente en coordinación con las que también pudiera emitir la glucosa, como proponía Meyer, a partir de estos estudios se consideró la posibilidad de que algún tipo de sustancia pudiera enviar al cerebro señales sobre los niveles de grasa del organismo, por lo que también podría participar en la regulación de la ingesta y del me-

tabolismo energético. Trabajos realizados al comienzo de la década de los noventa del siglo pasado revelaron que un elemento ya conocido desde hacía bastante tiempo, la insulina, y otro recién descubierto, la leptina, podrían tener la función especulada por Kennedy de señalar los niveles de grasa corporales al cerebro (Kennedy, 1953; Baskin *et al.*, 1999; Obici *et al.*, 2002).

Tanto la insulina como la leptina cumplen con los tres requisitos que debe cumplir una sustancia para ser considerada una señal de la adiposidad del organismo: 1) debe circular en proporción a la cantidad total de grasa almacenada; 2) debe participar en la regulación de la ingesta de alimentos y en el metabolismo energético, interactuando directamente en regiones concretas del cerebro que tengan receptores específicos para esta proteína, para lo cual deberá tener capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica; 3) los cambios que se produzcan en esta sustancia ya sea en sus niveles o en su actividad deben tener como consecuencia cambios en el metabolismo y en la ingesta de alimentos, lo que inevitablemente afectaría al balance energético (Seeley y Woods, 2003). A pesar de que ambas sustancias cumplen los criterios para ser señales de la adiposidad corporal, difieren de manera notable en su mecanismo sobre el control de la ingesta.

Los primeros trabajos que sugieren de forma directa que la insulina podría regular el cese de las comidas son los realizados por Woods y sus colaboradores en una especie de monos. Estudios posteriores han ratificado estos mismos resultados también en ratas. Los resultados de todos estos estudios demostraron que tanto la infusión icv como intravenosa de insulina reducía la ingesta de alimento de los animales (Woods *et al.*, 1974; 1979; Chavez *et al.*, 1995). Por otra parte, la insulina atraviesa la barrera hematoencefálica llevando información al núcleo arcuato del hipotálamo (estructura implicada como se verá más adelante en la regulación de la ingesta) sobre los cambios que se producen en el flujo local de energía que acontecen en el páncreas, flujo que a su vez es influido por la cantidad de grasa almacenada en los depósitos grasos del cuerpo (Woods *et al.*, 1996; Seeley y Woods, 2003). A pesar de que existen datos concluyentes que sugieren que la insulina actúa como señal del cese de la ingesta, resultados obtenidos en algunos casos de obesidad permiten concluir que la acción de esta hormona podría no ser tan crucial como la de la leptina, ya que los sujetos que presentan obesidad debida a una deficiencia de leptina siguen presentando hiperfagia a pesar de que los niveles de insulina son ele-

vados y, además, también se ha comprobado que la obesidad no se induce cuando hay deficiencia de insulina. Por tanto, aunque se ha demostrado para la insulina una función en la señalización del cese de la ingesta, probablemente su acción no sea tan directa y determinante como la de la leptina (Schwartz, 2000).

En el año 1994 Zhang y sus colaboradores clonaron y secuenciaron en ratones el gen *ob*. Pudieron comprobar que la mutación de este gen provocaba obesidad y diabetes tipo II, lo que parecía guardar gran similitud con la obesidad mórbida que aparece en humanos (ver Figura 12).

Cabía pensar que si la mutación del gen *ob* producía obesidad, la proteína codificada por este gen debería tener una función importante en la regulación de la adiposidad. Poco después de la secuenciación del gen *ob* Halaas y sus colaboradores lograron identificar esta proteína en ratones y en humanos y la denominaron leptina, término que procede del griego *leptos*, que significa delgado. Estos autores estimaron que el término elegido reflejaba bien la función de esta hormona, ya que su presencia en ratones, ratas y humanos parece permitirles mantenerse en un peso adecuado. Este hecho se comprobó en un experimento realizado en ratones con mutación en este gen *ob/ob* que presentaban un gran incremento de peso, ya que cuando eran inyectados con esta proteína ingirieron significativamente menos comida y presentaron una disminución de su peso y grasa corporales (Halaas *et al.*, 1995). Trabajos posteriores han demostrado que la leptina es liberada principalmente por los adipocitos, aunque también se ha podido comprobar que es secretada en el estómago en menores cantidades (Bado *et al.*, 1998), y que posee receptores en núcleos cerebrales entre los que se incluyen

los núcleos arcuato, dorsomedial y ventromedial del hipotálamo (Münzberg y Myers, 2005).

El descubrimiento de la leptina supuso un gran avance en el conocimiento de las señales que regulan la ingesta y se depositaron grandes esperanzas en esta sustancia como posible vía de tratamiento de la obesidad. Sin embargo, como veremos en el apartado correspondiente de este capítulo, pronto se vio que el mecanismo de actuación de la leptina en los humanos no era tan sencillo como se pudo suponer en un principio.

En resumen, en el control del cese de la ingesta tiene una función relevante la CCK. Este péptido lleva las señales de saciedad desde el intestino delgado hasta el NTS a través del nervio vago, informando al cerebro del resultado de la ingesta de alimentos en términos de metabolismo energético, por lo que se ha considerado una señal a corto plazo. Además, la leptina y la insulina estarían a la vez comunicando al cerebro cuál es la situación de los depósitos de grasa del organismo, lo que constituye una señal a largo plazo de la situación metabólica del cuerpo. Tanto la insulina como la leptina llegan al núcleo arcuato que, por los datos existentes hasta el momento, es considerado el principal regulador hipotalámico de la ingesta (ver figura 11). El ARC está situado en la base del tercer ventrículo, por encima de la eminencia media, lugar en el que la estructura de la barrera hematoencefálica no es tan impermeable. Esta proximidad a la eminencia media le concede al ARC una situación privilegiada, ya que los péptidos que le llegan desde la circulación atraviesan la barrera con menos dificultad para ejercer su efecto en las neuronas de este núcleo. Cómo se organiza esta información en esta estructura y a través de qué péptidos lo hace es sobre lo que tratarán los siguientes apartados.

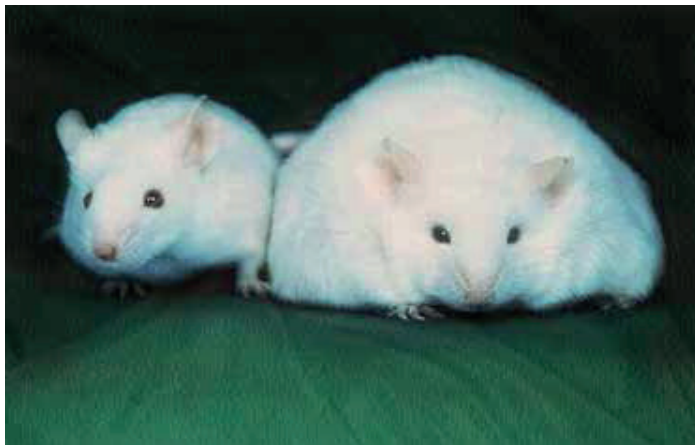


Figura 12. Fotografía en la que aparecen dos ratones, uno de ellos obeso debido a la mutación en el gen *ob/ob*.

RESUMEN INTERMEDIO. Señales periféricas que determinan el inicio y la finalización de la ingesta.

En el desencadenamiento de la ingesta influyen factores externos e internos del organismo. Factores ambientales y sociales tales como la hora del día, la cantidad y la palatabilidad de los alimentos ingeridos en una comida previa o el olor y sabor de los alimentos, pueden determinar qué y cuánto se come en un momento determinado. Diferentes experimentos realizados en animales han constatado que los ritmos circadianos controlados por el núcleo supraquiasmático cuyas proyecciones llegan a los núcleos PVH, VMH y LH, determinan el patrón de alimentación en roedores. En cuanto al olor y sabor de los alimentos, se ha descrito un fenómeno, la *saciedad sensorial específica*, que afecta a la cantidad de comida que se ingiere, puesto que se ha comprobado que la percepción de la palatabilidad de un alimento concreto disminuye tras haberlo ingerido.

En cuanto a los factores internos que influyen en el inicio de la ingesta, los factores digestivos son los más destacados. Por una parte los niveles de los principales nutrientes, glucosa y lípidos parecen tener cierta influencia en el desencadenamiento de los mecanismos que inician la alimentación. Hasta el momento, los estudios realizados para comprobar si los niveles sanguíneos de glucosa tienen algún efecto sobre el comienzo de las comidas han sido los más fructíferos. Se ha demostrado que existen células situadas en el ARC, VMH y HL sensibles a los niveles de glucosa, glucorreceptores, que son capaces de detectar los niveles de este nutriente que alcanzan el cerebro y de responder en función de los mismos, por lo que bajos niveles de glucosa podrían constituir una de las señales que activa los circuitos implicados en el inicio de la ingesta. Por otra parte, se ha constatado la existencia de péptidos secretados por el tubo digestivo, cuya función es llevar información al cerebro sobre el estado del metabolismo energético cuando las reservas del organismo son escasas. La grelina ha sido el más estudiado y se ha comprobado que este péptido es secretado por el estómago y envía información de la situación metabólica al NTS, en el tronco del encéfalo, a través del nervio vago. Por tanto, se ha podido confirmar un papel relevante de la grelina en el desencadenamiento de la ingesta.

En relación con las señales periféricas que determinan el cese de la ingesta los péptidos más estudiados han sido la CCK, la insulina y la leptina. La CCK es secretada por el intestino delgado y, al igual que la grelina, envía información sobre el estado del metabolismo energético al NTS a través del nervio vago. La insulina y la leptina, por su parte, envían información sobre las reservas de ácidos grasos del cuerpo y constituyen señales de saciedad que alcanzan el cerebro para que la ingesta cese. Aunque se han obtenido datos que indican que la insulina produce efectos anorexígenos, los resultados obtenidos en estudios sobre la leptina han sido mucho más concluyentes. Se ha comprobado que la falta de esta hormona, como sucede en los ratones ob/ob, produce un incremento muy significativo de peso, conduciendo a los animales que portan dicha mutación a la obesidad. Tanto la insulina como la leptina ejercen sus efectos directamente sobre el núcleo arcuato, estructura encefálica que recibe la información desde el sistema digestivo/a través de estas dos hormonas y, en función de estas, desencadena los mecanismos de saciedad que regulan la conducta de ingesta.

4.3. Señales centrales que controlan el inicio de la ingesta

En la década de los 70 del siglo pasado estudios realizados en ratas en los que se lesionaban o se estimulaban dos estructuras hipotalámicas, HL y VMH, vinieron a establecer la relevancia que estas dos regiones cerebrales tenían para el control de la ingesta. Lesiones del VMH provocaban en los animales una conducta de hiperfagia que les llevaba a la obesidad, mientras que la estimulación de esta estructura provocaba el cese de la ingesta en estos animales. Por el contrario, cuando la lesión se producía en el HL los animales dejaban de comer llegando incluso hasta la muerte, mientras que la estimulación de esta estructura provocaba que los animales iniciaran la ingesta aún cuando ya estaban saciados (Anand y Brobeck, 1951; Krasne, 1962; Teitelbaum y Epstein, 1962; Woods, 2013). Los estudios mediante técnicas electrolíticas o térmicas, que fueron las em-

pleadas en aquellos trabajos, tienen el inconveniente de que la destrucción de una estructura determinada conlleva también la destrucción de las fibras de paso, así como de las conexiones aferentes y eferentes de dicha estructura, por lo que puede resultar arriesgado concluir que el efecto conductual visto tras la lesión se debe únicamente al deterioro de la región destruida. Y esto es lo que pasó exactamente en este caso, ya que aunque investigaciones posteriores han confirmado que las dos estructuras, el VMH y el HL, participan en la regulación de la ingesta, no tienen el papel de exclusividad que en un inicio se les adjudicó. Si se pudiera en este momento afirmar que alguna estructura concreta organiza en el cerebro la regulación de la ingesta habría que considerar que esta función le corresponde al ARC. No obstante, esta conducta es demasiado relevante como para depender exclusivamente de una única estructura o de un único péptido o de una única señal, por el contrario, y como veremos a continuación, la regulación de

la ingesta depende de una red neural formada por diversas estructuras que responden de forma coordinada a las señales que llegan desde la periferia, ambiente externo y péptidos procedentes del sistema gastrointestinal y del tejido adiposo, para poner en marcha los mecanismos adecuados que logren establecer un metabolismo energético equilibrado capaz de responder a las demandas del organismo.

Las proyecciones que regulan la ingesta a nivel hipotalámico son muy similares en su organización en rata y ratón, parten del núcleo arcuato y se dirigen a los núcleos lateral, dorsomedial, ventromedial y paraventricular (ver figura 13). Cada núcleo presenta un patrón específico en el contenido de receptores que responden a los diferentes neuropéptidos, así como en el contenido propio de los péptidos que secretan y los neurotransmisores que liberan.

Para que el cerebro pueda responder a las señales que le llegan de la periferia a través de los péptidos que se liberan desde el sistema digestivo y el tejido adiposo el primer requisito es que existan receptores para estas sustancias, al menos, en la estructura que recibe estas señales. Efectivamente, se ha demostrado la existencia de receptores para la insulina, leptina y grelina en el núcleo arcuato del hipotálamo (Baskin *et al.*, 1988; 1999; Kageyama *et al.*, 2003). La segunda condición sería que la acción de estos péptidos tuviera un efecto

significativo sobre el balance energético al activar o inhibir la actividad de las neuronas sobre las que actúa. Esto es así ya que se ha comprobado que la infusión de leptina en el ARC detiene la ingesta y que su destrucción mediante infusiones de glutamato monosódico, que es una técnica de lesión que no destruye las fibras de paso, impide que inyecciones de leptina promuevan el cese de la alimentación característico de la presencia de esta hormona (Dawson *et al.*, 1997; Tang-Christensen *et al.*, 1999). Asimismo, se ha comprobado que la insulina, al igual que la leptina, ejerce sus efectos sobre la ingesta activando las neuronas del ARC (Xu *et al.*, 2005) y, finalmente, tal y como se exponía en un apartado anterior, las neuronas del ARC se activan tras la infusión icv de grelina (Lawrence *et al.*, 2002). Por tanto, el ARC tiene capacidad para responder a los niveles circulantes de los principales péptidos que señalizan el estado metabólico en relación con la ingesta y con los depósitos grasos del organismo.

La cuestión que cabe preguntarse ahora es, ¿a través de qué mecanismo transmite el núcleo arcuato al resto de estructuras hipotalámicas y a otras áreas cerebrales implicadas en el control de la ingesta, la información sobre el estado del balance energético que le transmiten la insulina, la leptina y la grelina para desencadenar las acciones pertinentes de compensación? La respuesta está en el tipo de neuronas que se

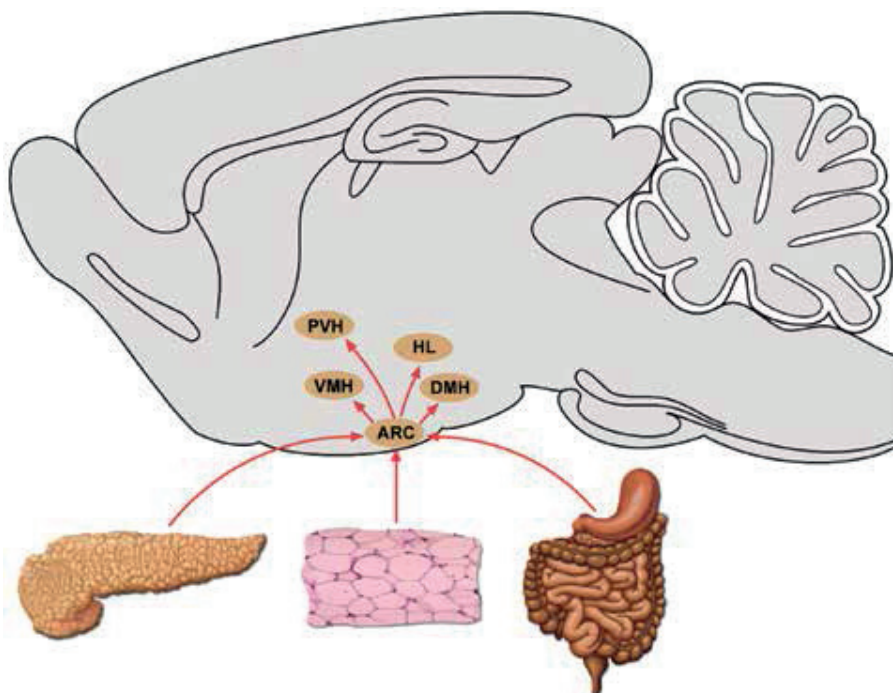


Figura 13. Estructuras hipotalámicas implicadas en la regulación de la ingesta.

activan en el núcleo arcuato, así como en los péptidos que éstas segregan y que constituyen la vía de comunicación con las neuronas que reciben sus proyecciones, estableciendo un circuito neural en el que los núcleos lateral y paraventricular del hipotálamo tienen especial protagonismo.

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

Vía de acción de la leptina y la insulina

En el núcleo arcuato se han caracterizado neuronas que sintetizan diversos péptidos que regulan el inicio de la ingesta y que a su vez tienen la propiedad de ser capaces de activar o inhibir a otras neuronas implicadas en la regulación de la conducta de alimentación. Los péptidos más importantes que responden a los niveles de insulina y leptina en el ARC y que ponen en marcha en el hipotálamo los mecanismos neurohormonales que controlan el inicio de la ingesta son el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con Agouti (PRAG). Todos los datos apuntan a una acción reguladora conjunta del NPY y de la PRAG en sus efectos orexígenos, ya que el 90% de las neuronas que contienen NPY en el ARC también expresan PRAG (Hahn, 1998). La principal función de estas neuronas es la de responder cuando el balance energético del organismo es deficiente, lo que sucede durante la fase de ayuno cuando los niveles de los depósitos grasos comienzan a estar comprometidos y los niveles de leptina y de insulina son bajos. Esta situación, junto con la acción de la grelina, como se describirá posteriormente, provoca la activación de las neuronas que secretan NPY/PRAG en el ARC (ver figura 14) (Schwartz, 2000).

Se ha demostrado que el NPY es un potente orexígeno, ya que dosis muy pequeñas de este neuropéptido administradas centralmente en los ventrículos o en el hipotálamo son capaces de promover una conducta de ingesta muy potente y, además, es un efecto que se

mantiene cuando la administración es crónica, lo que conduce a la obesidad a estos animales tratados con NPY. Para producir sus efectos orexígenos el NPY actúa sobre sus receptores (YR), de los que se han descubierto 5 tipos diferentes, siendo los receptores Y1 e Y5 los más importantes en la regulación de la ingesta. Estos receptores se hallan presentes en las neuronas de diferentes núcleos hipotalámicos que controlan la alimentación y, en concreto en el HL y el PVH, núcleos especialmente relevantes que reciben proyecciones directas desde el ARC, como se señalaba anteriormente (Stanley *et al.*, 1985; 1986; Billington *et al.*, 1991; Zarjevski *et al.*, 1993). Asimismo, el PRAG es un péptido para el que también se han demostrado acciones orexígenas en relación con la ingesta, lo que hace inhibiendo la función del receptor de melanocortinas (MCR) y, en concreto, actuando como antagonista del MCR-4. Sobre este receptor se han llevado a cabo una gran cantidad de investigaciones y parece que puede desempeñar una función importante en la integración de diferentes señales orexígenas y anorexígenas (Ollmann *et al.*, 1997; Broberger *et al.*, 1998; Rossi *et al.*, 1998; Sobrino-Crespo *et al.*, 2014; Mercer *et al.*, 2013).

Una vez que en el núcleo arcuato se activan las neuronas NPY/PRAG, la información se transmite a las neuronas situadas en dos estructuras hipotalámicas. La primera está formada a su vez por dos núcleos, el área perifornical (PF) y el hipotálamo lateral a los que se les suele denominar como un continuo (APF/HL) por su localización anatómica y por la presencia de fibras de similar contenido; la segunda estructura es el núcleo paraventricular del hipotálamo (ver figura 14).

En el APF/HL se han descubierto neuronas que secretan dos grupos de péptidos que potencialmente podrían responder a las señales orexígenas enviadas desde el ARC a través de las neuronas NPY/PRAG. Estos péptidos son la hormona concentradora de melanina (HCM) y la orexina. La HCM es un péptido que se expresa en cantidades considerables en parte de la población neuronal del APF/HL, cuya síntesis se incrementa con niveles bajos de leptina y en momentos de restricción alimentaria, y disminuye cuando comienza la ingesta. La acción de la HCM promueve una respuesta orexígena. La otra población neuronal que se localiza en el APF/HL y que responde a las señales de las neuronas NPY/PRAG del ARC es la que contiene orexina. Este péptido se produce en los cuerpos celulares de las neuronas situadas en el HL y tiene dos formas, la orexina A y la orexina B. Ambas orexinas tienen una función

Neuropéptido y (NPY): péptido orexígeno secretado por neuronas situadas en el núcleo arcuato, que ejerce sus efectos a través de las proyecciones eferentes que llegan a los núcleos lateral y paraventricular del hipotálamo.

Proteína relacionada con Agouti (Prag): péptido secretado por neuronas del núcleo arcuato que, al igual que el NPY tiene efectos orexígenos al actuar sobre el receptor de melanocortinas, MCR-4, en el núcleo paraventricular del hipotálamo.

relevante en la regulación del sueño tal como se ha descrito en el capítulo correspondiente. (ver figura 14) (Schwartz *et al.*, 2000; Sobrino Crespo *et al.*, 2014).

La segunda estructura a la que llegan las proyecciones de NPY/PRAG desde el ARC es el PVH. Estas proyecciones tienen un papel relevante en el inicio de la ingesta ya que, por una parte, el NPY inhibiría a las neuronas que expresan hormona corticotropa (CRH), hormona tirotrópica (TRH) y oxitocina, péptidos para

los que se han descrito efectos anorexígenos y, por otra, la acción antagonista del PRAG sobre los receptores MCR-4 del PVH produce también un significativo efecto orexígeno sobre la ingesta al inhibir estas mismas neuronas (ver figura Z.14) (Blevins, *et al.*, 2004; Bray *et al.*, 1990; Kow y Pfaff, 1991; Dallman *et al.*, 1993; Verbalis *et al.*, 1995; Schwartz *et al.*, 2000, Horvath, 2005).

Hormona concentradora de melanina (HCM): péptido expresado en neuronas del APF/HL que ejerce un efecto orexígeno sobre la ingesta.
Orexinas: par de péptidos, orexina A y B, con efectos orexígenos que se expresan en parte de la población neuronal del APF/HL.

Vías de acción de la grelina

La grelina constituye el tercer sistema de péptidos más importante que actúa en la regulación del inicio de la ingesta. Como se ha expuesto en un apartado anterior, la grelina ejerce un efecto orexígeno en el hipotálamo y, en concreto, en el núcleo arcuato. Estudios recientes han confirmado, por una parte, que la sección del nervio vago previene los efectos de la grelina en el hipotálamo (Date *et al.*, 2002) y, por otra, que las cantidades de grelina que atraviesan la barrera hematoencefálica y actúan sobre el ARC en ratones son mínimas. Basándose en estos datos, Cowley *et al.*, 2003, han estudiado la posible distribución de neuronas que contienen grelina en la zona del hipotálamo así como su posible interacción con otras neuronas que regulan la ingesta. Lo que estos autores han demostrado es la existencia de un grupo neuronal adyacente al tercer ventrículo, en la región del hipotálamo, que contiene grelina, y que proyecta a las neuronas NPY/PRAG en el ARC y a las neuronas CRH y TRH en el PVH (ver figura 15). Estos hallazgos neuroanatómicos permiten sugerir que la grelina podría tener dos vías de señalización complementarias a través de las cuales regula el inicio de la ingesta. Por una parte, las señales de grelina que llegan al cerebro a través del nervio vago y alcanzan el NTS y, por otra, la acción de la grelina producida en este grupo celular hipotalámico. En ambos casos, el objetivo final de la grelina es la activación de las neuronas NPY/PRAG del ARC. A estas dos vías, se sumaría la acción, aunque parece que de menor intensidad, que directamente ejercería la grelina en el ARC secretada desde el sistema digestivo (Cowley *et al.*, 2003; Kageyama *et al.*, 2010; Horvath *et al.*, 2001) (ver figuras 15 y 16).

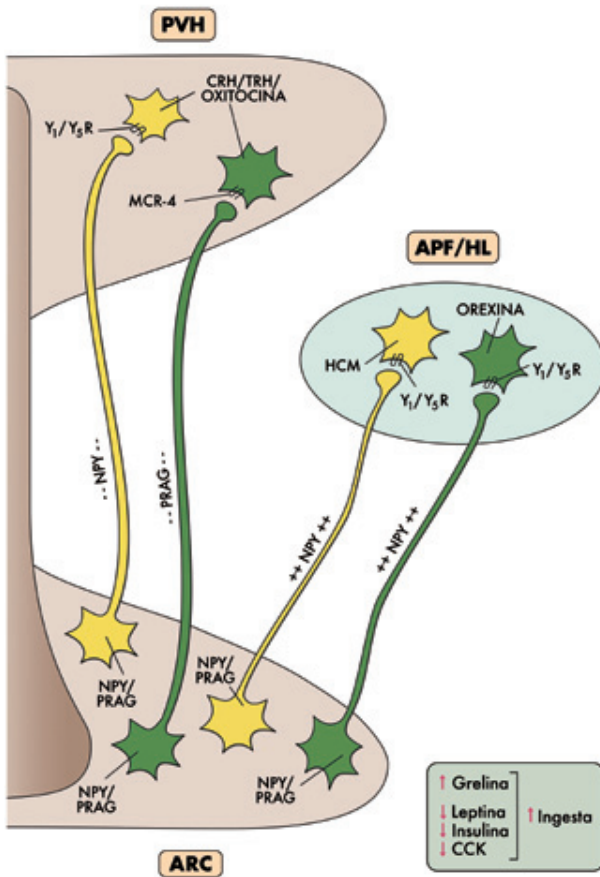


Figura 14. Proyecciones implicadas en el inicio de la ingesta desde el ARC hasta APF/HL con neuronas en el APF/HL que secretan orexina y MCH, y proyecciones desde el ARC hasta PVH que secretan por una parte NPY que actúa sobre sus receptores Y1/Y5 y, por otra, secretan PRAG que actúa como antagonista sobre el receptor MCR-4. Las proyecciones que llegan al APF/HL activan (++) las neuronas que secretan orexina y HCM, ambos péptidos orexígenos. Por su parte, las proyecciones de las neuronas NPY/PRAG que llegan al PVH tienen un carácter inhibitorio (---), impidiendo la secreción de CRH, TRH y oxitocina cuyos efectos son anorexígenos. El balance definitivo de todas estas acciones es un incremento de la ingesta ya que este mecanismo facilita la activación de las vías que promueven la secreción de péptidos orexígenos e inhibe la liberación de los péptidos anorexígenos.

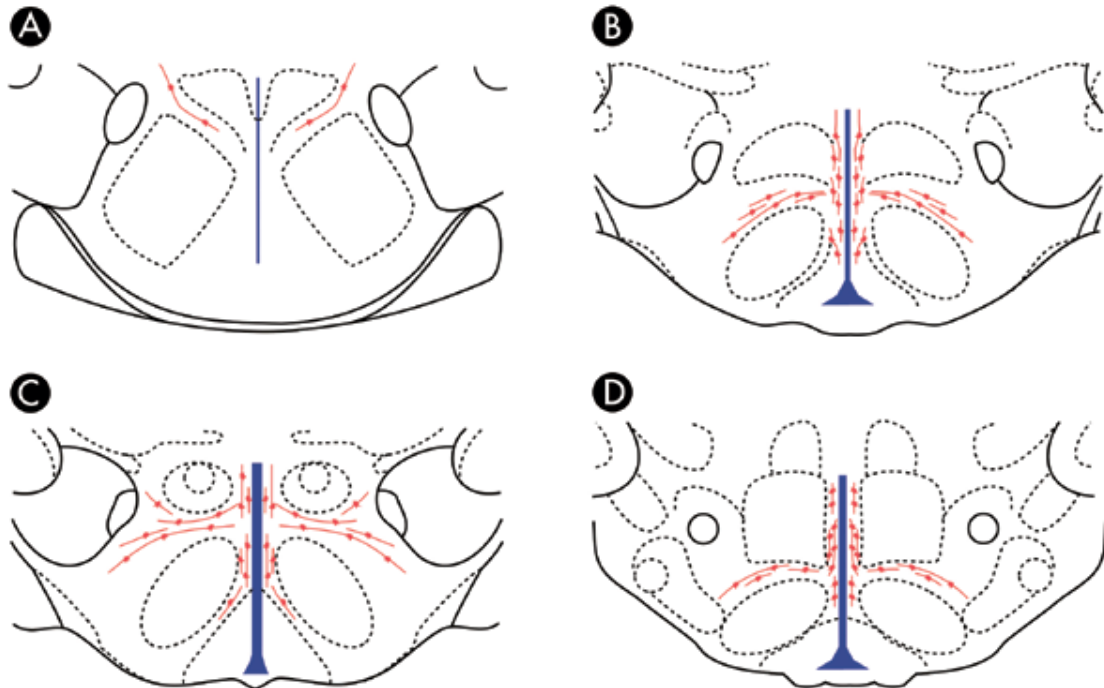


Figura 15. Representación de las neuronas (en rojo) que expresan grelina en el hipotálamo según el estudio de Cowley *et al.*, 2003, del que se ha adaptado la figura. Las cuatro imágenes destacan los distintos núcleos hipotalámicos en dirección rostro-caudal desde la A) hasta la D) con una separación de 0.5 mm, aproximadamente, entre ellas.

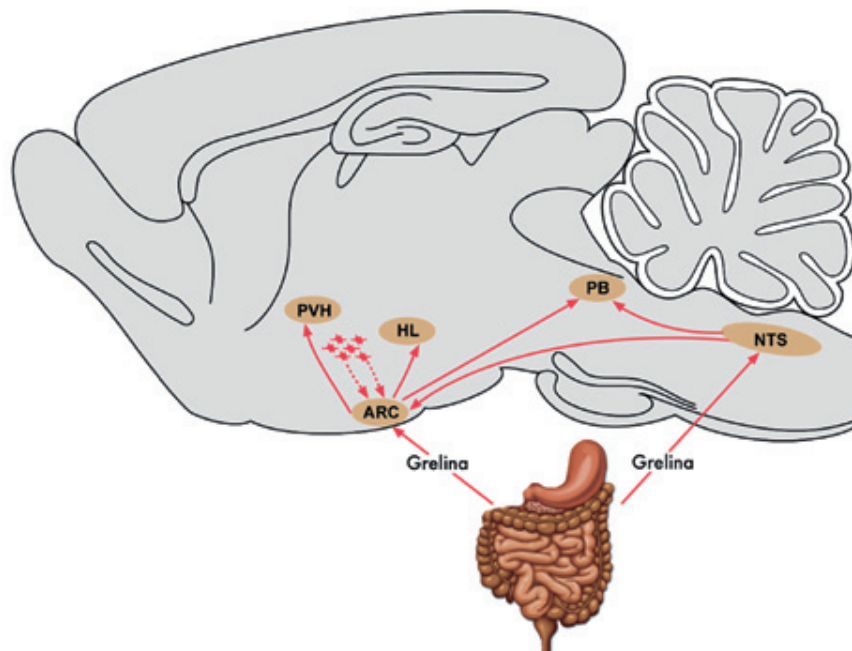


Figura 16. Acción orexígena de la grelina sobre el ARC a través de una doble vía principal. Por una parte mediante las proyecciones que le llegan desde el grupo neuronal hipotalámico descubierto por Cowley y sus colaboradores y, por otra, la que recibe desde el NTS, al que le llega la información desde el sistema digestivo a través del nervio vago. Además, también se representa una vía secundaria que alcanzaría el ARC directamente desde el sistema digestivo.

Por tanto, la señal de inicio de la ingesta partiría de las neuronas NPY/PRAG del ARC activadas por la grelina cuando los niveles de insulina y de leptina circulantes son bajos. Por su parte, las proyecciones de las neuronas NPY/PRAG estimularían la ingesta por dos mecanismos paralelos: 1) su acción sobre las neuronas del APF/HL que contienen orexina y HCM produciría la liberación de estos péptidos, cuyo efecto orexígeno estimularía el inicio de la ingesta y 2) la acción de NPY y PRAG en el núcleo paraventricular del hipotálamo ejercería una acción inhibitoria sobre las neuronas de esta estructura impidiendo la expresión de CRH, TRH y oxitocina, lo que impediría la acción anorexígena de estas sustancias y permitiría y reforzaría el inicio de la ingesta.

4.4. Señales centrales que controlan el cese de la ingesta

Además de la población de neuronas NPY/PRAG, en el ARC está presente otro grupo de neuronas, en las que se localizan el péptido proopiomelanocortina (POMC) y el transcripto relacionado con la cocaína y la anfetamina (CART). Ambos están implicados en la regulación de la ingesta y, en este caso, son las que señalizan su cese. Estas neuronas POMC/CART se activan cuando los niveles de leptina y de insulina que llegan desde la periferia son elevados, lo que provoca la secreción por parte de estas neuronas de la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH). Esta hormona tiene un potente efecto anorexígeno y actúa sobre los mismos receptores que la PRAG, los MCR-4, pero ejerciendo el efecto opuesto, ya que su actuación provoca el cese de la ingesta y promueve el gasto energético (Roselli-Rehfuss *et al.*, 1993, Harrold *et al.*, 1999; Butler *et al.*, 2000; Hwa *et al.*, 2001; Mercer *et al.*, 2013). Los

Proopiomelanocortina (POMC): péptido que se expresa junto con el transcripto relacionado con la cocaína y la anfetamina (CART) en neuronas del ARC y tiene efectos anorexígenos sobre la ingesta.

Hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH): péptido que actúa sobre los receptores MCR-4 ejerciendo efectos anorexígenos sobre la ingesta.

Receptor de melanocorinas 4 (MCR-4): receptor sobre el que actúan la PRAG y la α -MSH produciendo efectos contrapuestos. La primera actúa como antagonista, produciendo efectos orexígenos y la segunda actúa como agonista ejerciendo efectos anorexígenos sobre la ingesta.

receptores MCR-4 se expresan en grandes cantidades tanto en el PVH como en el HL y como a ambos núcleos llegan eferentes de las neuronas POMC/CART desde el ARC, los efectos anorexígenos se producen en ambas estructuras (ver figura 17).

4.5. Integración de las señales de inicio y cese de la ingesta en el ARC

Como se ha visto, en el núcleo ARC existen neuronas que responden a los niveles de leptina y de insulina en sangre y que dependiendo de estos niveles distintas poblaciones neuronales envían sus señales a otros núcleos hipotalámicos. Esta información indica la situación metabólica del organismo y provocará que la conducta de ingesta se inicie, si los niveles de estas hormonas son bajos, o que finalice si son elevados. Pero

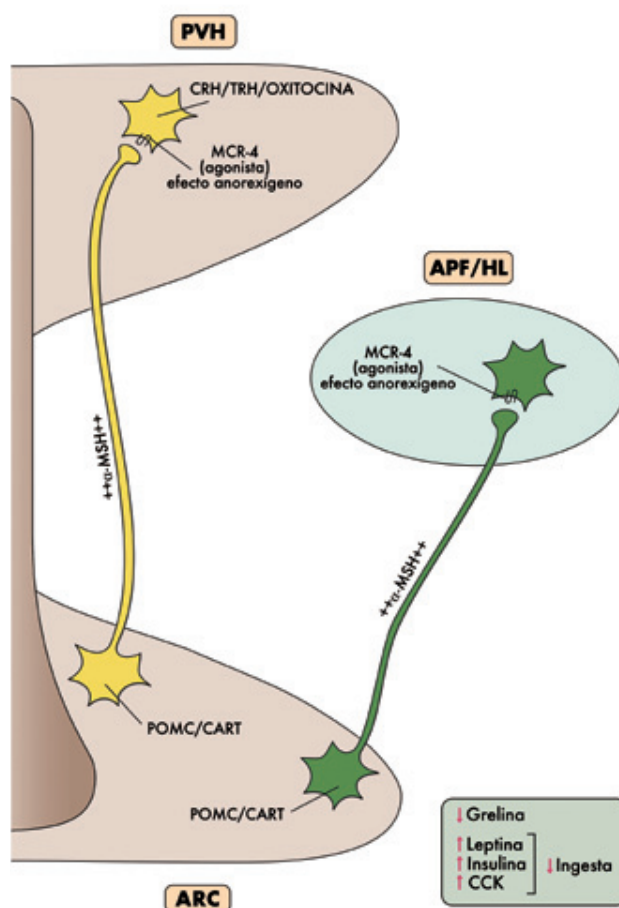


Figura 17. Proyecciones desde las neuronas POMC/CART situadas en el ARC hasta el PVH y el HL donde actúan sobre las neuronas con receptores MCR-4 para ejercer sus efectos anorexígenos.

estas neuronas no funcionan como bloques estancos separados sino que también interaccionan entre sí, ya que los altos niveles de leptina no solo provocan la activación de las neuronas POMC/CART, sino que también producen la inhibición de las neuronas NPY/PRAG. Por su parte, cuando los niveles de leptina son bajos y los de grelina altos, las neuronas que se activan son las NPY/PRAG, pero, a la vez, esta activación también provoca la inhibición de las neuronas POMC/CART. En este sentido un reciente descubrimiento ha venido a confirmar que las neuronas NPY/PRAG del

hipotálamo contactan en las proximidades de las neuronas POMC/CART y las inhiben mediante la liberación de GABA, y el mismo neurotransmisor podría estar implicado en la inhibición de las neuronas POMC/CART sobre las NPY/PRAG (ver figura 18) (Cowley *et al.*, 2001; Horvath *et al.*, 1999; Horvath y Diano, 2004; Atasoy *et al.*, 2012; Mercer *et al.*, 2013).

Por otra parte, recientes estudios han revelado la importancia que tiene el sistema de receptores de melanocortinas MCR-4, sobre los que actúan tanto la PRAG como la α -MSH. Como se explicaba anterior-

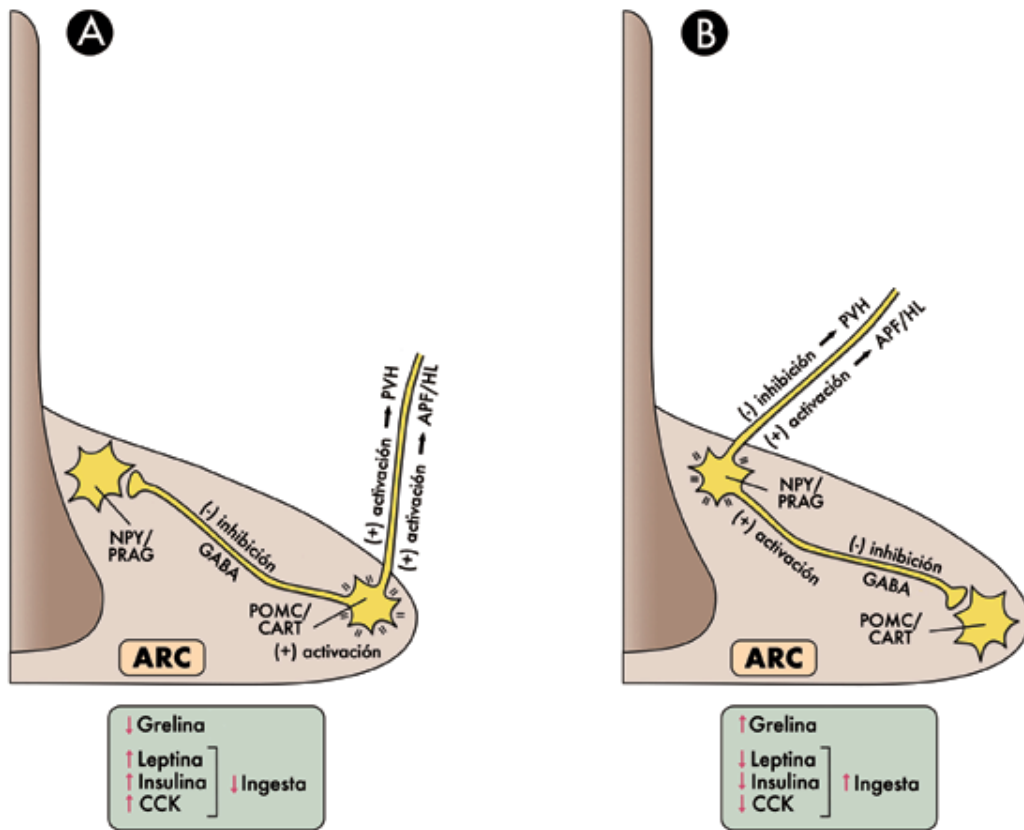


Figura 18. A) Inhibición en el ARC por parte de las neuronas POMC/CART a través del neurotransmisor GABA de la actividad de las neuronas NPY/PRAG. Cuando los niveles de grelina son bajos y los de insulina, leptina y CCK son elevados se produce el cese de la ingesta. En este proceso participan en el núcleo arcuato dos tipos de neuronas, las que contienen POMC/CART, cuya activación produce por una parte la activación en el APF/HL y PVH de neuronas cuyos efectos son anorexígenos y, por otra también inhiben a las neuronas NPY/PRAG para que no puedan ejercer sus efectos orexígenos, por lo que la acción anorexígena se ve complementada y reforzada. B) Inhibición de las neuronas POMC/CART por parte de las neuronas NPY/PRAG a través del neurotransmisor GABA. Cuando los niveles de grelina son altos y los de insulina, leptina y CCK son bajos, se ponen en marcha en el ARC los mecanismos que desencadenarán el inicio de la ingesta. Por una parte, las neuronas NPY/PRAG activarán en el APF/HL las neuronas productoras de orexina, la cual tiene efectos orexígenos, pero a la vez, en el PVH los efectos del NPY y del PRAG a través su inhibición sobre las neuronas que secretan CRH, TRH y oxitocina, impedirán que estas hormonas ejerzan sus efectos anorexígenos, lo que refuerza la acción de las orexinas secretadas por el APF/HL. A estas dos acciones se suma la inhibición que a través del GABA ejercen proyecciones que parten de las neuronas NPY/PRAG sobre las neuronas POMC/CART en el ARC, lo que impide que estas activen los mecanismos anorexígenos permite que la conducta de alimentación se produzca.

mente, los MCR-4 se expresan en grandes cantidades en el PVH y en el HL y sobre ellos la PRAG actúa como antagonista ejerciendo un potente efecto orexígeno cuando se une a ellos y la α -MSH actúa como agonista provocando un potente efecto anorexígeno. Cabe señalar que, en concreto en el PVH, las neuronas sobre las que actúan ambos péptidos, la PRAG y la α -MSH son las mismas, las que expresan CRH, TRH y oxitocina. Estas hormonas tienen un efecto anorexígeno sobre la ingesta, por este motivo, cuando la PRAG actúa sobre ellas inhibiéndolas, resultado de su acción antagonista sobre los receptores MCR-4, el efecto sobre la ingesta es orexígeno. Por el contrario, cuando la α -MSH actúa sobre estas neuronas como agonista del receptor MCR-4 las neuronas se activan, permitiendo por tanto a la CRH, TRH y oxitocina ejercer sus efectos anorexígenos. De hecho, algunos autores han propuesto recientemente que este sistema podría actuar como el «corazón» de la regulación hipotalámica de la ingesta (ver figura 19) (Horvath y Diano, 2004).

Finalmente, el hecho de que muchas neuronas de los núcleos paraventricular, lateral y perifornical envíen proyecciones al ARC ha permitido sugerir a algunos autores que el circuito hipotalámico que controla la ingesta no es en absoluto una sencilla red de conexiones. Estas proyecciones que retornan desde los núcleos y que están constituyendo el segundo relevo de la información de la situación metabólica del organismo, podrían a su vez devolver información al ARC para

modular continuamente la respuesta del hipotálamo en relación con la ingesta, así como para integrar información proveniente de otros centros cerebrales que regulan distintos aspectos que afectan a esta conducta (Schwartz *et al.*, 2000).

Lo que hasta aquí se ha expuesto sobre la regulación de la ingesta y cómo diferentes núcleos y diferentes péptidos responden a las señales de la periferia y centrales no debe verse como un mecanismo estático que se da en periodos temporales estrictos, sino más bien como un flujo que cambia según las condiciones ambientales y que se retroalimenta para modificar su actuación en función de la situación concreta en cada momento (Horvath y Diano, 2004). Igualmente, tanto las proyecciones orexígenas como las anorexígenas que se originan en el ARC alcanzan las mismas estructuras, ya que al PF/HL además de llegar eferentes de la neuronas NPY/PRAG llegan también eferentes de las neuronas POMC/CART y al PVH además de llegarle proyecciones de las neuronas POMC/CART le llegan también de las neuronas que contienen NPY/PRAG. Por lo que se puede concluir que la respuesta que emite el organismo en relación con el metabolismo energético es el resultado del balance entre la activación/inhibición de las neuronas NPY/PRAG y las neuronas POMC/CART que llega a los núcleos hipotalámicos implicados en el control de la ingesta. Por describirlo de una manera general, cuando el organismo necesita reponer energía los circuitos neurales que

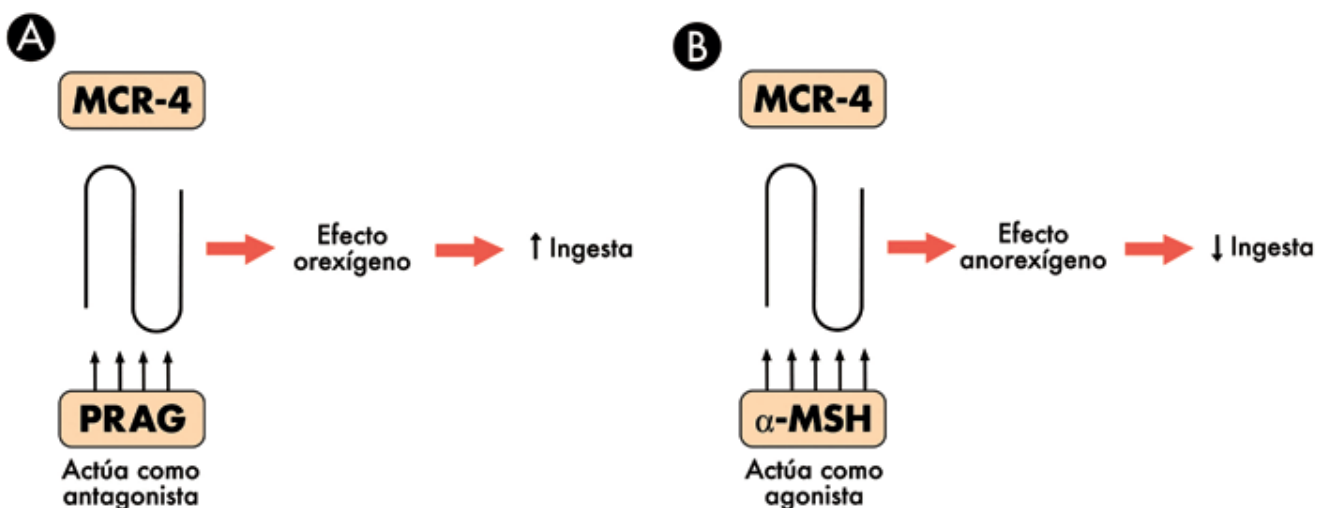


Figura 19. Actuación del PRAG y de la α -MSH sobre el receptor de melanocortinas (MCR-4) produciendo efectos orexígenos y anorexígenos respectivamente.

se encargan de estimular el apetito se encuentran activados a la vez que los que señalizan el cese de la ingesta se encuentran inhibidos. Lo contrario sucede cuando el aporte de energía resulta suficiente y lo recomendable es que la ingesta cese (Schwartz *et al.*, 2000) (ver figura 20).

4.6. Participación del NTS en la regulación de la ingesta

Durante la última década, a la vez que se producía un importante avance en la determinación del circuito hipotalámico que controla la ingesta, se han desarrollado un gran número de estudios sobre la posible influencia que algunas estructuras del tronco del encéfalo ejercen en la regulación de la alimentación. Estas estructuras, que forman parte del complejo dorso vagal, incluyen el área postrema, el núcleo del tracto solitario y el núcleo motor dorsal del vago (MDV). Grill y Kaplan (2001) señalan tres hechos importantes para considerar que los circuitos del tronco del encéfalo desempeñan un papel importante en el control de la ingesta. En primer lugar en esta región se localizan receptores para la leptina, lo que sugiere que le llega la información sobre el estado del almacén de grasas; en segundo lugar, la esti-

mulación de los receptores de melanocortina en la región caudal del tronco encefálico produce efectos significativos sobre la ingesta y el peso corporal y, finalmente, cuando se separa quirúrgicamente en ratas el tronco del encéfalo del prosencéfalo, de forma que esta región sigue funcionando pero no tiene comunicación con el hipotálamo, los animales son capaces de controlar la cantidad de comida que ingieren (Grill y Kaplan, 2001).

Tal y como se exponía anteriormente, gran parte de las señales sobre la situación fisiológica del proceso digestivo que se emiten a través de la secreción de péptidos desde el estómago y el intestino delgado, tales como la CCK o la grelina, llegan al tronco del encéfalo, en concreto al NTS, a través del nervio vago. Por su parte, el NTS controla la función gástrica a través de las proyecciones que envía al MDV, que a su vez envía eferentes de vuelta al sistema gastrointestinal, constituyendo de esta forma un circuito local para el control del proceso digestivo (ver figura 21) (Travagli *et al.*, 2006).

Pero al NTS no solo le llega información desde la periferia, también recibe aferencias que le llegan desde los núcleos del hipotálamo que regulan la ingesta. En concreto, desde el PVH llegan al NTS proyecciones de las neuronas de oxitocina sobre las que actúan las neuronas POMC del ARC. Parece que la activación de las

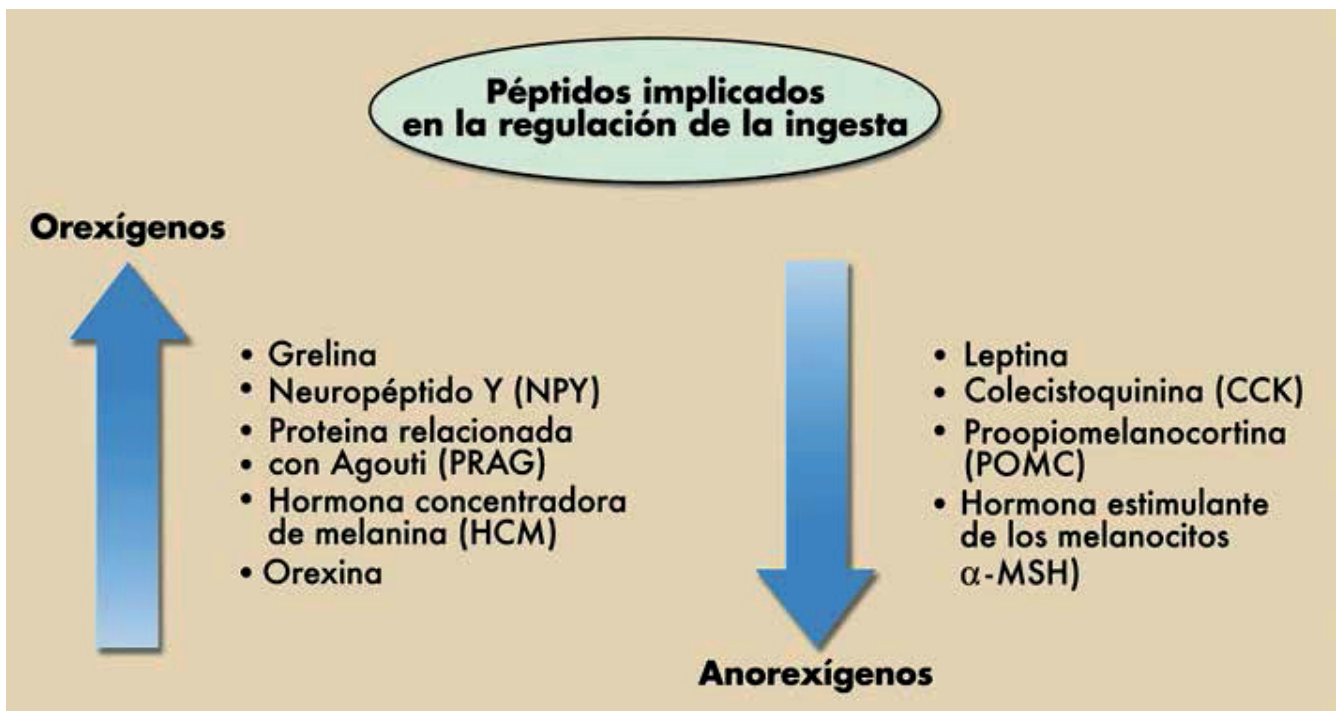


Figura 20. Péptidos implicados en la regulación de la ingesta.

neuronas de oxitocina en el PVH, por la leptina, produce un incremento de la sensibilidad de las neuronas del NTS que controlan las señales de saciedad que llegan desde el sistema gastrointestinal, lo que provocaría una reducción en la cantidad de alimentos ingeridos. A su vez, la comunicación entre el núcleo del tracto solitario y el ARC se llevaría a cabo a través del núcleo parabraquial (PB) que recibe proyecciones desde las dos estructuras, el NTS y el ARC (Blevins, *et al.*, 2004; Morton *et al.*, 2014).

Aunque en este complejo puzzle habría que integrar más señales, los hallazgos descritos en el párrafo anterior han llevado a Grill y Kaplan a proponer un modelo distribuido que en condiciones normales controla y regula la ingesta. De forma general este modelo propone un control equilibrado en el que se integrarían los circuitos hipotalámicos con los del tronco del encéfalo para responder a la información que llega desde la periferia de la situación de las reservas de los almacenes a corto y a largo plazo, constituyendo un sistema de retroalimentación sobre la situación real del metabolismo energético en cada momento (Grill y Kaplan, 2001).

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

Otro de los aspectos que influyen en el inicio de la ingesta y que algunos autores proponen como el mecanismo fundamental que desencadena la alimentación es la experiencia previa que se tiene de la comida. Hace algunos años la teoría del incentivo positivo defendía que la palatabilidad de los alimentos constituye un potente desencadenante de la conducta de ingesta y que la experiencia previa que se tiene de los alimentos que se van a consumir y de los efectos placenteros que se obtuvieron en ocasiones anteriores tras su ingesta va a determinar en gran medida qué alimentos se comerán y las cantidades que se consumirán de los mismos. Esto explicaría por qué es frecuente que en celebraciones con familiares o amigos, o en situaciones de estrés o de inactividad las personas ingieran un plato apetitoso, un dulce o un alimento rico en grasas aunque ya estén saciados en ese momento (Pinel, 2007). Esto, que constituye un mecanismo adaptativo muy útil para la supervivencia de los organismos supone un problema, en muchas ocasiones grave, en las so-

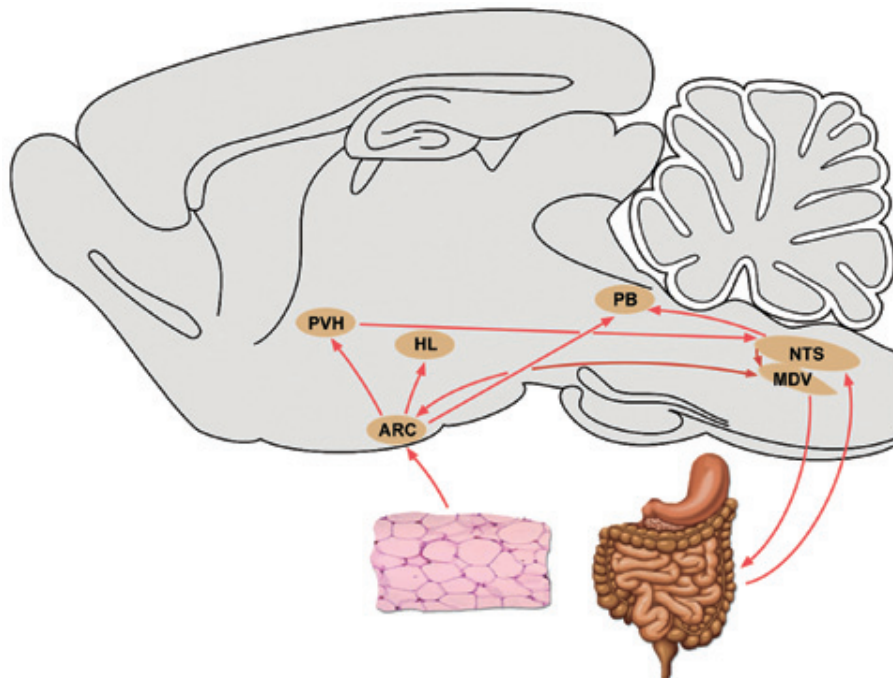


Figura 21. Representación de las conexiones que transmiten las señales de los péptidos reguladores de la ingesta al MDV y al NTS en el tronco del encéfalo a través del nervio vago, y sus proyecciones a las regiones hipotalámicas implicadas en el control de la ingesta. El modelo distribuido propuesto por Grill y Kaplan (2001) plantea que los circuitos del tronco del encéfalo se retroalimentarían de la información de los circuitos hipotalámicos para controlar el metabolismo energético del organismo regulando las respuestas de hambre y saciedad.

ciedades modernas desarrolladas, ya que predispone a la aparición de la obesidad con las consiguientes consecuencias negativas que puede tener para la salud. La consideración de que la comida es un reforzador natural ha tenido como efecto que, en la última década, se hayan desarrollado una gran cantidad de investigaciones sobre esta cuestión en el marco de la influencia que el sistema de recompensa ejerce sobre el inicio y mantenimiento de la ingesta. Si la comida actúa como un reforzador natural, ¿a través de qué mecanismo de acción ejerce sus efectos reforzantes para que los individuos coman no solo como respuesta a un déficit de energía, sino por el propio placer de degustar un alimento determinado?

Como ya se ha explicado con anterioridad, la percepción de determinadas características de los alimentos constituye una de las señales implicadas en la regulación de la ingesta y, para ello, diferentes regiones cerebrales están implicadas en el procesamiento de la información sensorial relativa a la comida. En concreto,

son las áreas sensoriales primarias de la corteza las que reciben la información desde los receptores sensoriales, a través del NTS y el PB, constituyendo la primera estación de análisis de la información sensorial que recibe el cerebro en relación con la comida. En estudios con resonancia magnética en humanos se ha comprobado que la percepción de alimentos activa tanto las áreas cerebrales correspondientes a las cortezas primarias de vista, gusto y olfato, como las implicadas en la recompensa y el refuerzo, el núcleo acumbens (Acc) y la amígdala, o en el control del impulso, como la corteza orbitofrontal. Para las dos últimas estructuras se ha descrito activación neuronal tanto en el procesamiento de sabores aversivos como placenteros y, en concreto, en un estudio en el que los sujetos degustaban un sabor placentero (azúcar) o uno aversivo (sal), comprobaron que las áreas de la corteza orbitofrontal que se activaban por la ingestión del alimento estaban topográficamente separadas (ver figura 22) (O'Doherty *et al.*, 2001; Zald *et al.*, 1998; Rolls, 2011).

RESUMEN INTERMEDIO. Señales centrales que determinan el inicio y el cese de la ingesta y su integración

Las estructuras cerebrales que controlan la ingesta se localizan en el hipotálamo. El núcleo arcuato recibe información de varios péptidos provenientes del aparato digestivo y del sistema adiposo. Desde el ARC la información sobre el estado metabólico del organismo alcanza el HL, DMH, VMH y PVH. La transmisión de la información en este circuito neural se establece a través de los péptidos que expresan estas estructuras y que, al actuar sobre receptores específicos, producen los efectos correspondientes para regular la ingesta en función de las señales metabólicas que reciben. Existen neuronas en el ARC que responden a los bajos niveles de leptina y de insulina secretando NPY y PRAG, péptidos orexígenos que promueven la conducta de ingesta. La acción de estos péptidos activa a su vez las neuronas que se encuentran situadas en el APF/HL e inhibe las localizadas en el PVH. Las primeras a su vez secretan otros péptidos, la orexina y la HCM, que promueven el inicio de la ingesta, y la inhibición de las segundas impide que la CRH, TRH y oxitocina ejerzan sus efectos anorexígenos.

Por su parte, la grelina también actúa sobre el ARC a través de una doble vía principal para indicar el inicio de la ingesta. Desde el NTS, estructura a la que directamente transmite la grelina señales orexígenas a través del nervio vago y, según la propuesta de Cowley y sus colaboradores (Cowley *et al.*, 2003), desde un grupo de neuronas situadas en las proximidades del tercer ventrículo que contienen grelina capaz de actuar sobre el ARC.

Las señales que regulan en el hipotálamo el cese de la ingesta provienen de neuronas situadas también en el ARC. Éstas contienen los péptidos POMC y CART que responderían, cuando los niveles de insulina y de leptina son elevados, secretando α -MSH, péptido que actúa sobre las neuronas del PVH y del HL produciendo efectos anorexígenos.

En la regulación del inicio y del cese de la ingesta tienen especial relevancia los receptores de melanocortinas MCR-4, sobre los que actúan tanto la PRAG como la α -MSH, pero con efectos antagónicos. La actuación de la PRAG ejerce un efecto antagonista sobre estos receptores, permitiendo que la ingesta se inicie, y la de la α -MSH ejerce un efecto agonista sobre estos mismos receptores, produciendo el cese de la ingesta.

La integración de todas estas señales es posible porque, en el ARC, la activación de las neuronas que producen efectos orexígenos (NPY/PRAG) y anorexígenos (POMC/CART) sobre la ingesta ejercen a la vez un efecto inhibitorio sobre las neuronas anorexígenas (POMC/CART) y orexígenas (NPY/PRAG), respectivamente. Por otra parte, en el tronco del encéfalo, y en concreto en el NTS, también se produce una integración de la información, ya que a este núcleo le llega información no solo desde el sistema gastrointestinal, sino también desde el ARC, lo que le permite modular las señales para desencadenar una respuesta en función de las mismas. Finalmente, la mayoría de los núcleos hipotalámicos que regulan la ingesta poseen conexiones recíprocas, por lo que esta red neural puede actualizarse continuamente constituyendo un mecanismo dinámico capaz de responder de forma eficaz a las demandas del metabolismo energético.

PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA

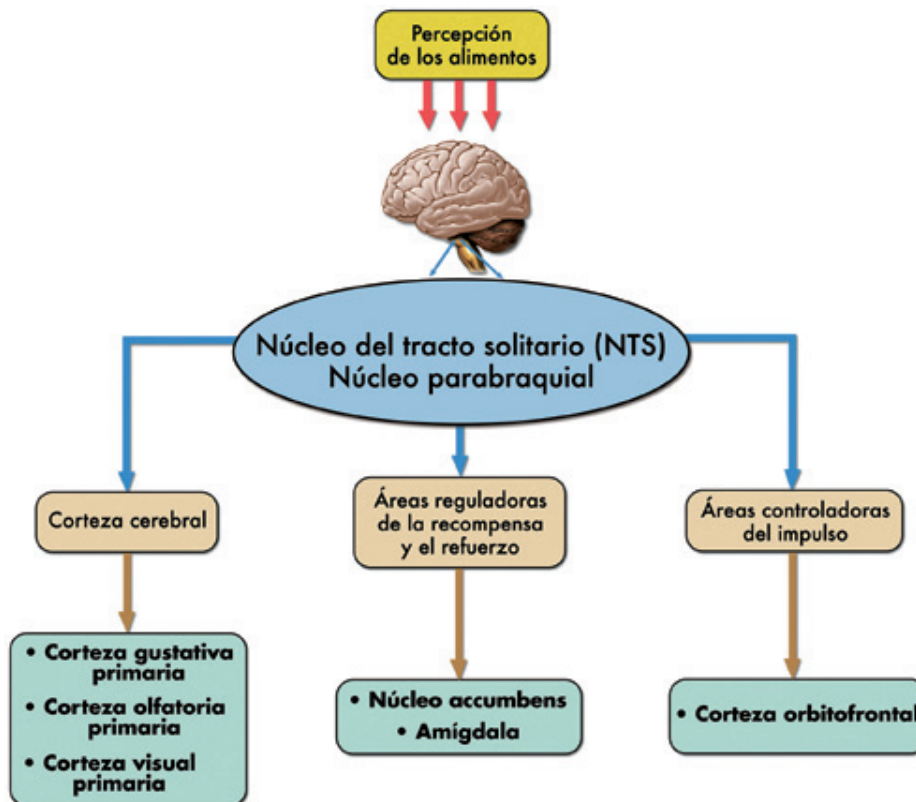


Figura 22. Circuito cerebral implicado en el valor hedónico de los alimentos en humanos en el que se incluyen las áreas corticales de asociación implicadas en el procesamiento de las características de sabor, olor y presencia de los alimentos, y sus conexiones al Acc, amígdala y corteza orbitofrontal, desde donde se regulan los aspectos de recompensa, refuerzo y control del impulso, respectivamente, que acompañan a la conducta de ingesta.

Estudios posteriores han venido a demostrar que no solo las percepciones de los sentidos aisladas producen respuestas neuronales ante los estímulos con fuerte valor hedónico para los sujetos sino que, además, la combinación de estímulos, por ejemplo de gusto (sucrosa) y de olfato (fresa), produce también activación de la región orbitofrontal y del núcleo accumbens que correlaciona con la percepción del valor hedónico que le adjudican los sujetos. La activación de estas regiones ante la presentación conjunta de estímulos gustativos y olfativos depende de la familiaridad que los sujetos tengan de los estímulos, han de haberlos experimentado con anterioridad, y de la forma de presentación del estímulo olfativo, puesto que este efecto aparece cuando se combina el estímulo gustativo con un olor presentado retronasalmente (a través de la boca) pero no orthonasalmente (a través de la nariz) (ver figura 23). Por los resultados obtenidos en sus trabajos, los autores concluyeron que en estas regiones cerebrales se encuentran las zonas de procesamiento

sensorial independiente, así como áreas específicas para la combinación de la estimulación procedente de dos sistemas sensoriales diferentes (De Araujo *et al.*, 2003; Small *et al.*, 2005; Small y Prescott, 2005; Rolls, 2011).

Como se puede ver en el capítulo sobre aprendizaje y memoria, el sistema de recompensa del cerebro está constituido por varias vías, de las cuales la mesolímbica parece ser la más importante. Las neuronas donde comienza el sistema están situadas en el área tegmental ventral del mesencéfalo (ATV), donde se produce la dopamina que se libera en las sinapsis de las proyecciones que alcanzan el núcleo accumbens y otras regiones del estriado (sistema mesolímbico). Otra de las vías, la mesocortical, se origina también en el ATV y sus proyecciones alcanzan la corteza prefrontal. A partir de los estudios iniciales de Olds y Milner (1954) en los que demostraron que las ratas apretaban una palanca de forma continuada cuando estaba conectada a unos electrodos que estimulaban distintas estructuras integradas

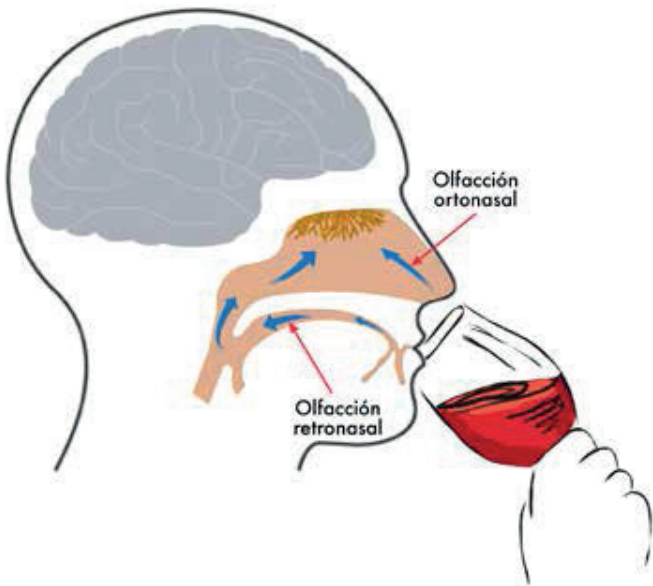


Figura 23. Representación de las regiones de la boca y la nariz en las que comienza el procesamiento del olor y el sabor de los alimentos y las vías a través de las cuales procesan estas características, la ortonasal o la retronasal.

en este sistema, han sido muchos los trabajos que han demostrado su implicación en el aprendizaje operante o mediado por reforzadores, cuyo principal correlato neural sería la liberación de dopamina en el núcleo Acc. Además de demostrar que los olores agradables son capaces de activar regiones de estas vías, en concreto el núcleo accumbens, en la actualidad ya hay una gran cantidad de estudios que establecen una estrecha relación entre el circuito hipotalámico que controla la ingesta y estas vías del refuerzo, abriendo camino a las investigaciones sobre los mecanismos neurales por los que la comida resulta un reforzador tan poderoso.

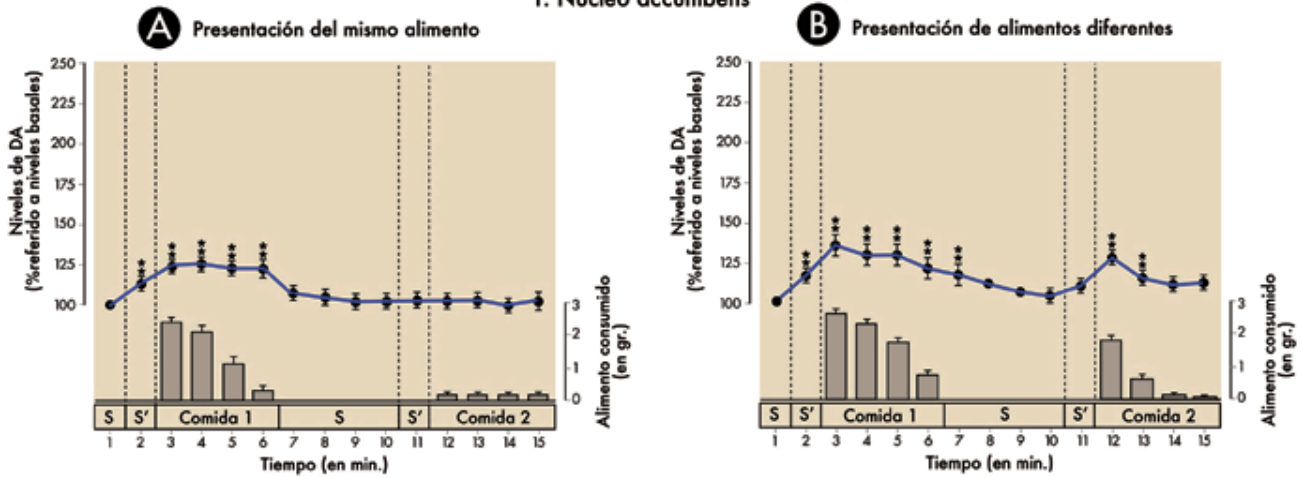
Al final de la década de los 90 se realizaron algunos trabajos que relacionaban la ingesta con la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y en la corteza prefrontal en la rata, concretamente, en experimentos sobre el fenómeno de saciedad sensorial específica, descrito en un apartado anterior. Estos estudios demostraron que cuando se le presentaba a una rata una comida nueva con un alto valor hedónico a través de un cristal, pero sin permitirle comer, se producía un incremento en la liberación de dopamina en las dos estructuras. Estos niveles se incrementaban aún más cuando el animal ya tenía acceso a la comida. Conforme el tiempo de la comida iba pasando, la ingesta del animal disminuía a la vez que también disminuía la canti-

dad de dopamina liberada. En una segunda parte del experimento comprobaron que cuando al animal se le proporcionaba un alimento nuevo, también con un alto valor hedónico, la cantidad de dopamina liberada se volvía a incrementar ante la simple vista de la comida y durante los primeros minutos de ingesta, para posteriormente disminuir con el paso del tiempo conforme el animal iba dejando de comer, tal y como ocurría en la primera parte del estudio. Este efecto, que dependía del grado de privación de los animales, no se repetía, sin embargo, si lo que se presentaba en la segunda comida eran los mismos alimentos que había recibido la rata en la comida anterior (ver figura 24) (Ahn y Phillips, 1999; Bassaro y Di Chiara, 1999; Berthoud, 2011).

Tras estos primeros experimentos en los que se ponía de manifiesto la posible influencia que el circuito de recompensa podría ejercer en la modulación del cese de la ingesta, en la última década se ha investigado con intensidad sobre el aspecto reforzador de la alimentación y el papel que los péptidos implicados en la regulación del inicio y el cese de las comidas podrían tener en el procesamiento del valor hedónico de los alimentos que se ingieren, ya que, como se verá posteriormente en el apartado dedicado a los trastornos alimentarios, algunos autores proponen que el efecto reforzador de los alimentos puede ser una de las principales características que faciliten el desarrollo y el mantenimiento del sobrepeso y la obesidad en los individuos. El objetivo de estas investigaciones ha sido encontrar un sustrato neurobiológico que integre las señales homeostáticas de la conducta alimentaria con las de recompensa que promueve la ingesta de alimentos con alto valor hedónico para los individuos.

Algunos estudios han establecido una relación directa entre los péptidos implicados en el control de la ingesta y los centros de recompensa cerebrales. En relación con los péptidos que estimulan el inicio de la comida, Horvath y sus colaboradores (2001) demostraron que la grelina, en su acción orexígena, puede influir en la actividad dopaminérgica modificando la organización de las aferencias que llegan al ATV. La grelina, como se comentó en el apartado correspondiente, ejerce sus efectos activando diferentes núcleos hipotalámicos implicados en la regulación de la alimentación, bien desde el grupo celular adyacente al tercer ventrículo (Cowley *et al.*, 2003), o bien a través de las proyecciones del NTS al núcleo arcuato. Pero además de actuar sobre estos núcleos, la grelina también parece activar otras áreas cerebrales incluidas en las vías del refuerzo

1. Núcleo accumbens



2. Corteza prefrontal

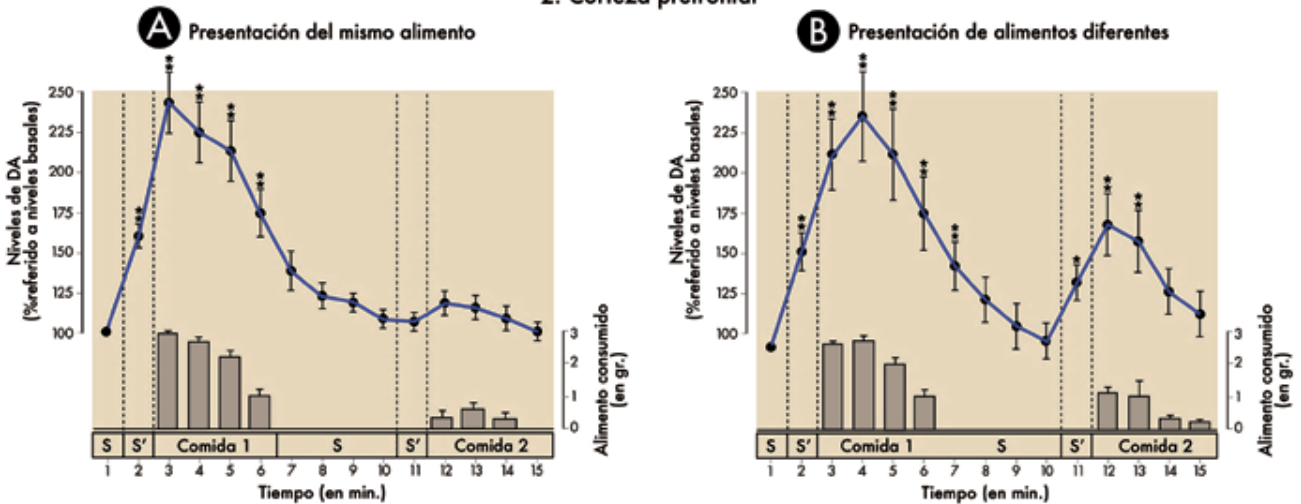


Figura 24. Cambios en la liberación de dopamina (DA) en el núcleo accumbens (1) y en la corteza prefrontal (2), ante la presentación de alimentos con alta palatabilidad en dos comidas consecutivas con el mismo alimento (A) y ante la presentación de alimentos diferentes (B). S: periodo en el que no había comida tras el cristal; S': periodo en el que había comida tras el cristal. Modificado de Ahn y Phillips, 1999).

tales como el ATV y el Acc. En el ATV se han descubierto receptores para la grelina, y el Acc recibe proyecciones desde el ATV, por lo que en el experimento diseñado por Naleid y sus colaboradores (2005) trataron de comprobar la posible relación entre la grelina y la activación de estos núcleos. Para ello, inyectaron grelina directamente en el ATV o en el Acc en ratas, y lo que pudieron observar es que éstas comienzan a comer en ambos casos, siendo la respuesta de ingesta más potente cuando la inyección se aplica en el ATV (Naleid et al, 2005). Por su parte, Abizaid y sus colaboradores (2006) también obtuvieron similares resultados en rata y en ratones ya que pudieron demostrar que cuando se

administran infusiones de grelina directamente sobre las neuronas del ATV se produce un incremento en la ingesta. Además, comprobaron que la administración periférica de grelina mediante inyecciones intraperitoneales incrementaba la síntesis y degradación de dopamina en la rata y en el ratón y, también evidenciaron que este mismo péptido influía directamente en la respuesta electrofisiológica de las células dopaminérgicas del ATV, ya que mediante técnicas de *patch clamp* demostraron que en presencia de grelina, estas células incrementaban el número de potenciales de acción (ver cuadro C.2) (ver figura 25 y 26) (Naleid et al., 2005; Abizaid et al., 2006).

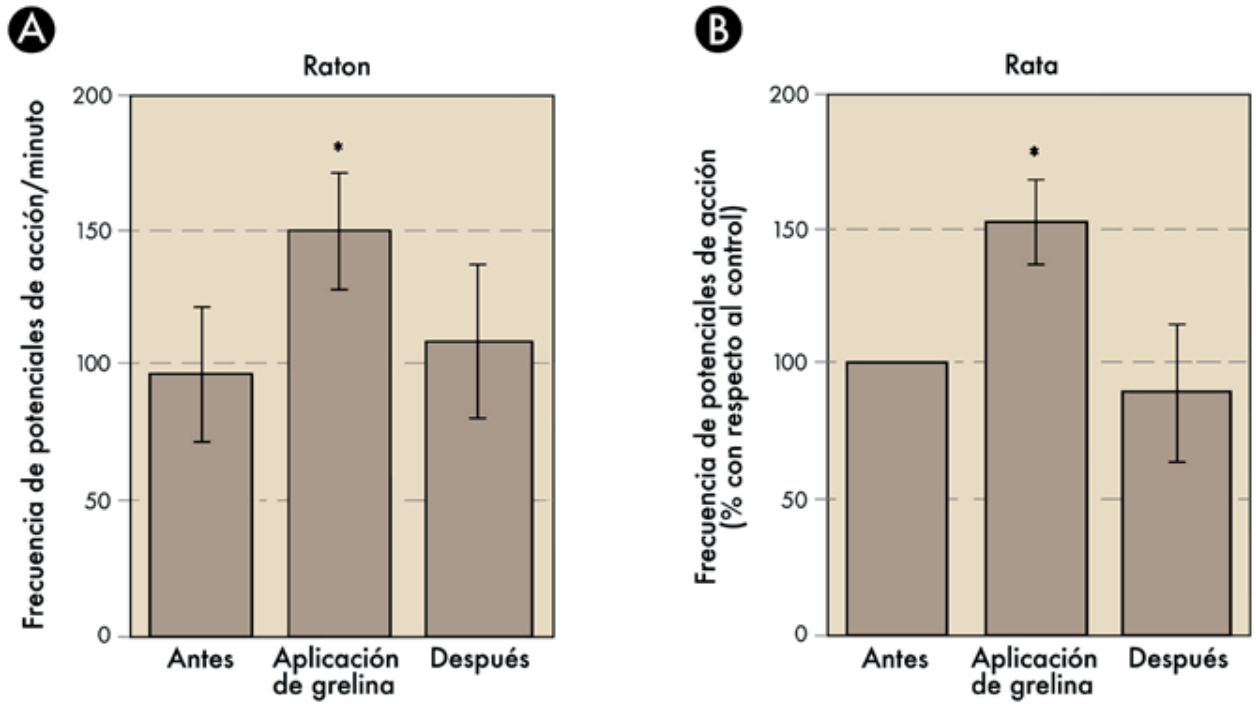


Figura 25. Frecuencia media de potenciales de acción en el área tegmental ventral en ratones (A) y en ratas (B), antes, durante y después de la aplicación de grelina. Adaptado de Abizain *et al.*, 2006).

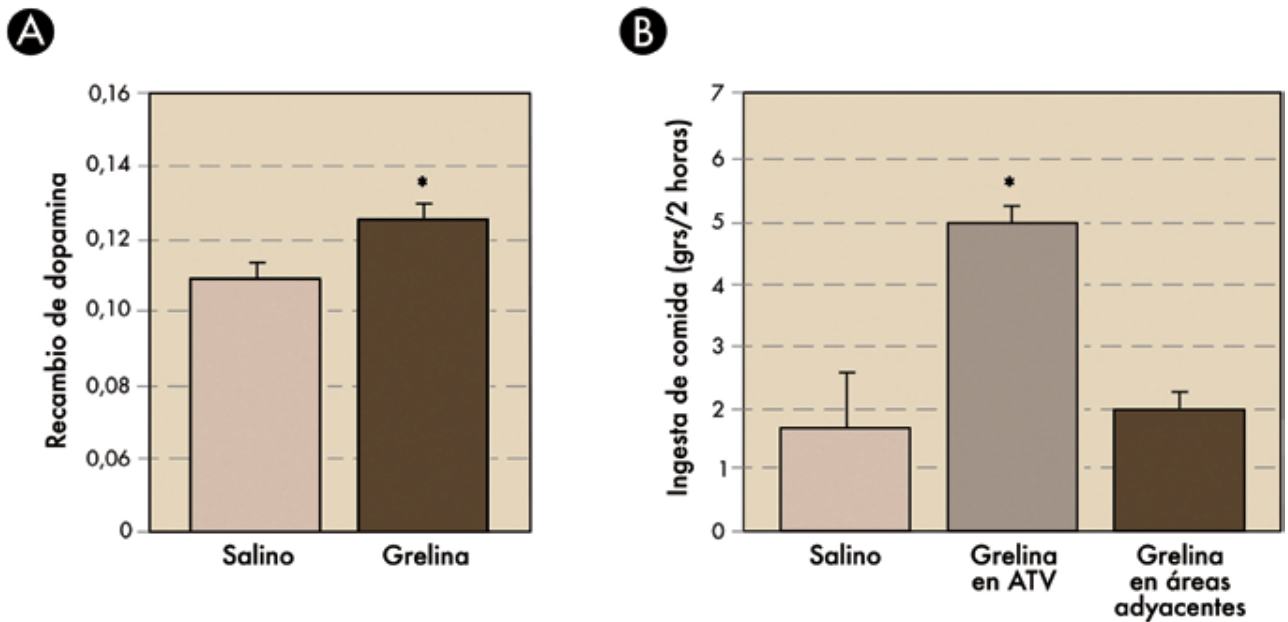


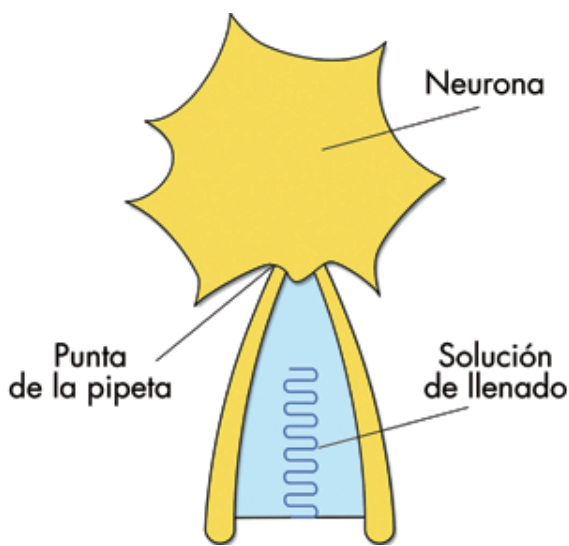
Figura 26. A) Efectos de la administración intraperitoneal de grelina sobre la tasa de síntesis y degradación de la dopamina en el núcleo accumbens en ratas; B) Efecto de la infusión de grelina sobre la ingesta en el área tegmental ventral en comparación con la infusión de suero salino o con la infusión de grelina en otras áreas cerebrales adyacentes. Adaptado de Abizaid *et al.*, 2006.

En los últimos años se ha demostrado la relación entre la grelina y la liberación de dopamina en el cerebro, y también se han obtenido resultados similares con otros péptidos orexígenos que parecen tener capacidad de modular la actividad de estructuras pertenecientes al sistema de recompensa cerebral en relación

con el valor hedónico de los alimentos y sus posteriores efectos en la ingesta. Así por ejemplo, se ha comprobado que las proyecciones de neuronas NPY/PRAG del ARC llegan hasta el ATV y parece que estas conexiones podrían estar implicadas en la valoración del nivel de referencia por el que un alimento es considerado más o menos placentero (Dietrich *et al.*, 2012; Zeltser *et al.*, 2012)

CUADRO 2. Técnica de patch clamp

El *patch-clamp* es una técnica electrofisiológica por cuyo descubrimiento los doctores Erwin Neher y Bert Sakmann recibieron el premio Nobel en 1991. Las técnicas electrofisiológicas estudian la actividad celular a través del registro de la actividad eléctrica de las neuronas y, dependiendo del lugar en el que se sitúe el electrodo, en el interior o exterior de la célula, se puede registrar la actividad intracelular o extracelular, respectivamente. La técnica de *patch clamp* supuso un avance importante ya que los ganadores del premio Nobel lograron obtener registros de los canales iónicos situados en la membrana de las neuronas. La técnica consiste en aproximar un tubo de cristal muy fino, denominado pipeta, con una apertura extremadamente pequeña a la membrana celular, de forma que la superficie de contacto sea mínima. Una vez en contacto con la membrana se aplica una pequeña succión, de tal forma que se establece una continuidad entre el canal iónico y el medio de la pipeta a través de la cual puedan circular los iones. Los cambios de voltaje producidos por el movimiento de los iones se registran y de esta manera se puede medir la respuesta de un único canal iónico en su actividad normal o como respuesta a diferentes elementos que se encuentren en el citoplasma o en el fluido externo de la célula.



En relación con los péptidos anorexígenos algunos estudios han confirmado también una relación de la leptina y la insulina con las vías de recompensa, ya que se ha puesto de manifiesto la posible influencia que estas dos hormonas podrían tener en una caída del valor reforzador de la comida, lo que contribuiría a facilitar el cese de la ingesta. De hecho, estos trabajos han descrito la presencia de receptores para estas hormonas peptídicas en el ATV (Hommel *et al.*, 2006; Morton *et al.*, 2009). Un paso más en esta dirección ha sido dado por otros autores que no solo confirman que la leptina puede actuar sobre el circuito de recompensa, sino que, además, establecen una posible vía de conexión para que esta acción se produzca. Leininger y sus colaboradores (2009) comprobaron que además de las neuronas orexígenas presentes en el HL, este núcleo contenía también neuronas con receptores de leptina sobre las que actúa dicha hormona. En su trabajo comprobaron que la leptina, además de activar directamente las neuronas POMC/CART del núcleo arcuato, contribuye también al cese de la ingesta al activar los receptores de leptina en las neuronas del HL, los cuales a su vez, actuarían sobre el ATV produciendo una modulación del sistema dopaminérgico en relación con el valor recompensante de los alimentos (Leininger *et al.*, 2009). El conjunto de estos resultados permitiría sugerir que el ATV es sensible a la leptina, insulina y grelina y que la actividad de las neuronas dopaminérgicas puede ser modulada por estas señales (Gao y Horvath, 2008).

De todos los estudios que se han revisado en los párrafos anteriores se puede extraer la conclusión de que, para desencadenar el inicio de la comida, la acción de los péptidos orexígenos sobre el ATV y sus proyecciones al Acc podría constituir un mecanismo integrador de las señales que indican el estado metabólico del organismo y su situación energética, con las señales que desencadenan los procesos hedónicos que acompañan a la ingesta de alimentos. Por su parte, los péptidos anorexígenos actuarían en los mismos circuitos neurales inhibiendo este mecanismo (Fligewicz y Sipols, 2010; Liu y Borgland, 2015; Kenny, 2011).

RESUMEN INTERMEDIO. Circuito de recompensa en la regulación de la ingesta.

La palatabilidad de los alimentos determina en gran medida el tipo de alimentos que se ingieren y la cantidad que se consume de ellos. Los receptores sensoriales que reciben inicialmente el olor y el sabor de los alimentos son los encargados de transmitir a las áreas de la corteza cerebral correspondientes el resultado de las percepciones que reciben. Asimismo, esta información llega también a diferentes estructuras que integran el circuito de recompensa cerebral, entre las que se encuentran el núcleo accumbens y la corteza orbitofrontal. Distintos estudios sugieren que los alimentos que resultan apetitosos para los individuos pueden estar funcionando como reforzadores naturales y por tanto, participar en la regulación de la cantidad de comida que se ingiere. Por una parte se ha comprobado en estudios en ratas que, al igual que sucede cuando se consumen drogas, ingerir alimentos con un alto valor hedónico provoca un incremento en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Por otra parte, experimentos realizados en estos mismos animales han demostrado que alimentos que resultan muy apetitosos cuando se comienza a comer pierden su valor hedónico conforme transcurre la comida, lo que determinaría la cantidad de alimento que se ingiere. Además, actualmente también se conocen datos que relacionan la actividad de los péptidos reguladores de la ingesta con estructuras que integran el circuito de recompensa, siendo los más concluyentes los obtenidos con la grelina, aunque también se han obtenido resultados que relacionan los péptidos NPY, PRAG, leptina o insulina con actividad en el ATV, estructura integrante de las vías de recompensa cerebrales. Estos resultados ponen de manifiesto que el circuito de recompensa podría estar influyendo en la modulación del inicio y el cese de la ingesta.

4.8. Integración de las señales energéticas y de recompensa

Las investigaciones recientes permiten sugerir el trazado de un circuito neural a través del cual las señales periféricas e internas del organismo que envían información sobre su situación energética se integran con aquellas que responden al valor placentero que supondría ingerir ciertos alimentos para dar como resultado la decisión del individuo sobre qué, cuánto y cuándo comer.

Las características sensoriales sobre la palatabilidad de los alimentos que activan los receptores gustativos, olfativos, visuales y de textura se transmiten desde

los órganos sensoriales correspondientes hasta el núcleo del tracto solitario en el tronco del encéfalo. Desde aquí la información llega a la corteza gustativa primaria encargada de procesar estas características del estímulo (Rolls, 2006). Desde la corteza gustativa primaria la información llega a la corteza gustativa secundaria, situada en la corteza orbitofrontal en la zona caudolateral. A través de proyecciones que se originan en las cortezas gustativas primaria y secundaria las características de los alimentos relativas a su palatabilidad llegan al núcleo accumbens, que a su vez están moduladas por la información que llega desde el ATV.

Por su parte, la información sobre la situación metabólica del organismo llega por una parte a los núcleos hipotalámicos que controlan la ingesta, principalmente el núcleo arcuato, lateral y paraventricular del hipotálamo y, por otra, al tronco encefálico, en concreto al complejo dorsovagal, que incluye al NTS.

Por tanto, la información sobre la palatabilidad de los alimentos que se analiza en el ATV y el núcleo accumbens debe integrarse y coordinarse en alguna estructura o región determinada, con la que llega desde la periferia y el interior del organismo relativa a la situación energética de los almacenes a corto y largo plazo del cuerpo y que es señalizada por los diferentes péptidos orexígenos y anorexígenos (leptina, POMC, grelina, NPY, etc.). Parece ser que la estructura que cumpliría con los requisitos necesarios para garantizar la coordinación de la información que llega en un momento concreto sobre la situación alimentaria de un individuo para que la ingesta se inicie o cese es el HL. Por una parte esta estructura recibe información directa desde el ARC en relación con la situación energética del organismo, a la que puede responder a través de dos poblaciones neuronales diferentes en el contenido de sus neuropéptidos, orexígenos (orexina) y anorexígenos (leptina, α -MSH) y, por otra parte, al HL le llega información sobre el valor hedónico de los alimentos desde el ATV y el Acc. Se podría sugerir que el procesamiento de toda esta información daría como resultado una señal de respuesta que llegaría a los núcleos del tronco encefálico implicados en el control motor de esta conducta, hacia los que el HL también envía proyecciones, teniendo como consecuencia el desencadenamiento del inicio o el cese de la ingesta, según el resultado del procesamiento de todas las señales que hayan convergido en el HL (ver figura 27) (Kelley *et al.*, 2005; Leininger *et al.*, 2009; Morton *et al.*, 2014).

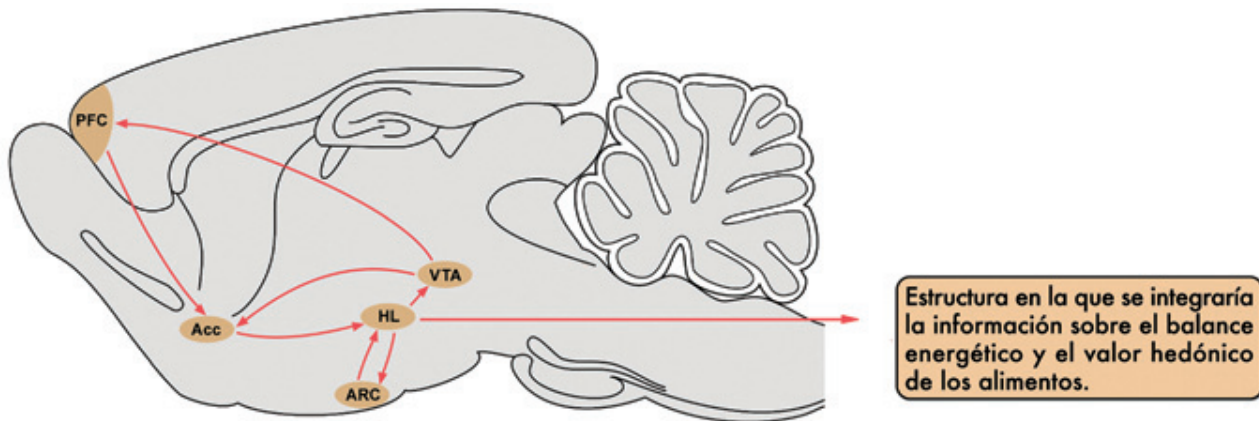


Figura 27. Representación de la integración de los circuitos de recompensa y homeostático en la regulación de la ingesta.

En esta integración tendría una función relevante el núcleo lateral del hipotálamo ya que recibiría información del balance energético del organismo desde el núcleo arcuato, y sobre el valor hedónico de los alimentos desde el núcleo accumbens. A su vez, desde el hipotálamo lateral se enviaría el resultado de esta integración de vuelta al núcleo arcuato así como al área tegmental ventral.

Por lo que se ha expuesto en este apartado, el circuito de recompensa cerebral podría tener una función relevante en el inicio y mantenimiento de la ingesta, sobre todo de alimentos con un alto valor hedónico para los individuos. Aunque existe mucho debate sobre si los mecanismos que promueven la ingesta de alimentos con alta palatabilidad sobre este circuito son los mismos que los que producen la administración de drogas, no hay un acuerdo unánime en la actualidad. Pero lo que sí es aceptado por la gran mayoría de los investigadores es que la anticipación del placer que supone ingerir un alimento del que ya se tiene experiencia y se sabe de alto valor hedónico es un potente motivador de la alimentación y podría explicar por qué las personas siguen comiendo aún en situaciones en las que no hay una demanda energética por parte del organismo y la homeostasis está asegurada (Kenny, 2011).

4.9. Sistemas de neurotransmisión implicados en la ingesta

Además del sistema dopaminérgico, como se ha visto en apartados anteriores, otros sistemas de neurotransmisión han sido relacionados con el control de la ingesta. Los resultados más concluyentes se han obtenido en el sistema serotoninérgico.

Trabajos que comenzaron en la década de los 70 del siglo pasado ya pusieron de manifiesto una relación consistente entre la serotonina y la regulación del hambre y la saciedad. El núcleo encefálico que integra una mayor cantidad de neuronas serotoninérgicas es el nú-

cleo del rafe. Las proyecciones de estas neuronas llegan a muy diversas zonas del encéfalo entre las que se encuentran regiones hipotalámicas implicadas en la alimentación, como el ARC. En los primeros estudios que se realizaron, se comprobó que lesiones del núcleo del rafe o la inhibición de las neuronas de esta estructura provocaban en animales hiperfagia y obesidad. Sin embargo, la administración central de serotonina o de alguno de sus precursores tenía el efecto contrario, ya que provocaba una pérdida del apetito (para revisión ver Donovan y Tecott, 2013). Los resultados de todos los trabajos realizados sobre la influencia serotoninérgica en la ingesta establecieron que la serotonina podría tener una función anorexígena sobre la alimentación.

Estudios posteriores han relacionado la actividad de varios receptores de serotonina con la inhibición del apetito, en concreto los receptores 2C y 1B. El 5-HT_{2C}R se encuentra altamente expresado en las neuronas POMC del ARC, y las neuronas PRAG del ARC poseen una gran cantidad de receptores 5-HT_{1B}R. Diferentes estudios han comprobado que la activación de ambos receptores ejerce un efecto anorexígeno sobre la ingesta (Xu *et al.*, 2008; Bouwknecht *et al.*, 2001; Lucas *et al.*, 1998; Heisler *et al.*, 2006; Donovan y Tecott, 2013).

5. PROGRAMACIÓN DEL CIRCUITO DE LA INGESTA

Antes de adentrarnos en la explicación de los trastornos alimentarios es necesario conocer cómo se desarrolla el circuito que regula la ingesta, puesto que como veremos posteriormente, para que la red cerebral impli-

cada en la regulación de la alimentación en los adultos funcione de una forma adecuada es muy importante que durante el desarrollo las condiciones tanto internas como externas a los organismos se encuentren dentro de unos límites considerados normales. Estas condiciones incluyen la disponibilidad de alimentos o el tipo de dieta, entre otros factores.

Bouret y Simerly en el año 2004 publicaron una serie de trabajos en los que proponían que la presencia de leptina durante los primeros días de vida era fundamental para que las conexiones entre los principales núcleos hipotalámicos que regulan la ingesta se desarrollaran correctamente en ratones (Bouret y Simerly, 2004a; 2004b).

Algunos años antes de la publicación de estos trabajos, Ahima y sus colaboradores ya habían puesto de manifiesto que los niveles de leptina durante el desarrollo experimentaban un incremento muy significativo durante la segunda semana de vida postnatal que, por otra parte, no correlacionaba con una disminución significativa del peso de los animales como sería de esperar si la leptina estuviera desempeñando la función de

saciedad que se ha descrito en los animales adultos. Estos resultados parecían sugerir que, posiblemente, la leptina pudiera tener alguna función en el desarrollo del cerebro (Ahima, 1998; Mistry *et al.*, 1999; Schmidt *et al.*, 2001; Bouret y Simerly, 2004a; 2004b; 2006).

Los experimentos que llevaron a cabo Bouret y Simerly confirmaron estas primeras propuestas. Estos estudios fueron realizados en ratones con una mutación en el gen que produce la leptina (Lep^{ob}/Lep^{ob}), lo que provocaba una disminución en los niveles de la proteína que codifican y, por tanto, la aparición de obesidad al faltarles la señal de saciedad que provoca el cese de la ingesta. Mediante técnicas de DiI (1,1'-dioc-tadecyl-3,3',3'-tetramethylindocarbocyanine perchlorate), un compuesto que inyectado en una estructura determinada permite seguir el trazado de conexiones eferentes hacia otros núcleos, comprobaron en ratones Lep^{ob}/Lep^{ob} que las proyecciones desde el ARC, donde inyectaron el trazador, no tenían la misma consistencia que en ratones sin mutación de la misma camada, ni tampoco se desarrollaban en el mismo periodo de tiempo, sino que lo hacían con retraso (ver figura 28).

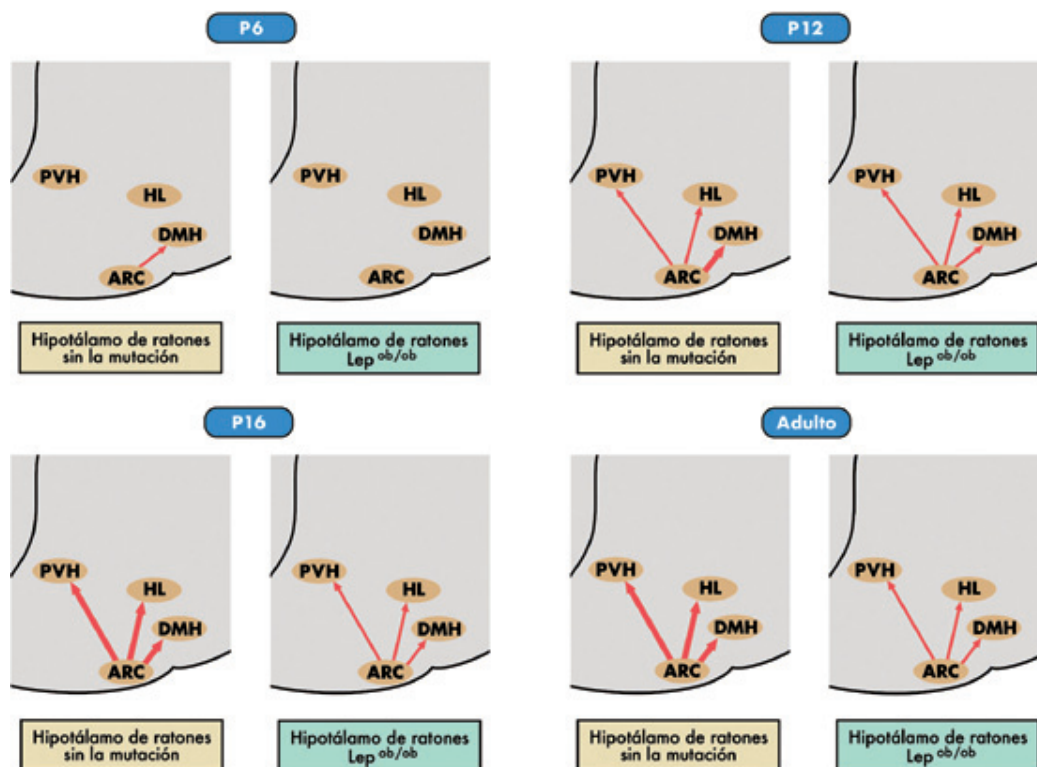


Figura 28. Dibujo esquemático en el que se representan en secciones sagitales de cerebro de rata los periodos en los cuales se establecen las proyecciones entre los núcleos hipotalámicos que regulan la ingesta en ratones y la intensidad de las mismas y se compara su desarrollo con el que experimentan estas mismas proyecciones en ratones Lep^{ob}/Lep^{ob} (Bouret y Simerly 2004).

En ratones normales las proyecciones desde el ARC hasta el DMH se establecen entre los días post-natales 5 y 6 (P5 y P6), llegando al patrón de adulto en P12. Por su parte, las proyecciones entre el ARC y el PVH se establecen entre los días P8 y P10 y alcanzan un patrón de desarrollo adulto en torno al P16 y, finalmente, las conexiones entre el ARC y el HL comienzan a establecerse sobre el día P12 y continúan desarrollándose hasta el día P16. Pero cuando aplicaban este mismo trazador a los ratones mutantes en la misma estructura, el ARC, pudieron comprobar que este patrón estaba considerablemente retrasado y que aunque el circuito estaba completamente establecido cuando llegaban al periodo adulto, en estos animales no tenía la misma densidad de conexiones que en los ratones sin la mutación. Lo más relevante de estos estudios es que cuando a los ratones mutantes se les administraba leptina intraperitonealmente desde el día P4 hasta el P12, las conexiones entre el ARC y el PVH incrementaban en densidad hasta niveles parecidos a los animales controles, cosa que no ocurría si se administraba la leptina durante un periodo diferente o a los animales adultos. Estos resultados sugerían que posiblemente existe un periodo crítico durante el cual el circuito hipotalámico que regula la ingesta es sensible a la acción de la leptina, y que esta hormona podría ser determinante a lo largo del desarrollo en la programación de este circuito. Durante este periodo la leptina actuaría como un factor trófico necesario para el establecimiento de las conexiones hipotalámicas que controlan la ingesta, más que como un factor de saciedad sobre un sistema todavía inmaduro (Bouret y Simerly, 2004a, 2004b).

Otros autores también demostraron en otro tipo de experimentos que la leptina podría tener un papel relevante en la programación del circuito de la ingesta. Vickers y sus colaboradores (2005) pusieron de manifiesto que la administración de leptina, desde el día P3 hasta el P13, en ratas que habían sido sometidas a desnutrición durante la etapa fetal mediante restricción de calorías a sus madres gestantes, lograba evitar el desarrollo de la obesidad, hiperinsulinemia e hiperleptinemia, especialmente en respuesta a comidas ricas en grasas, que aparecía en los animales que no habían sido tratados con leptina (Vickers *et al.*, 2005; 2012).

Como se ha podido comprobar por lo expuesto en este apartado, la leptina podría ser un factor relevante durante los primeros momentos del desarrollo para el

establecimiento de un circuito regulador de la ingesta que funcione de forma adecuada cuando los organismos son adultos.

6. TRASTORNOS ALIMENTARIOS

6.1. Por exceso de ingesta: obesidad

La alimentación constituye hoy en día una de las grandes preocupaciones sociales, puesto que el desarrollo de los países conlleva en la mayoría de los casos a la aparición de trastornos alimentarios que tienen en el corto y medio plazo graves consecuencias. Los trastornos alimentarios constituyen en la actualidad un problema muy grave de salud pública y la obesidad ha sido catalogada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la epidemia del siglo XXI. Según datos de esta organización, en 2014 más de 1900 millones de adultos de más de 18 años tenían sobrepeso, y de estos, 600 millones eran obesos. Esto supone que aproximadamente el 13% de la población adulta mundial mayor de 18 años en 2014 eran obesos y un 39% tenían sobrepeso. Desde el año 1980 hasta 2014 el número de personas obesas se ha multiplicado por más de dos y, siendo estos datos ya en la actualidad muy alarmantes, aún lo son más las previsiones para los próximos años, ya que la gran mayoría de los expertos en esta área están de acuerdo en que los cálculos para el futuro muestran una clara tendencia de incremento en estos porcentajes. Motivo especial de preocupación lo constituye el alto índice de sobrepeso infantil que cifraba la OMS en

CUADRO 3. Índice de masa corporal

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso y la obesidad como *una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud*. Para poder estimar cuándo esta acumulación de grasa sobrepasa el límite de lo que se considera normal se utiliza el índice de masa corporal (IMC), que tiene en cuenta la relación entre el peso y la estatura de una persona y se calcula según la siguiente fórmula:

$$\text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)}$$

Según la OMS, el sobrepeso viene determinado por un IMC igual o superior a 25 y la obesidad por un IMC igual o superior a 30. Este índice se aplica por igual a hombres y mujeres adultos de todas las edades, pero no debe ser considerado como único indicador de forma estricta sino a título orientativo junto con otros factores fisiológicos y anatómicos.

2013 en más de 42 millones de niños menores de cinco años de edad. En nuestro país, en el año 2005 las autoridades sanitarias promovieron una campaña contra la obesidad infantil con el objetivo, por una parte, de inculcar hábitos de alimentación saludable y, por otra, de tomar medidas en relación con la industria alimentaria para fomentar la utilización de componentes saludables en los alimentos y descartar aquellos de los que se conocen sus efectos dañinos a corto y largo plazo. Hoy en día las consecuencias de la obesidad para la salud están claramente detectadas y catalogadas en lo que se conoce como «el Síndrome Metabólico». Este síndrome engloba trastornos que hasta ahora se consideraban enfermedades aisladas pero que, por su etiología, son ya agrupadas bajo esta etiqueta. Estos trastornos son la diabetes, la obesidad, la hipertensión, la hiperlipemia y la arterioesclerosis. Cuando se analizan estos datos cabe preguntarse por qué un sistema que está diseñado para procurar a los organismos energía suficiente con la que llevar a cabo la actividad que los cambios ambientales demandan, pierde con frecuencia la capacidad de

regular de forma óptima los procesos que controla provocando trastornos graves de salud, que en una proporción significativa contribuyen a la muerte.

Pero, ¿por qué se produce la obesidad? La respuesta es muy sencilla, la obesidad se produce cuando el número de calorías que ingiere una persona supera al número de calorías que gasta. El balance energético se desequilibra y el resultado es que las calorías en exceso se almacenan en los depósitos a largo plazo del tejido graso (ver figura 29 y cuadro 3).

El gran incremento en los índices de obesidad en las sociedades desarrolladas se debe fundamentalmente a dos factores, el aumento de alimentos de alto contenido calórico en la dieta, sobre todo azúcares y grasas, y a la disminución de la actividad física que impera en general en los países en los que la tecnología ha procurado una vida más sedentaria a sus habitantes. Estos cambios, que permiten a los individuos una vida más cómoda y confortable, tienen como contrapartida un alto riesgo en padecer obesidad y diversos trastornos relacionados con ésta.

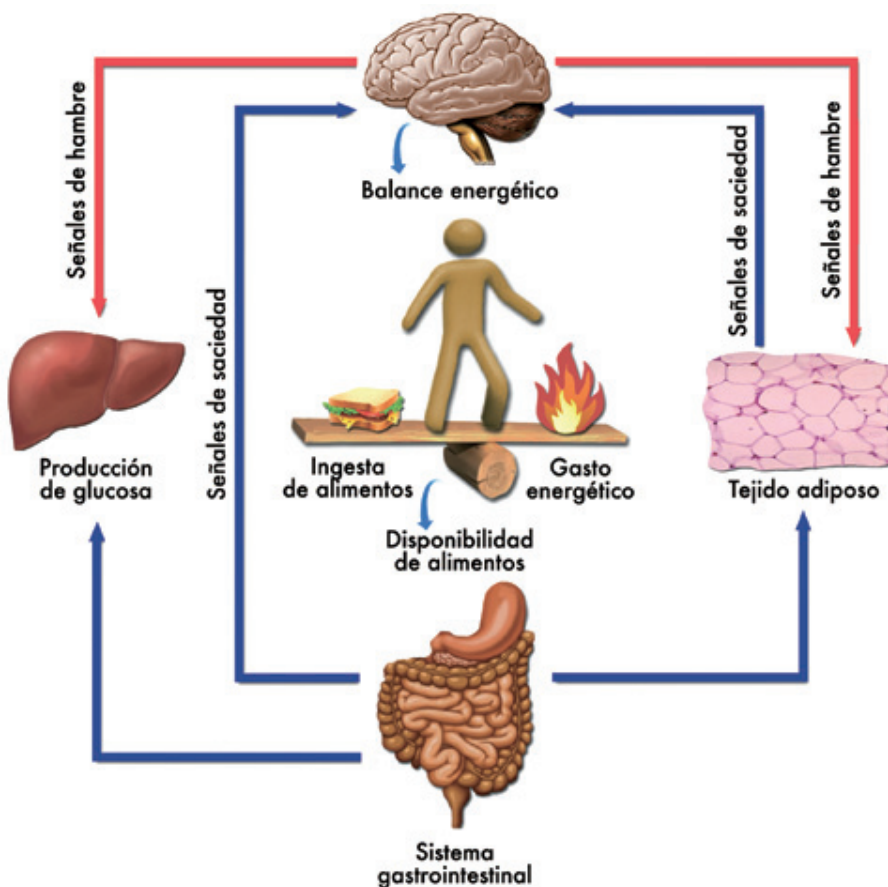


Figura 29. El balance energético viene determinado por el equilibrio entre la ingestión de calorías en la dieta y el gasto energético del organismo. La pérdida de este equilibrio debida a un incremento en la cantidad de calorías ingeridas provocará un aumento en los depósitos de los almacenes a corto y a largo plazo, a lo que el organismo responde enviando señales de saciedad al cerebro. A su vez, cuando el equilibrio energético se altera por un déficit de calorías el cerebro pone en marcha los mecanismos necesarios para que el cerebro envíe señales que estimulen el apetito. Cuando las calorías ingeridas a través de la dieta superan el gasto energético del organismo se produce el sobrepeso y la obesidad.

6.1.1. El Síndrome Metabólico, la insulinoresistencia y el fenotipo ahorrador

Parte de la explicación de por qué la obesidad ha llegado a ser una epidemia en nuestros días se puede obtener conociendo cuál ha sido la evolución de este sistema a lo largo de la existencia de la humanidad. José Enrique Campillo, en su libro *El mono obeso. La evolución humana y las enfermedades de la opulencia: diabetes, hipertensión, arteriosclerosis* (2004), basándose en estudios realizados por su propio grupo y por otros autores, hace una revisión de la posible influencia del diseño evolutivo del sistema alimentario de los seres humanos en el incremento tan alarmante de la obesidad en poblaciones que viven en sociedades desarrolladas. La conclusión de todos los estudios realizados en este ámbito es que el sistema de control de la alimentación, resultado de la evolución de millones de años, se ve forzado a responder en una situación diferente a la situación real en la que evolucionó.

Los primates antecesores de los homínidos habitaban territorios en los que la alimentación no debía ser un problema, puesto que su actividad se desarrollaba en bosques tropicales en los que la alimentación estaba basada en nutrientes vegetales de los que podía disponer en cantidades considerables. Pero esta situación no duró mucho tiempo y los periodos posteriores de la evolución no se caracterizaron ni por el mismo tipo de nutrientes ni por su completa disponibilidad; la dieta se transformó en eminentemente carnívora y su presencia no estaba en absoluto garantizada, por el contrario, dependía de lo que podían conseguir en función de la época del año y con mucha frecuencia no tenían con qué alimentarse. En estas condiciones, un sistema que les permitiera obtener el mayor aprovechamiento de todo lo que ingerían les garantizaría una mayor probabilidad de supervivencia. Esta situación se mantuvo durante algunos millones de años, lo que dio como resultado que toda la anatomía y fisiología de los individuos se fuera adaptando a estas condiciones, que fueron las predominantes durante un periodo muy extenso. En épocas ya muy recientes, los humanos comenzaron a establecerse en lugares de forma más permanente, a cultivar sus propias cosechas y a disponer de nuevo de manera regular de la cantidad de alimentos necesarios para su supervivencia. Esta modificación de costumbres trajo como consecuencia dos cambios muy importantes, por una parte, la dieta varió considerablemente incrementando proporcionalmente la canti-

dad de hidratos de carbono que se ingerían, procedentes sobre todo del cultivo de cereales y, por otra, los periodos de hambruna, aunque siguieron existiendo, no eran tan intensos ni se prolongaban tanto en el tiempo como en épocas anteriores. Estos dos factores, la cantidad de hidratos de carbono y, sobre todo azúcares, que se ingieren en la dieta, y la disponibilidad continua de alimentos, es lo que caracteriza a las sociedades desarrolladas en la actualidad. Tomando en consideración la evolución del hombre, estos cambios se han producido en un periodo mínimo de tiempo, lo que no ha posibilitado la adaptación de los organismos a esta nueva situación (Campillo, 2004; Corella y Ordovás, 2007).

Síndrome Metabólico: da nombre a un conjunto de trastornos, diabetes tipo 2, hiperlipemia, obesidad, arterioesclerosis e hipertensión, que con gran frecuencia aparecen juntos. Parece que su origen está en la insulinoresistencia que podría ser explicada en muchos casos por la evolución del sistema que controla la alimentación, que no es el más adecuado en sociedades con gran disponibilidad de comida con alto contenido graso y calórico.

Insulinoresistencia: fenómeno que se produce cuando la insulina no puede realizar su función de facilitar el transporte de la glucosa al interior de las células.

Hiperinsulinemia: elevación de los niveles de insulina en la sangre.

¿Qué supuso esto para el desarrollo del sistema digestivo y su regulación y cómo podría explicar el incremento tan importante en los casos de obesidad y de síndrome metabólico en la actualidad? Parece ser que la insulinoresistencia podría ser el mecanismo desencadenante de todo este proceso (ver figuras 30 y 31).

Como se ha visto en secciones anteriores de este mismo capítulo, la insulina constituye la llave para que las células del organismo puedan utilizar la glucosa y mantener así el metabolismo energético, sin embargo, las neuronas están exentas de esta condición ya que pueden utilizar la glucosa directamente sin intervención de la insulina. La insulinoresistencia es la principal causa de la diabetes tipo 2. Esta se produce cuando hay algún impedimento para que la insulina se una a sus receptores en las células impidiendo, por tanto, el paso de la glucosa. Este impedimento puede ser por parte del receptor o de la propia insulina, pero el caso es que el mecanismo no funciona, la glucosa no puede pasar al interior de las células y como

consecuencia de estos dos sucesos se incrementan los niveles de glucosa en sangre. El alto nivel de glucosa estimula al hígado para que siga secretando insulina, lo que provoca a la vez un incremento considerable de los niveles de insulina en la circulación sanguínea. Por tanto, la ineficacia de la insulina en activar sus receptores provoca un enlentecimiento considerable de la captación de la glucosa por las células. Cuando esta situación se mantiene en el tiempo, el metabolismo del hígado se encuentra alterado, lo que tiene efectos sobre los transportadores de las grasas, produciendo una acumulación de estas en las paredes de las arterias y provocando otros dos síntomas característicos del síndrome metabólico: la arteriosclerosis y la hipertensión (ver figura 31) (Campillo, 2004).

La propensión hacia la insulinoresistencia podría tener una base genética, y algunos autores han propuesto que la insulinoresistencia y la posterior hiperinsulinemia resultante por la falta de efecto de la insulina podría ser el mecanismo del que la evolución ha dotado a los organismos para sobrevivir en ambientes hostiles. El cerebro para su mantenimiento necesita una aportación constante de glucosa y puesto que este suministro es imprescindible para la supervivencia, un mecanismo que impidiera que la glucosa fuera utilizada masivamente por otras células del organismo redundaría a la larga en una mejor adaptación a condiciones en las que la alimentación no está disponible de forma permanente y hay escasa contribución de hidratos de carbono en la dieta como consecuencia de una alimentación eminentemente carnívora. Por tanto, una disminución en el efecto de la insulina en estas condiciones no es perjudicial, al contrario, se convierte en una ventaja. El problema es que cuando esta situación cambia y de una dieta con alto contenido proteico y bajo en carbohidratos se pasa a una dieta con una proporción alta de hidratos de carbono, la ventaja se convierte en desventaja por los efectos que se han descrito y, sobre todo, en los tiempos más recientes en los que los carbohidratos que se consumen tienen un alto contenido de azúcares refinados que hacen que la disponibilidad de glucosa por parte del organismo sea mayor. A favor de esta hipótesis estaría el hecho de que durante el embarazo las mujeres presentan cierto grado de insulinoresistencia dando lugar a lo que se conoce como diabetes gestacional. Esta insulinoresistencia en los tejidos de la madre le permite al feto disponer de más glucosa durante su desarrollo (Colagiuri y Miller, 2002; Campillo, 2004).

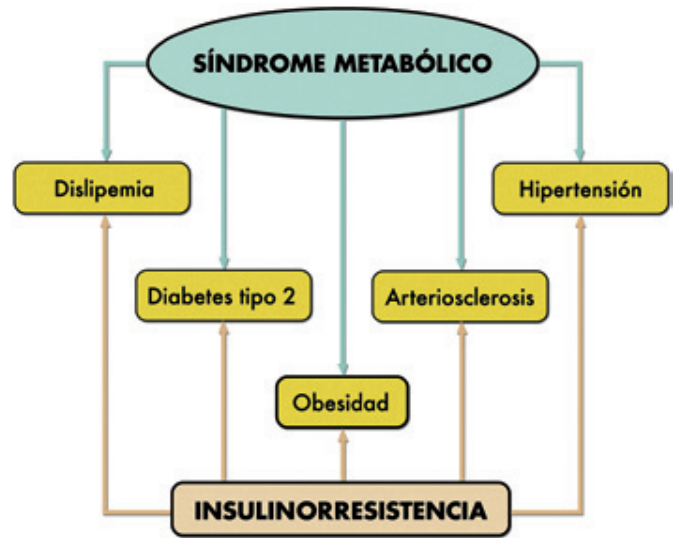


Figura 30. Trastornos que integran el síndrome metabólico y su consecuencia, la insulinoresistencia.

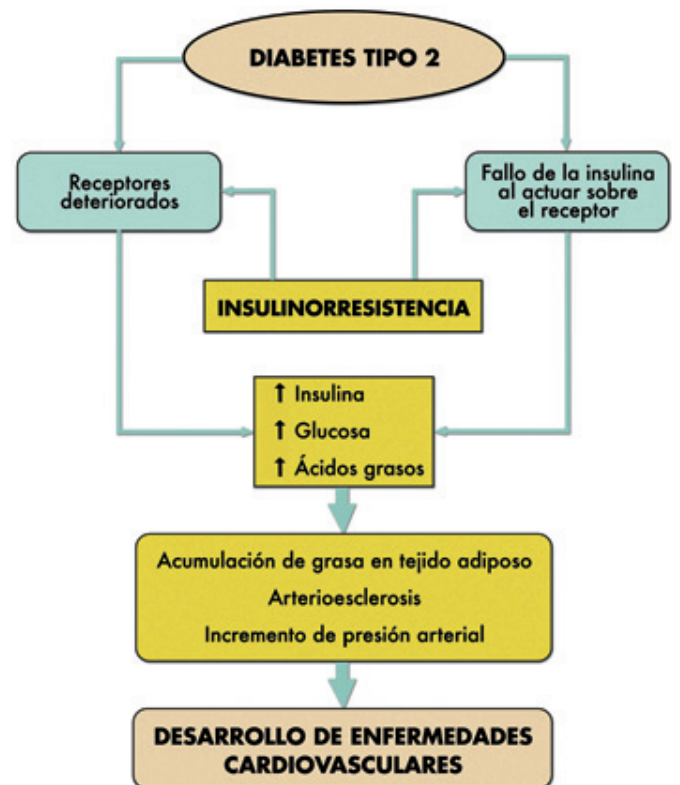


Figura 31. Efectos producidos por la insulinoresistencia que aparecen asociados generalmente en la diabetes tipo 2.

Lo que se ha descrito en el párrafo anterior son las características de lo que se ha denominado fenotipo ahorrador, es decir, la existencia de un metabolismo muy eficaz que aprovecha todos los nutrientes pero que a la vez es capaz de llenar todo lo posible tanto los almacenes de reservas a corto como a largo plazo. La hipótesis del gen ahorrador publicada por Neel en 1962 contemplaba la posibilidad de que la tendencia del organismo a almacenar y aprovechar toda la energía disponible en los nutrientes que ingiere se produjera por una determinación genética cuya expresión fenotípica es la insulinoresistencia (Neel, 1962, O'Dea, 1991). Posteriormente, Hales y Barker en 1992 proponen la **hipótesis del fenotipo ahorrador**, basándose en estudios realizados en la población india. Esta hipótesis sugería que el bajo peso de los niños al nacer, producto de la desnutrición durante la etapa fetal, daba como resultado un incremento en el riesgo de padecer diabetes tipo 2. Estudios posteriores han determinado que, además de bajo peso al nacimiento, la desnutrición durante la gestación provoca alteraciones en las células del páncreas que secretan insulina, las células β . Este deterioro justificaría la insulinoresistencia que se detecta en estos bebés (Hales y Barker, 1992; Phillips, 1996; 2013; Yajnik, 2013). Otros autores sugieren que, además de la desnutrición, el bajo peso al nacer que depende de una falta de funcionamiento de la insulina podría ser debido a una alteración genética que afecte a factores implicados en la regulación de la secreción de insulina en el feto o a la sensibilidad de los tejidos fetales a la acción de la insulina (Hattersley y Tooke, 1999). Por tanto, la posibilidad de adaptar los sistemas implicados en la nutrición a las condiciones de la calidad y disponibilidad de la dieta adquiriendo un fenotipo ahorrador que facilita la supervivencia del individuo, supuso evolutivamente una enorme ventaja para el desarrollo de la especie humana, y podría explicar cómo por efecto ambiental o genético, en el caso de la población india, por ejemplo, los bebés nacen con poco peso y con resistencia a la insulina. El hecho de que esto se produzca durante un momento crítico del desarrollo, en las primeras etapas de la vida, y que sus efectos sean irreversibles, determina a largo plazo un incremento del riesgo a padecer enfermedades como las que se incluyen en el síndrome metabólico, constituyendo en la actualidad un problema grave de salud (Rinaudo y Wang, 2012; Hales and Barker, 2013; Wells, 2013).

Por lo visto anteriormente, se podría explicar por qué en la actualidad la obesidad constituye una epide-

mia en los países desarrollados y el interés por parte de los gobiernos en parar las alarmantes cifras que cada año aparecen sobre este trastorno en diferentes entornos. Pero lo que cabe preguntarse es por qué si la obesidad trae como consecuencia trastornos de salud grave para las personas que la padecen, ¿qué mecanismos provocan que sea tan difícil controlar la ingesta para que el aporte y gasto energéticos sean equilibrados? La respuesta parece estar en que la evolución no solo ha favorecido genética y ambientalmente una predisposición a fortalecer los procesos por los cuales el organismo acumule toda la energía posible en los almacenes a corto y largo plazo, sino que también ha provisto a los organismos de un mecanismo cerebral que reconoce a la comida, sobre todo aquellos alimentos que aportan mayor cantidad de energía al cuerpo, como un refuerzo o recompensa con un alto valor hedónico para asegurarse de que, a pesar de que los almacenes energéticos estén llenos, el organismo esté lo suficientemente motivado ante su presencia para ingerirlos (Di Leone *et al.*, 2012). Por esto, en los últimos años se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios sobre el sistema de recompensa cerebral y su relación con el sistema de la ingesta para tratar de entender los mecanismos que promueven y mantienen la obesidad.

Fenotipo ahorrador: hipótesis propuesta por Hales y Barker en 1992 que trata de explicar por qué cuando las condiciones ambientales son adversas y los niños nacen con un peso por debajo de lo normal, el organismo puede desarrollar una insulinoresistencia provocada por alguna alteración pancreática. Esta insulinoresistencia incrementaría la vulnerabilidad de los sujetos a padecer el síndrome metabólico durante la etapa adulta, si esta se desarrolla en ambientes con alta disponibilidad de alimentos ricos en calorías y grasas.

6.1.2. Obesidad y circuito de recompensa

Hace una década surgieron en la literatura científica algunos artículos que planteaban una cuestión muy relevante en relación con el trastorno de la obesidad. La cuestión es: ¿podría ser considerada la obesidad un trastorno adictivo? ¿Cuáles serían las razones que podrían justificar una respuesta afirmativa? En primer lugar, en el apartado correspondiente a los circuitos cerebrales de recompensa relacionados con la conducta de ingesta se explicaba la base neuroanatómica por la cual la ingesta de alimentos con alto valor hedónico es reforzada y se indicaba, además, que las estructuras clave para el efec-

to recompensante y adictivo de las drogas coinciden con las que alimentos de alto valor hedónico activan para producir sus efectos. Por otra parte, los resultados ya descritos de que la ingestión de alimentos de alta palatabilidad puede producir liberación de dopamina en estructuras implicadas en el refuerzo y la recompensa, efecto característico del consumo de drogas, permitirían plantear la cuestión de si la comida podría estar actuando a través de los mismos mecanismos que las drogas en estos circuitos cerebrales. Finalmente, el hecho de que individuos obesos no sean capaces de reducir su ingesta a pesar de que sus demandas energéticas estén satisfechas y sus almacenes a corto y largo plazo repletos, sino que continúan comiendo aunque sean conscientes de que esto les puede provocar serios problemas de salud, hace pensar que la pérdida de control sobre los alimentos que se ingieren puede ser debida a sus propiedades reforzantes. Estas tres consideraciones han provocado que muchos investigadores se pregunten si la obesidad podría ser considerada como un trastorno adictivo, llegando algunos de ellos incluso a plantear la posibilidad de incluir la obesidad en la categoría de los trastornos de adicción en el DSM-V (Devlin, 2007; Volkow y O'Brien, 2007). Esta posibilidad abriría un nuevo campo de investigación susceptible de revelar claves de interés en el tratamiento de este trastorno.

Aunque como resultado de algunas investigaciones se haya sugerido que algunos casos de obesidad sí podrían estar incluidos entre los trastornos de adicción en el DSM-V, sigue habiendo controversia en torno a esta cuestión que aún está sin resolver. Durante las dos últimas décadas se han llevado a cabo un gran número de estudios sobre este tema pero los resultados no son del todo concluyentes, ya que si bien hay datos que parecen apoyar esta idea, también es cierto que otros resultados no acaban de confirmar completamente la hipótesis. El hecho de que los sustratos neurales a través de los cuales tanto drogas como comida ejerzan sus efectos reforzadores sean los mismos, no quiere decir que los mecanismos que controlen ambos efectos tengan que coincidir en su totalidad.

¿Qué datos sugieren que la comida actúa como un reforzador natural activando los mismos circuitos que las drogas y cuáles sugieren que ambas, comida y drogas, tienen mecanismos de acción diferentes?

Los primeros trabajos realizados en roedores parecían confirmar que un incremento en el consumo de determinadas sustancias altamente palatables como el azúcar presentaban características de conducta adictiva

similar a la desencadenada por las drogas. Se ha demostrado en estudios con ratas que tenían acceso a la comida normal durante 12 horas al día, que cuando se les permitía un acceso intermitente a una solución de azúcar (2 h/día, 3 veces por semana) desarrollaban una serie de conductas que también se producían cuando las ratas estaban bajo un programa de autoadministración de drogas: *bingeing*-atracones, *withdrawal*-abstinencia, *craving*-búsqueda y *cross-sensitization*-sensibilidad cruzada y, lo que era más importante, junto con estas conductas se producían una serie de cambios cerebrales que también presentaban las ratas que se autoadministraban droga, esto es, una disminución en la unión de la dopamina al receptor D2 en el núcleo accumbens y en el estriado y un incremento en la liberación de dopamina y acetilcolina en el núcleo accumbens. Datos similares se han puesto de manifiesto para alimentos ricos en grasa o para la combinación de azúcar y alimentos ricos en grasa (Avena *et al.*, 2006; 2008; 2009; Berner *et al.*, 2008; Wojnicki *et al.*, 2008; Johnson y Kenny, 2010; Ziauddeen *et al.*, 2012).

Por otra parte, estudios que han investigado sobre la capacidad de determinados alimentos de alta palatabilidad, como el azúcar, de producir efectos comportamentales parecidos a los que provocan las drogas, han comprobado que sustancias dulces, como la sacarina y el azúcar, poseen un mayor poder de recompensa que la cocaína. En un experimento se sometía a las ratas a unas sesiones de entrenamiento en cajas de Skinner en las que se situaron dos palancas. Cuando la rata apretaba una de las palancas recibía una dosis de cocaína a través de una cánula situada en la espalda y si pulsaba en la otra obtenía sacarina a través de un tubo del que la rata podía beber. Las ratas apretaban la palanca que les proporcionaba sacarina un número significativamente mayor de veces que la que les suministraba la droga. Similares resultados fueron obtenidos cuando la sustancia palatable era azúcar en lugar de sacarina, por lo que en esta preferencia parece no influir el contenido calórico del nutriente en cuestión (el azúcar posee un mayor contenido calórico que la sacarina), sino el dulzor de este alimento y su poder reforzante (ver figura 32) (Lenoir *et al.*, 2007).

Si bien estos primeros experimentos en animales parecían sugerir que el excesivo consumo de alimentos con alto valor hedónico como los azúcares podría ser explicado por mecanismos similares a los que se producen en la adicción a las drogas, no todos los resultados obtenidos apoyan esta hipótesis. Por una parte, los

PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA

estudios que realizaron Avena y sus colaboradores anteriormente descritos permitieron comprobar que el azúcar se podía comportar como una droga cuando era administrada por atracones, sin embargo, los animales no ganaban peso. Para que esto sucediera, además del azúcar la dieta debía contener alimentos con alto contenido en grasa, lo que se ha denominado dieta de cafetería. Por otra parte, la liberación de dopamina en estructuras del sistema mesolímbico, el estriado principalmente, es el efecto predominante que tiene lugar en el cerebro cuando se administra droga y es precisamente esta liberación de dopamina lo que produce el efecto reforzante. Sin embargo, para que se produzca la ingesta no es suficiente con la liberación de dopamina porque, como se ha visto en el apartado anterior, para que se inicie o cese la alimentación es necesaria la actividad de distintos péptidos que actúan sobre diversas estructuras hipotalámicas (Palmitier, 2007; DiLeone *et al.*, 2012).

Los resultados de estos experimentos parecen indicar que si bien en circunstancias normales ante la presencia de alimentos con una palatabilidad media la ingesta se puede producir por la activación de las neuronas NPY/PRAG de los núcleos hipotalámicos correspondientes y esto se produce sin un incremento en la liberación de dopamina, cuando la sustancia que se presenta tiene un alto valor hedónico la situación puede variar y los animales pueden desarrollar una conducta con alguna connotación de adicción, lo que promueve la ganancia de peso y la obesidad. Esto puede ser especialmente más claro en las situaciones de atracones como se comentaba anteriormente, pero la cuestión es que los casos de obesidad que siguen un patrón de atracones de sustancias con alto valor hedónico son solo una porción de los casos totales, ya que otros muchos casos se producen por una ingesta excesiva de alimentos en general (Avena *et al.*, 2006; 2008; 2009; Ziauddeen *et al.*, 2012; Volkow y Wise, 2005; Volkow *et al.*, 2013).

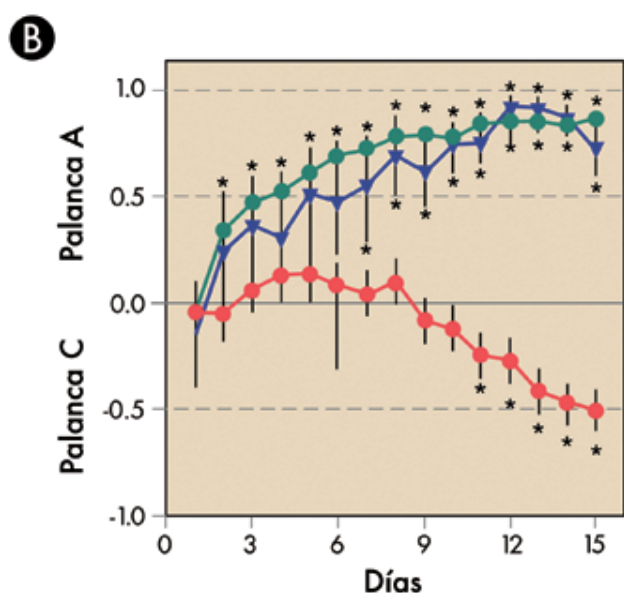
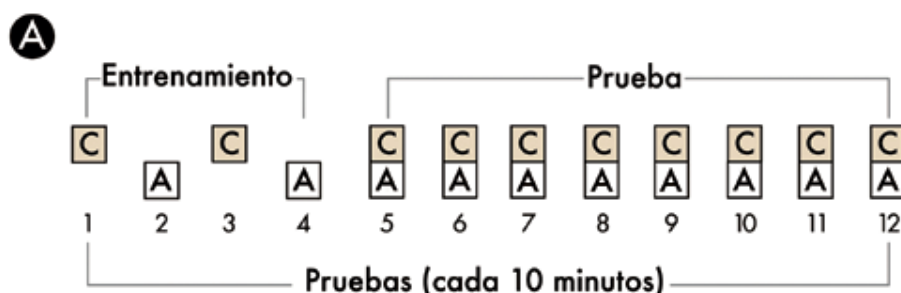


Figura 32. Prueba de selección entre sacarina y cocaína. A) Esquema del procedimiento experimental. Cada sesión se compone de 12 pruebas, espaciadas 10 minutos entre sí. Las 4 primeras se consideran de entrenamiento para que los animales tomen contacto con el diseño experimental y con la consecuencia de sus respuestas a cada una de las palancas, A = azúcar; C = cocaína, y las 8 restantes constituyen la prueba experimental.

B) Gráfica que refleja los resultados obtenidos en las pruebas en las tres condiciones estudiadas: el círculo verde A+/C+; el triángulo azul A-/C-; círculo rojo A-/C+. Adaptado de Lenoir *et al.*, 2007.

Los estudios realizados en humanos presentan un panorama similar. Hay investigaciones que parecen avalar la hipótesis de que la obesidad se asemeja a un trastorno adictivo y otros que no corroboran dicha hipótesis. Entre los que parecen apoyarla está el trabajo realizado por Wang y sus colaboradores en el que demostraron que la disponibilidad de los receptores de dopamina D2 era significativamente menor en sujetos obesos que en individuos con pesos normales y, además, también pudieron comprobar que esta disponibilidad correlacionaba negativamente en los sujetos obesos ya que los que tenían un mayor IMC presentaban la menor disponibilidad de receptores D2 en el estriado. Los autores de este estudio concluyeron que el incremento en la ingesta de estas personas y la consecuente obesidad podría producirse como compensación a la disminución de dopamina (Wang *et al.*, 2001). Sin em-

bargo, como se mencionaba en un apartado anterior, otras investigaciones han reportado que en sujetos no obesos también se produce liberación de dopamina en el estriado y que esta liberación correlaciona con la sensación de palatabilidad que los sujetos tengan sobre los alimentos que ingieren (Small *et al.*, 2003). Por tanto, parece difícil poder afirmar que esta liberación de dopamina por sí misma, sea la causa de la obesidad.

Líneas recientes de investigación apuntan hacia la idea de que es la pérdida de control sobre la conducta de ingesta lo que promueve y mantiene la obesidad de los sujetos. Se ha comprobado en experimentos en humanos que, además de la disminución de dopamina en el estriado también se produce una disminución de la actividad en la corteza prefrontal y, en concreto, en la región orbitofrontal dorsolateral, y en el giro cingulado anterior (ver figura 33).

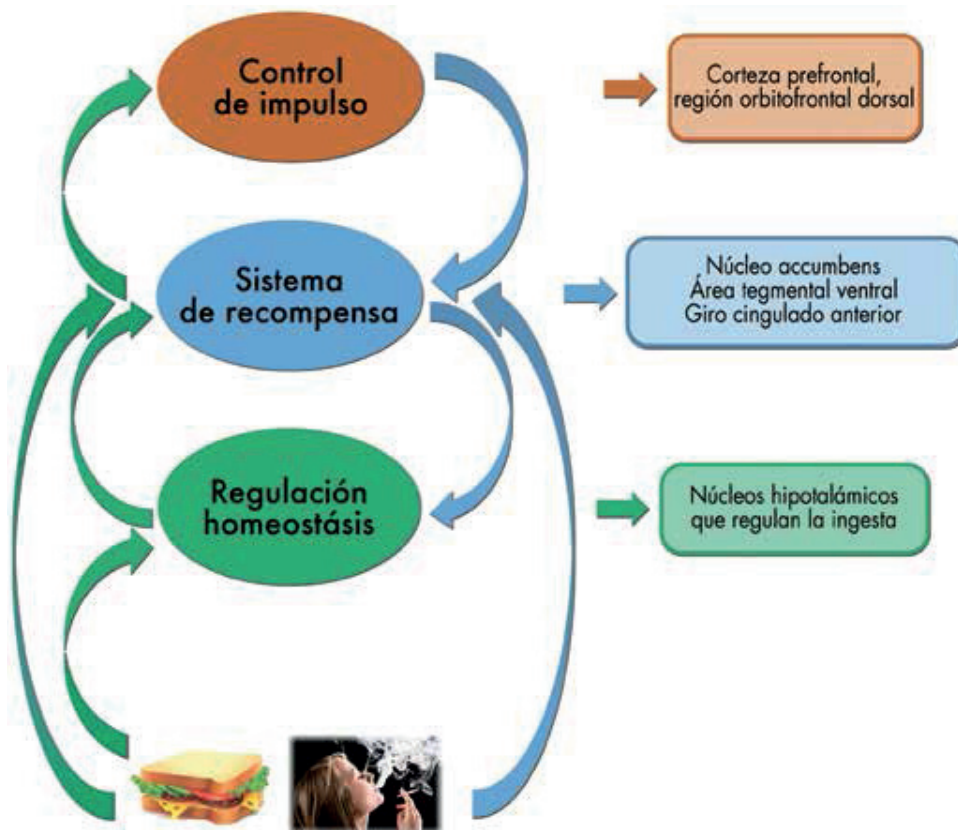


Figura 33. Representación de la convergencia de las señales procedentes del sistema homeostático y del sistema de recompensa. Como se ha comentado en el texto, estructuras que integran los sistemas que regulan la homeostasis en el área hipotalámica, la recompensa a través del sistema dopaminérgico y el control de los impulsos en la corteza cerebral reciben información desde el exterior y el interior del organismo en relación con la alimentación. A su vez, las drogas activan directamente el sistema de recompensa cerebral que también está relacionado con las regiones de la corteza cerebral que controlan el impulso y con las que regulan la homeostasis en el hipotálamo (Adaptado de Volkow *et al.*, 2013).

Algunos datos apuntan a que una disfunción en la corteza prefrontal y el giro cingulado anterior da como resultado un comportamiento compulsivo, por lo que los autores han sugerido que esta disfunción podría estar implicada en el mecanismo por el cual la disminución de la dopamina podría promover la hiperfagia. Hay que recordar que la región orbitofrontal de la corteza prefrontal parece estar implicada en la saciedad sensorial específica, tal y como se indicaba en un apartado anterior, por lo que la disfunción de esta estructura y sus proyecciones podría no disminuir el valor reforzante de un alimento determinado pasado un tiempo de estarlo consumiendo y, por tanto, no aparecería el efecto saciante que permite aminorar la ingesta del mismo, tal y como ocurre en situaciones normales. Según estos resultados, el problema de la obesidad estaría fundamentalmente relacionado con la disminución de dopamina, lo que resultaría en un deterioro del control de la corteza prefrontal sobre los circuitos de recompensa provocando una tendencia a la ingesta compulsiva de alimentos, principalmente aquellos con mayor palatabilidad. Esta tendencia compulsiva rompería el equilibrio normal de respuesta a las señales homeostáticas y de refuerzo que llegan a los centros hipotalámicos, dando como resultado la obesidad. Por supuesto, este cuadro no sería exclusivo ni tan sencillo, ya que la disfunción también afectaría a otras regiones implicadas en la motivación, emoción/estrés y/o memoria/condicionamiento, por lo que todas ellas deben ser tenidas en cuenta a la hora de determinar un posible tratamiento (Kenny, 2011; Volkow *et al.*, 2013).

Finalmente, el escenario se complica aún más si tenemos en cuenta que el consumo de drogas puede interferir con la conducta de ingesta. Un claro ejemplo es el que se produce con el tabaco. El consumo de tabaco se ha asociado a un menor peso corporal, siendo habitual que muchas personas que dejan de fumar ganen peso, lo cual parece deberse a que la nicotina incrementa el metabolismo basal a la vez que atenúa la respuesta de incremento de ingesta ante un mayor gasto metabólico. Centralmente, la nicotina podría actuar incrementando el efecto anorexígeno de la leptina, bien favoreciendo la unión a sus receptores, o bien incrementando la sensibilidad de las proyecciones sobre las que tiene efecto la leptina (Jo *et al.*, 2002; Audrain-McGovern y Benowitz, 2011). Un trabajo reciente en ratones ha revelado que el mecanismo a través del cual la nicotina podría ejercer un efecto anorexígeno es la activación de los receptores de acetilcolina para esta

sustancia localizados en las neuronas POMC/CART del ARC. La posterior activación de los receptores de melancortina MCR-4 parecen ser los principales responsables del efecto anorexígeno que induce la nicotina sobre la conducta de ingesta (Mineur *et al.*, 2011).

Sin embargo, a pesar de que hay resultados que avallan la idea de que algunos trastornos de obesidad en humanos podrían presentar características similares a las que presentan la adicción a las drogas y de que se está avanzando mucho en el conocimiento de los circuitos que regulan la ingesta, la comparación directa entre los mecanismos que regulan la adicción a las drogas y los que controlan la alimentación es muy complicada. Por una parte, la investigación sobre los mecanismos neurohormonales que subyacen a la regulación de la ingesta se han realizado de una forma integrada considerando no solo los mecanismos cerebrales implicados, sino también los procesos fisiológicos por los que el organismo controla el metabolismo energético, lo cual proporciona una visión más integrada de los procesos que regulan la alimentación. Sin embargo, los estudios sobre la adicción de las drogas han considerado de forma general solamente los mecanismos cerebrales por los que las personas consumen sustancias de forma adictiva. En segundo lugar, comer es necesario para sobrevivir y la comida se puede conseguir de forma habitual por cualquier persona mientras que las drogas no cumplen ninguno de estos dos requisitos. Finalmente, la respuesta a la comida en humanos está sometida a una gran variedad de factores en los que la palatabilidad de un alimento no es el único, aunque pueda ser muy importante. Las circunstancias sociales, el estrés o la disponibilidad de alimentos determinan en muchos casos la cantidad de comida que las personas ingieren, lo que dificulta en gran medida realizar una extrapolación directa de los experimentos en los que se utilizan azúcares o grasas en entornos controlados, como los que requiere una investigación (Di Leone *et al.*, 2012). No obstante, lo que sí se puede afirmar con los datos que tenemos en la actualidad es que los circuitos que regulan la adicción a las drogas también están implicados en la regulación de la ingesta, que el comportamiento que provoca la adicción a las drogas es similar al que presentan algunos individuos con obesidad y que la investigación en esta área puede procurar soluciones terapéuticas que ayuden a perder peso en aras de una vida más saludable.

Una vez explicado el importante papel que juega el valor hedónico de los alimentos en la aparición de la obesidad, hay que tener en consideración algunos otros

factores que también pueden estar determinando la aparición de este trastorno: factores genéticos, de desarrollo y alteraciones fisiológicas.

6.1.3. Factores genéticos que pueden contribuir al desarrollo de la obesidad

El descubrimiento de que la mutación del gen *ob* que codifica la leptina (*Lep^{ob/ob}*) conducía a los ratones que portaban dicha mutación a comer de forma exagerada hasta convertirse en obesos hizo albergar grandes esperanzas en un pronto hallazgo que supusiera un tratamiento eficaz contra la obesidad. Esta mutación impedía la síntesis de la leptina, por lo que la falta de este factor de saciedad se suponía causa directa de que los ratones siguieran comiendo hasta convertirse en obesos. Esta suposición se confirmó, ya que los primeros estudios en ratones con la mutación del gen de leptina a los que se les administró esta hormona de forma exógena provocaba en estos animales una disminución significativa de la ingesta y del peso corporal. Igualmente, se comprobó que en humanos algunas familias en las que se daban casos de obesidad de aparición temprana debida a una intensa hiperfagia eran portadores de esta misma mutación la cual, además de un incremento muy pronunciado del peso, también cursaba con otros trastornos endocrinos relacionados con el retraso en la pubertad y una reducción en la secreción de la hormona de crecimiento y de tirotrópina (Clément *et al.*, 1998). Al igual que sucedía en los ratones, estas personas respondían al tratamiento de inyecciones subcutáneas diarias de leptina disminuyendo la ingesta y como consecuencia de ello bajaban significativamente de peso. Estos resultados iniciales en relación con la obesidad fueron muy alentadores, sin embargo no resuelven la gran mayoría de casos de obesidad, puesto que la obesidad en humanos producida por una mutación en el gen de leptina tiene una incidencia muy baja, no se han detectado más de 25 personas en todo el mundo con esta mutación (Clément *et al.*, 1998; Farooqi, 2004; Farooqi y O'Rahilly, 2005; Clement, 2008; Hebebrand y Reinberger, 2012; Yeo y Heisler, 2012).

A partir de estos primeros estudios, se investigaron otros genes como posibles responsables de la obesidad. De todos ellos, los que están revelando resultados más concluyentes son los que investigan las mutaciones del gen del receptor 4 de la melanocortina (*MCR-4*) y las del gen asociado a la obesidad y masa grasa (*FTO*) (del inglés *fat mass and obesity associated*).

Algunos autores comenzaron a investigar la repercusión que sobre la ingesta y el peso corporal podría tener una alteración del *MCR-4* (*Mcr4^{-/-}*). Como ya se describió, este receptor está muy implicado en el control de la ingesta y, dependiendo de qué sustancia actúe sobre él puede provocar hambre o saciedad. La mutación de este receptor en ratones provocaba un gran incremento de la ingesta de comida que tenía como consecuencia el desarrollo de obesidad en estos animales, especialmente, cuando tenían la posibilidad de acceder a comida con alta palatabilidad o con contenido graso. Sin embargo, a diferencia de lo observado en la mutación del gen de la leptina, los ratones *Mcr4^{-/-}* no presentaban otro tipo de trastornos endocrinos (Butler, 2006; Yeo y Heisler, 2012). En humanos, la mutación del gen *MCR-4* es más frecuente que la del gen de la leptina, ya que un estudio ha revelado que entre el 2 y el 6% de la población, dependiendo del país, podrían ser portadores de esta mutación. Hay que tener en cuenta que de este gen se han detectado numerosas mutaciones y, aunque alguna de ellas provoca un incremento de ingesta, no todas tienen repercusión en el peso corporal. Pero cuando sí la tienen, los incrementos de peso que se han descrito no son excesivos, los sujetos portadores no presentan un sobrepeso de más de dos kilos en comparación con los sujetos que no portan tal mutación. Por otra parte, en las mutaciones de este gen se ha observado que, al igual que sucedía con los ratones, la hiperfagia que provoca es especialmente significativa cuando se ingieren grasas, por lo que es importante a la hora de valorar los efectos de esta mutación tener en cuenta la interacción de estos sujetos con el entorno alimentario (Clement, 2008; Hebebrand y Reinberger, 2012; Yeo y Heisler, 2012).

El otro gen que está siendo estudiado en relación con la obesidad es el gen *FTO*. La investigación sobre este gen es muy reciente y ha demostrado que se expresa ampliamente en varios tejidos, principalmente en el cerebro, siendo el hipotálamo la región en la que se encuentra una mayor expresión. Se ha comprobado que existe una relación directa entre la regulación de este gen y la ingesta. En concreto, algunos estudios han revelado que la mutación que afecta además del *FTO* al *IRX3*, parece ser determinante para que se produzca un incremento en el IMC. No obstante, esta es una línea reciente de investigación sobre la que habrá posiblemente nuevos resultados en el futuro (Hinney *et al.*, 2010; Hebebrand y Reinberger, 2012; Yeo y Heisler, 2012; Smemo *et al.*, 2014).

Los estudios sobre la posible determinación monogénica (producida por la mutación de un único gen) de la obesidad no han dado resultados muy concluyentes. Ciertamente, se ha comprobado que algunos tipos de obesidad son consecuencia de una alteración genética determinada y parece que la del *MCR-4* sería la que podría explicar una mayor susceptibilidad de heredar la posibilidad de padecer sobrepeso, aunque esto sucede en la minoría de las ocasiones. Sin embargo, estudios con gemelos han revelado cierta probabilidad de que la obesidad pueda ser, en parte, hereditaria. Por la gran cantidad de mutaciones que están siendo investigadas en la actualidad (han sido comunicadas más de 100) y que se van poniendo de manifiesto en diferentes líneas de investigación, es posible sugerir que un número determinado de casos puedan ser debidos a la alteración de varios genes (etiología poligénica) que actúan sobre procesos fisiológicos relacionados con el metabolismo y la ingesta, y que la suma de todas estas alteraciones podría dar como resultado la aparición de la obesidad en distintos grados (Hinney *et al.*, 2010; Hebebrand y Reinberger, 2012; Yeo y Heisler, 2012; Smemo *et al.*, 2014).

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

De la misma manera que los factores evolutivos son importantes a la hora de explicar por qué hay en la actualidad un incremento en la obesidad en las sociedades desarrolladas, los periodos en los que se desarrolla el organismo son momentos cruciales que determinan en muchos casos el correcto funcionamiento de los sistemas fisiológicos en los adultos. En el caso del sistema que regula la ingesta, se explicaba en apartados anteriores que la presencia de leptina durante periodos críticos del desarrollo contribuye a la programación de este circuito al influir en el establecimiento de un patrón normal de conectividad entre las estructuras hipotalámicas que regulan la alimentación. Pero no solo la presencia de leptina es importante para el desarrollo de estos circuitos, otros factores han demostrado ser igualmente relevantes para lograr que este sistema se adapte a las mejores condiciones de salud durante la vida. Por este motivo, a la hora de investigar sobre las causas y posibles tratamientos para combatir la obesidad, el periodo de desarrollo ha sido objeto de estudio y, en concreto, la repercusión que puede tener el tipo y la cantidad de nutrientes que se ingieren en la etapa prenatal y durante las épocas tempranas de la vida sobre la posterior aparición de la

obesidad. La idea de que el peso al nacimiento podría ser un factor influyente en el desarrollo de obesidad en la etapa adulta fue comprobada en diferentes investigaciones en la década de los 70 del siglo pasado. Estos estudios demostraron que tanto para el caso del bajo peso al nacer, como sucedía en la mujeres que nacieron en el invierno del hambre en Holanda de madres desnutridas (*Dutch Hunger Winter*, 1944-1945), como cuando tenían un peso por encima de la media, como demuestran Curhan y sus colaboradores (1990) en un estudio realizado en 71.100 mujeres de entre 30 y 55 años de edad, el efecto del peso al nacer influía en el IMC en un modelo en forma de U, de tal manera que las mujeres que nacieron con menores o mayores pesos eran las que presentaban un mayor IMC en la etapa adulta (ver figura 34) (Ravelli *et al.*, 1979; Curhan *et al.*, 1996).

Estos datos resultan congruentes con la hipótesis del fenotipo ahorrador que se exponía anteriormente y que explicaba que un bajo peso al nacer exponía a los organismos a un incremento del riesgo de padecer diabetes tipo 2, lo cual se asocia también con la obesidad. Igualmente, distintos estudios en animales ponen también de manifiesto que cuando las madres se alimentan con una dieta rica en grasas durante el periodo de gestación y/o de lactancia el resultado es un incremento en el peso corporal, la adiposidad y la ingesta en las crías (Plagemann *et al.* 1999; 2005; Taylor y Poston, 2007). Algunos autores sugieren que lo que se podría estar produciendo en estos casos de malnutrición durante el desarrollo, ya sea en la calidad o cantidad de nutrientes, es una alteración de la «programación» del funcionamiento de los circuitos hipotalámicos en su respuesta a la señalización de los diferentes péptidos. Como respaldo a esta idea, se ha comprobado que los animales que han estado hipernutridos durante la época de lactancia tienen una respuesta exagerada a la inyección del péptido NPY en el ventrículo lateral, ya que comen el doble que los animales control (Kozak *et al.*, 2000; Plagemann, 2005). Estudios recientes desarrollados en el laboratorio de Psicobiología de la UNED han revelado también el efecto de la desnutrición en la expresión de orexina en el núcleo lateral del hipotálamo. Una restricción severa de la dieta a ratas desde el día 6 prenatal (a través de la restricción de las madres gestantes), que continuaba postnatalmente mediante reducción de la dieta a los animales hasta alcanzar los 60 días de edad, producía una disminución en la expresión de orexina en esta estructura tanto en los machos como en las hembras (ver figura 35) (Pinos *et al.*, 2011).

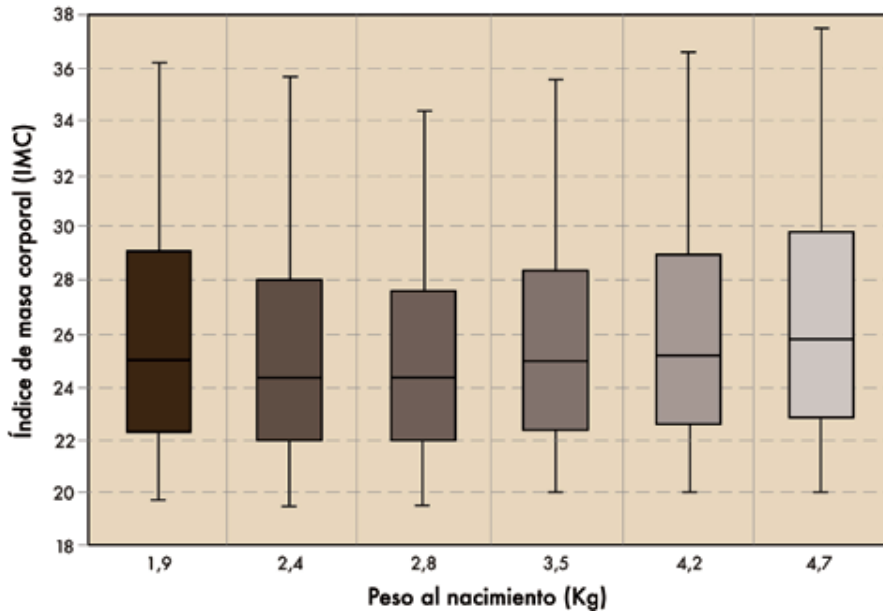


Figura 34. Índice de masa corporal de mujeres en relación con el peso que tuvieron al nacimiento. La línea del interior de las barras indica la mediana. La línea vertical que sale de las barras indica en su límite superior el percentil 95 y el inferior el percentil 5. El límite superior de la barra indica el percentil 75 y el inferior el percentil 25. Modificado de Curhan *et al.*, 1996.

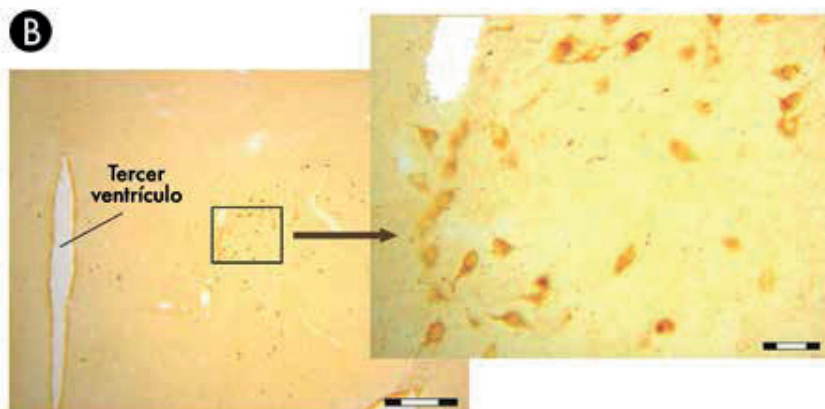
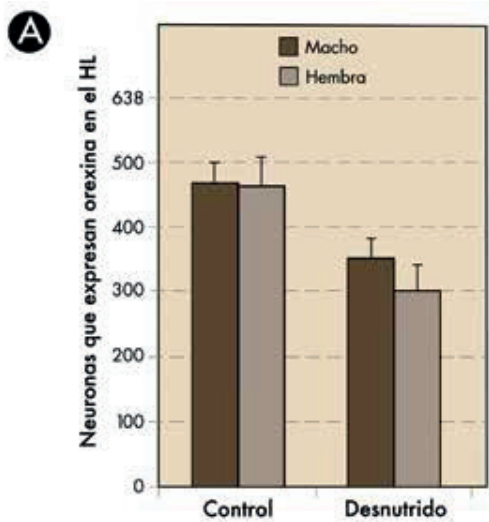


Figura 35. (A) Gráfica en la que se representa la disminución de expresión de orexina en el hipotálamo lateral de las ratas desnutridas. (B) Imagen en la que se muestran las células que contienen orexina en los núcleos perifornical y lateral del hipotálamo mediante tinción inmunocitoquímica (Pinos *et al.*, 2011).

En definitiva, independientemente de la posible causa del sobrepeso y la obesidad, estos trastornos se producen porque se ingiere un mayor número de calorías de las que el cuerpo puede utilizar. Pero el metabolismo energético no es el mismo para todas las personas, depende, como hemos visto, de factores genéticos y ambientales, así como de la cantidad y calidad de lo que se ingiere, por lo que la obesidad es en la mayoría de los casos de etiología multifactorial y, como consecuencia, su tratamiento es muy complejo, como veremos en el siguiente apartado.

6.1.5. Tratamiento de la obesidad

Como ya se ha comentado, cuando se descubrió la leptina y su función en la señalización del cese de la ingesta, se pensó que en esta hormona podría residir la clave del tratamiento de la obesidad. Como se describió en el epígrafe anterior esto es cierto para aquellas personas que presentan una mutación en el receptor que sintetiza la leptina, ya que la administración exógena de esta hormona disminuye la ingesta y el peso corporal, pero no sucede lo mismo en personas que presentan obesidad por otras causas. De hecho, se ha constatado que los niveles de leptina en plasma de estas personas son elevados, por lo que parece que en és-

tas la leptina no está ejerciendo el efecto saciante que la caracteriza. Esta circunstancia ha permitido sugerir a algunos investigadores que quizá las estructuras hipotalámicas que regulan la ingesta presenten una incapacidad de responder a la leptina, lo que se ha denominado leptinorresistencia, de forma similar a lo que sucede con la insulina en la diabetes tipo 2. Se ha propuesto que los posibles motivos para esta leptinorresistencia sean o bien un fallo en los sistemas que transportan la leptina hasta sus lugares de acción o bien algún tipo de inhibición de las señales intracelulares que regulan la acción de la leptina pero, de momento, este es un tema que está siendo investigado y sobre el que no existen resultados concluyentes (Münzberg y Myers, 2005).

Todos los tratamientos de la obesidad, salvo la liposucción y la cirugía bariátrica (reducción del estómago), requieren una disminución del aporte energético a través de la dieta o de un incremento de la actividad física para movilizar los almacenes de reserva. En la actualidad no se puede decir que exista un tratamiento eficaz que no pase por estos dos factores, dieta y ejercicio, no obstante, algunos métodos utilizados han mostrado cierto grado de mejoría y serán descritos a continuación.

En el caso de la obesidad mórbida (IMC igual o mayor a 40 kg/m²), la cirugía ha sido un método utilizado en algunos casos con cierta eficacia a largo plazo.

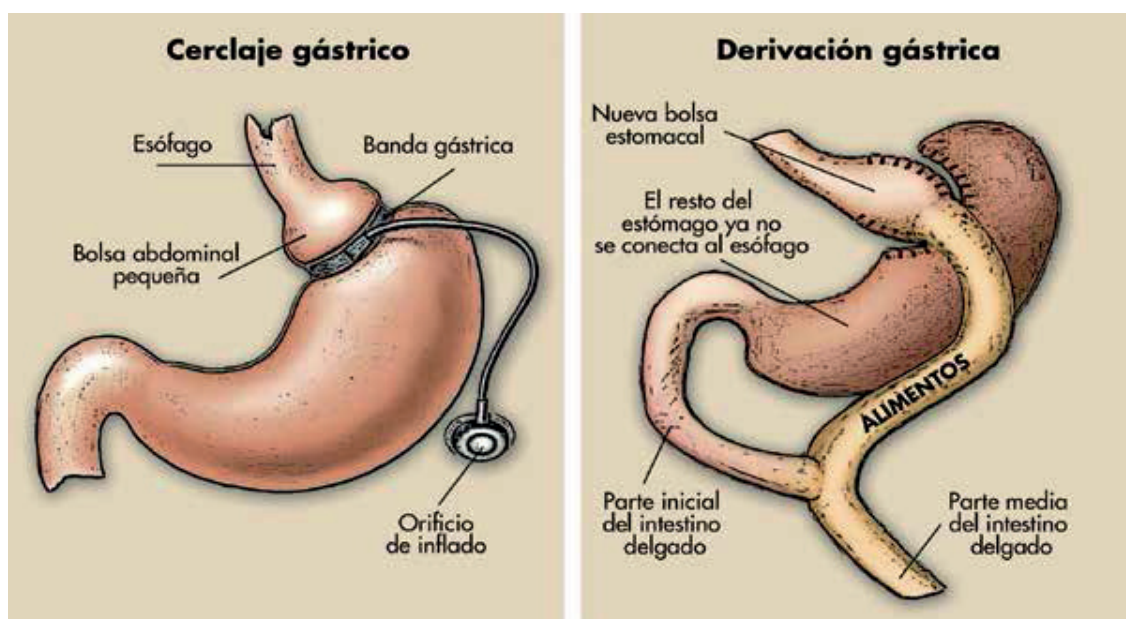


Figura 36. Representación del resultado de las intervenciones quirúrgicas de cerclaje gástrico y derivación gástrica.

Se recomienda, sobre todo, a personas en las que la gravedad de otros trastornos asociados a la obesidad, tales como la diabetes o la hipertensión pongan en riesgo su vida. Los métodos más utilizados han sido el **cerclaje**, que consiste en situar un anillo que reduce el estómago, lo que produce una reducción en la ingesta de alimentos, y la **derivación gástrica**, mediante la cual se une una pequeña porción del comienzo del estómago directamente al intestino delgado, dejando el resto fuera del recorrido digestivo de la comida. Ambos métodos dan como resultado una menor capacidad del estómago, lo que repercute directamente en una disminución de la ingesta. Estos tratamientos han mostrado una eficacia de un 30% aproximadamente en la disminución de la obesidad y, en aproximadamente el 50% de las personas que se someten a esta cirugía el riesgo a padecer diabetes tipo 2 disminuye significativamente (ver figura 36) (Badman y Flier, 2005; Kral y Näslund, 2007; Thomson *et al.*, 2008; Himpens, 2014).

Otro posible tratamiento para la obesidad es la utilización de medicamentos, aunque estos no suelen ser la primera opción recomendada para perder peso. La mejor opción, según los especialistas, es la de llevar un estilo de vida saludable en el que la presencia de azúcares y de alimentos ricos en grasa sean reducidos y en el que se realice una actividad física considerable. No obstante, en los casos en los que estas opciones no funcionan o cuando la obesidad pone en riesgo a los pacientes por los efectos colaterales de la acumulación de grasa corporal, la obesidad podría ser tratada con medicamentos en personas con un IMC superior a 27-30, siempre apoyado con una dieta saludable y la realización de ejercicio. Las principales características que debe tener un fármaco anorexígeno es que reduzca el peso, que la relación coste beneficio sea favorable y que el medicamento esté disponible. Sin embargo, estos objetivos no son muy fáciles de conseguir, ya que son varios los fármacos que se han autorizado después de muchos ensayos clínicos y que sin embargo han sido retirados con posterioridad por las autoridades sanitarias, principalmente por el riesgo que tienen de provocar efectos secundarios adversos (ver cuadro 4) (Galicia Martín y Simal Antón, 2002; Padwal y Majumdar, 2007).

Los medicamentos anorexígenos que se utilizan o que se han utilizado se han basado en actuaciones sobre tres mecanismos diferentes, producir saciedad y/o disminución del apetito, disminución de la absorción de nutrientes y aumento del gasto energético.

CUADRO 4. Medicamentos utilizados en el tratamiento de la obesidad y actualmente retirados del mercado

Conseguir un fármaco que evite la obesidad o que sea efectivo en el tratamiento de este trastorno alimentario es uno de los grandes retos de la industria farmacológica. Sin embargo, como se verá a continuación, son varios los medicamentos autorizados para su comercialización tras los ensayos clínicos pertinentes, pero que sin embargo han tenido que ser retirados por los efectos secundarios graves que provocaban en las personas que estaban siguiendo estos tratamientos. En el año 1997 la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* retiraba la comercialización de los fármacos *Ponderal*, *Retard* y *Dipondal*, cuyos principios activos (p.a.) son la fenfluramina en los dos primeros y la dexfenfluramina en el último. Ambos estimulan la liberación de serotonina e inhiben su recaptación. Estos medicamentos se han utilizado para el tratamiento a corto plazo de la obesidad pero se han retirado debido a la aparición de una serie de síntomas pulmonares y cardíacos adversos graves, agudos y/o crónicos, asociados a su uso de forma prolongada, sobre todo en mujeres. Por otra parte, aunque se ha demostrado su eficacia en la pérdida de peso, ésta no era suficientemente significativa ya que no pasaba de reducir entre 3 y 4 kg en 1 año, peso que se recuperaba cuando se suspendía la medicación.

En el año 2000 la Agencia Española del Medicamento, cumpliendo de nuevo normativa de la Comisión Europea, ordenaba retirar otros tres medicamentos comercializados en España para el tratamiento de la obesidad, el *Delgamer*, (p.a. anfepramona), el *Finedal* (p.a. clobenzorex) y el *Antiobes Retard* y el *Tegisec* (p.a. fenproporex). Estos fármacos activan los receptores de adrenalina y/o dopamina. La razón era la misma que en el caso anterior, su uso podía dar lugar a la aparición de efectos secundarios adversos graves.

Finalmente, en el año 2002 esta misma agencia comunica los riesgos del uso del fármaco *Reductil*, cuyo p.a. es la sibutramina. El efecto de este fármaco es la inhibición en el SNC de la recaptación de noreadrenalina, serotonina y dopamina, lo que produce el cese de la ingesta al producir saciedad. Este medicamento se comenzó a comercializar en el año 2001. Tras varias investigaciones y seguimiento de su uso, se comprobó que en pacientes que tenían algún riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares el uso de *Reductil* incrementaba la probabilidad de sufrir infartos de miocardio o alteraciones cardiovasculares cerebrales, por lo que en 2010 se suspendió su comercialización.

RESUMEN INTERMEDIO. Obesidad

La obesidad es considerada por la OMS como la epidemia del siglo XXI y es uno de los trastornos que caracterizan al síndrome metabólico. El gran incremento de personas obesas en las sociedades más desarrolladas ha sido explicado como resultado del diseño que la evolución ha proporcionado a la especie humana y que responde a unas condiciones de disponibilidad de alimentos que no se corresponden con las que actualmente están presentes en nuestra sociedad. Un entorno en el que la escasez de alimentos es lo más habitual promovería la supervivencia de aquellos individuos que tienen la capacidad de almacenar un mayor número de nutrientes cuando los alimentos están disponibles, de forma que en épocas de escasez el organismo pudiera obtener energía de los almacenes a corto y largo plazo. Las personas que tienen este tipo de metabolismo presentan lo que se ha denominado un «fenotipo ahorrador» y la base de este fenotipo es la insulinoresistencia.

Desde hace algunos años, la obesidad ha sido considerada por algunos autores como un trastorno adictivo, lo que tiene su base en el efecto que los alimentos con alto valor hedónico tienen sobre el circuito de recompensa cerebral. De hecho, algunos estudios han puesto de manifiesto que sustancias altamente palatables como el azúcar desencadenan conductas similares a las que se manifiestan cuando se administran drogas. Además, algunos experimentos han constatado que en determinadas circunstancias el azúcar puede tener un mayor valor reforzante que la cocaína. Por otra parte, estudios recientes apuntan la posibilidad de que sea la pérdida de control sobre la ingesta la responsable de promover y mantener la obesidad en los sujetos, siendo la disminución de actividad en la región orbitofrontal dorsolateral de la corteza prefrontal y el giro cingulado anterior una de las causas posibles de este trastorno. Sin embargo, a pesar de los resultados positivos que se han obtenido y que podrían explicar la obesidad como un trastorno adictivo, solo se puede afirmar con los datos que contamos en la actualidad que los circuitos que regulan la adicción a las drogas podrían también participar en la regulación de la ingesta de alimentos.

Factores genéticos y de desarrollo podrían también explicar, en parte, algunos casos de obesidad. La ausencia de leptina debida a la mutación del gen que la produce o la falta de actividad de esta hormona cuando los receptores no son funcionales, a causa de otra mutación, producen un incremento muy significativo del peso corporal que se logra reducir en el primer caso con la administración de leptina. Además de estas mutaciones, que explican un número muy bajo de casos de obesidad, se conocen otras en distintos genes que parecen producir incrementos de peso en las personas portadoras de las mismas, si bien estos incrementos no han sido suficientemente significativos. Entre los factores del desarrollo que pueden estar favoreciendo la aparición de obesidad en personas adultas, parece que el peso al nacer puede ser determinante al comprobarse en algunos estudios que personas cuyo peso al nacimiento ha sido significativamente superior o inferior a la media desarrollan con mayor probabilidad obesidad cuando son adultas.

En cuanto al tratamiento de este trastorno, el que se ha demostrado más eficaz es el que incluye una reducción del aporte energético y un incremento de la actividad física. Los medicamentos que se han utilizado para tratar la obesidad han sido en su mayoría retirados del mercado al ser constatada la aparición de efectos secundarios perjudiciales para la salud. La cirugía bariátrica, de la que existen varias técnicas entre las que se incluyen el cerclaje o la derivación gástrica, solo están recomendadas en casos en los que existe riesgo para la vida por la presencia de otros trastornos asociados.

El medicamento que está autorizado en la actualidad es el xenical, cuyo uso se aprobó en el año 1998 y tiene como principio activo el orlistat. El xenical reduce aproximadamente en un 30% la absorción de grasas, lo que consigue impidiendo la transformación de triglicéridos en ácidos grasos, que son eliminados sin llegar a almacenarse en los depósitos adiposos. Sus principales efectos secundarios están relacionados con alteraciones gastrointestinales (Galicia Martín y Simal Antón, 2002; Padwal y Majumdar, 2007).

La terapia farmacológica para combatir la obesidad se presenta como posible apoyo a otras medidas como son el control de la dieta y la realización de ejercicio físico diario. No obstante, los nuevos descubrimientos y la combinación de fármacos que actúen so-

bre las distintas dimensiones de este trastorno parecen ser en la actualidad una posible vía de tratamiento de la obesidad.

6.2. Por restricción de ingesta: Anorexia y Bulimia

La anorexia y la bulimia son trastornos alimentarios que se caracterizan por la restricción de alimentos para conseguir disminuir el peso por debajo de los parámetros determinados como adecuados para la edad, estatura y sexo de una persona. Aunque ambos trastornos persiguen el mismo objetivo, la disminución de peso, se manifiestan de forma diferente. (Calvo, 2002; Thompson *et al.*, 2008). La anorexia y la bulimia tienen en común su finalidad que no es otra que adecuar la imagen corporal

a unos determinados patrones considerados socialmente idóneos, por lo que los sujetos no reparan en el posible deterioro que esto supone para su salud con tal de conseguir llegar a ese peso ideal o a una imagen corporal ajustada a la moda social establecida. Por tanto, aunque sus características son diferentes y cada uno de estos trastornos cursa con una sintomatología específica, el origen suele ser el mismo, la realización de una dieta que acaba convirtiéndose en una dieta muy estricta. En el caso de la anorexia llega a la desnutrición y en el caso de la bulimia se produce una ingesta desequilibrada que combina una ingesta restringida con atracones de comida (Thompson *et al.*, 2008).

6.2.1. Anorexia nerviosa

La anorexia nerviosa es un trastorno alimentario que suele aparecer en la adolescencia y que afecta sobre todo a mujeres en una proporción del 95% sobre los hombres. No es un trastorno tan extendido como el de la obesidad, de hecho su prevalencia se sitúa en torno a un 1% de la población, sin embargo, es uno de los trastornos mentales con mayor índice de mortalidad. Además de la gran amenaza que supone para el organismo el estado de desnutrición en el que estos pacientes se encuentran, se ha comprobado que el suicidio entre las personas que padecen anorexia, que se estima en un 4%, se produce en un porcentaje mayor que el de la población en general, siendo la principal causa de mortalidad entre estos pacientes (Pompili *et al.*, 2004; Crow *et al.*, 2009).

Además del síntoma principal de la AN, la restricción excesiva de la alimentación, en su intento de perder peso los anoréxicos desarrollan otros síntomas. Los principales, recogidos por el DSM-V son: un miedo intenso a engordar, aunque estén excesivamente delgados, y una distorsión sobre el reconocimiento de las dimensiones, forma, aspecto y peso del propio cuerpo, lo que les impide valorar la gravedad de mantener un peso corporal tan bajo. Además, es importante destacar que muchas pacientes anoréxicas realizan una actividad física excesiva, lo que también contribuye a la pérdida de peso y al mantenimiento del trastorno (DSM-V, 2014).

La restricción excesiva de la dieta que cursa con la anorexia constituye un problema muy serio para la salud, puesto que cuando el organismo no tiene los nutrientes necesarios para llevar a cabo sus funciones y mantener la homeostasis, se pone en riesgo el necesario equilibrio energético y se producen alteraciones en dis-

tintos sistemas y procesos del organismo. Pueden aparecer alteraciones en los niveles de electrolitos que deterioran el funcionamiento celular, pérdida de tejido muscular, problemas gastrointestinales, óseos, cardiovasculares, etc., que, dependiendo del grado, pueden llegar a ser incompatibles con la vida (Thompson, 2008).

¿Por qué se origina la anorexia? ¿Qué puede llevar a una persona a dejar de comer poniendo en riesgo su vida sólo para conseguir tener una figura o un peso «ideales»? A estas preguntas se ha respondido desde campos diferentes que incluyen la genética, la psicología, la sociología o la neurociencia, pero en realidad, aunque se podría determinar que todo comienza por una dieta para rebajar peso, que en muchos casos es justificada, por qué la dieta se mantiene y se hace más estricta llegando a límites que ponen en riesgo la vida cuando el peso ideal en términos de salud se ha alcanzado, es algo para lo que no hay una explicación científica contundente.

Aunque las causas no son siempre las mismas para todos los sujetos, ya que al ser un trastorno multifactorial están interviniendo varios determinantes con diferente grado de participación en la aparición del trastorno, algunos autores agrupan en dos categorías básicas los factores neurobiológicos que pueden llevar a una persona a padecer AN. Estarían por una parte los factores que predisponen a padecer el trastorno, entre los que habría que incluir todos aquellos factores genéticos, biológicos, psicológicos y socioculturales que incrementan la vulnerabilidad de una persona a padecer AN y, por otra, los factores que la desencadenan y que contribuyen en la mayoría de los casos al mantenimiento de la enfermedad. Estos factores suelen coincidir con situaciones de estrés que llevan a la decisión de seguir una dieta, con la consiguiente pérdida de control, lo que da como resultado la malnutrición y otras alteraciones neurobiológicas que favorecen el agravamiento del trastorno (ver figura 37) (Toro, 1996; Calvo, 2002; Kaye *et al.*, 2009).

Factores condicionantes o de predisposición de la AN

Los factores genéticos que pueden predisponer a padecer AN se han considerado en diferentes estudios con familiares y con gemelos, y en estos se concluye que los factores genéticos pueden contribuir en más de un 50% de la varianza de la AN, dándose con mayor frecuencia la enfermedad en familiares de las personas que la padecen. Cuando los estudios se han realizado en

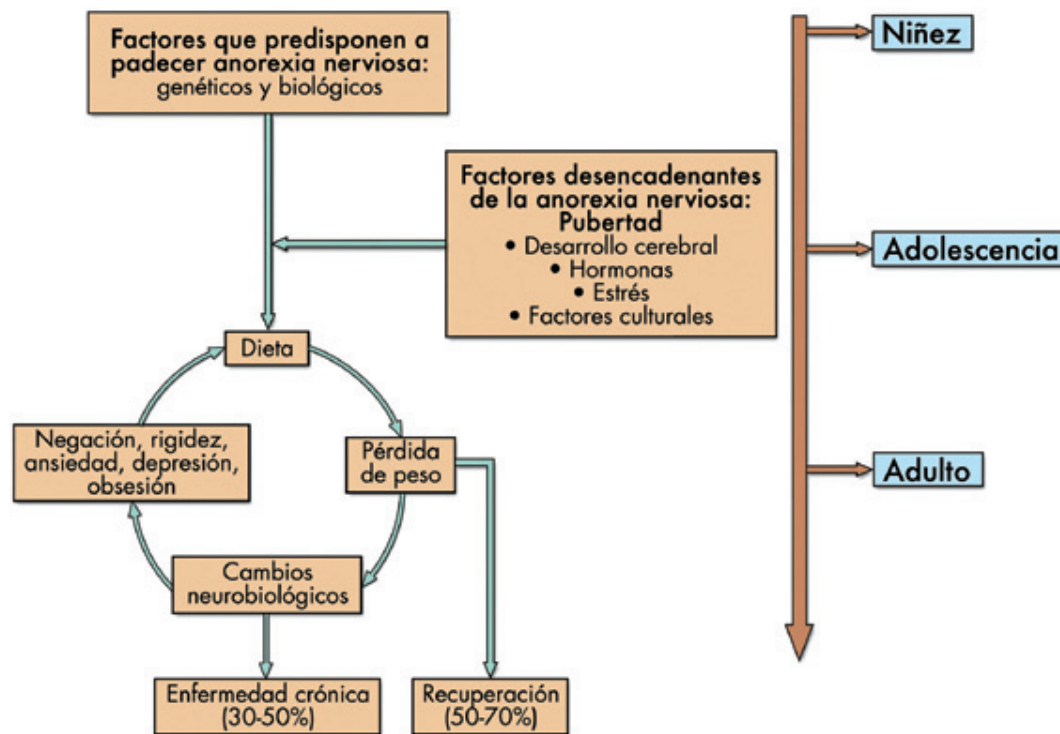


Figura 37. Modelo explicativo de los factores desencadenantes y de mantenimiento de la anorexia nerviosa. Determinados rasgos en la niñez pueden ser factores de vulnerabilidad que con los cambios que se producen durante la pubertad pueden potenciar la posibilidad de padecer AN. Una vez iniciada la dieta y la pérdida de peso, los cambios neurobiológicos que produce la disminución de peso junto con otros posibles trastornos pueden contribuir al mantenimiento de la AN (Adaptado de Kaye *et al.*, 2009).

gemelas, la probabilidad de que la hermana de una gemela anoréxica padezca este trastorno es significativamente mayor cuando son monocigóticas que cuando son dicigóticas (Wade *et al.*, 2000; Klump y Gobrogge, 2005). Una vez determinada la posibilidad de que la genética pudiera tener alguna influencia en la aparición de la anorexia, trabajos posteriores se han centrado en comprobar qué cromosomas y genes contribuirían en mayor medida a la predisposición de padecer AN. De estos estudios, los más concluyentes son los que han relacionado ciertas alteraciones en los cromosomas 1 y 10 con la aparición de AN. En el cromosoma 1 se han descrito alteraciones en los genes que codifican los receptores de serotonina 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c} y 5-HT_{2d} que podrían tener como consecuencia un incremento en la probabilidad de padecer AN. Aunque otros trabajos han relacionado genes implicados en los sistemas de la leptina o la melanocortina, los datos no han sido replicados y los autores reconocen que son necesarias más investigaciones para determinar con certeza la participación de estos genes en la aparición de la anorexia. A pesar de que estos resultados

cuentan con apoyo de los especialistas de este campo de estudio, existe también un acuerdo general en que, por una parte, la aparición de la anorexia debida a causas genéticas no se debe a la alteración de un único gen sino que es más bien de origen poligénico y, por otra, que hay que considerar otros factores además de la herencia en la aparición de este trastorno (ver figura 38) (Westberg *et al.*, 2002; Goorwood *et al.*, 2003; Klump y Gobrogge, 2005; Klump y Culbert, 2007; Yilmaz *et al.*, 2014).

Los factores biológicos han sido también de interés en la investigación sobre las posibles causas de la AN. Entre otros, han sido objeto de investigación el peso corporal al nacimiento, alteraciones en distintos sistemas fisiológicos, hormonales y de neurotransmisión, el incremento de la actividad física y los rasgos de personalidad (ver figura 38). Estos trabajos se remontan a los años 30 del siglo pasado y sus resultados han llevado a sugerir a los autores de estas investigaciones que alteraciones en algunos parámetros corporales podrían predisponer a padecer anorexia. En concreto, parece que un mayor peso al nacer, así como tendencias

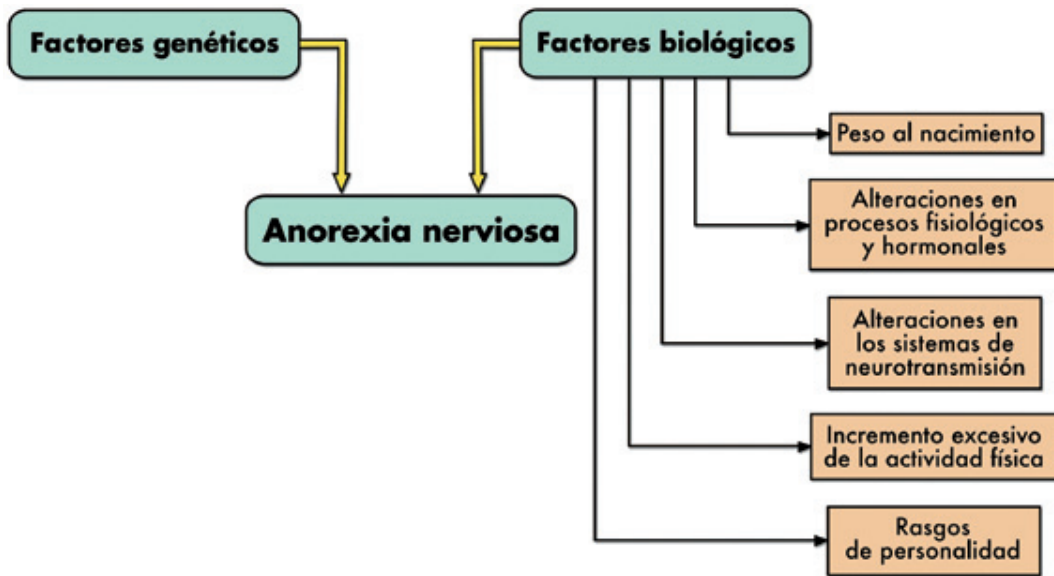


Figura 38. Factores que pueden contribuir a la aparición y mantenimiento de la anorexia nerviosa.

de tasas de peso y crecimiento mayores, podrían ser considerados como posibles factores de riesgo a padecer este trastorno (Nielsen, 1985; Swenne, 2001; Crisp *et al.*, 2006). Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados aparentemente contradictorios, puesto que se ha comprobado que el bajo peso de las madres anoréxicas antes del embarazo que no modifican sus pautas alimentarias durante el periodo de gestación pueden conducir a una mayor probabilidad de padecer anorexia a las hijas de estas, por lo que los autores sugieren que a la posible predisposición genética se unen desencadenantes potenciales provocados por el bajo peso al nacimiento (Bulik *et al.*, 2005). Estos datos en los que se sugiere que pesos muy bajos o muy altos al nacimiento podrían determinar que los sujetos presenten cierta vulnerabilidad a padecer anorexia, recuerdan a los que se exponían en el epígrafe anterior obtenidos por otros investigadores en relación con la obesidad. Parece que, sea tanto por exceso como por defecto, el alejamiento de los parámetros considerados normales en el peso de los niños al nacer podría determinar una mayor susceptibilidad a padecer trastornos alimentarios durante la etapa adulta que, dependiendo de otros factores genéticos, neuropsicológicos o ambientales, podrían derivar en uno u otro tipo de trastorno.

Aparte de los datos relativos a la posible influencia del peso corporal en el desarrollo de la AN, es difícil establecer algún otro parámetro biológico como causa

de este trastorno alimentario. La razón es sencilla, cuando una paciente es diagnosticada con AN lleva ya un tiempo restringiendo de forma importante la ingesta de alimentos, por lo que la duda que se plantea siempre es si la alteración que se ha podido detectar es causa o consecuencia de la anorexia que padece.

En cuanto a posibles alteraciones de procesos fisiológicos y sistemas hormonales, se ha comprobado que las personas con AN presentan un volumen cerebral reducido y alteraciones en el metabolismo en las regiones frontal, cingulada, temporal y parietal de la corteza cerebral (Key *et al.*, 2006). El hecho de que estos parámetros vuelvan a valores normales cuando las pacientes se recuperan de este trastorno permite pensar que son consecuencia más que causa de la anorexia (Kaye *et al.*, 2009). Otras complicaciones importantes que presentan los pacientes con anorexia están relacionadas con el sistema cardiovascular. Alteraciones en el electrocardiograma parecen afectar a la mayoría de adolescentes con AN. Por ejemplo, la bradicardia sinusal que aparece en el 35-95% de estas pacientes parece ser debida a un incremento en el tono vagal y una disminución del índice metabólico. Asimismo, a partir de los resultados de diversos estudios se ha sugerido que cuando la AN aparece de forma temprana en niños y adolescentes hay un retraso en el crecimiento debido a las alteraciones hormonales que se producen, ya que suelen presentar bajos niveles de tiroxina (T4), de triiodotironina

(T3) y de hormonas sexuales, un incremento en los niveles de cortisol y alteraciones relacionadas con la hormona de crecimiento. Finalmente, la osteopenia producida por la falta de minerales, sobre todo calcio y fósforo, es una de las complicaciones que afecta a la mayoría de anoréxicas adolescentes provocando que el desarrollo óseo esté alterado, de hecho, parece que las anoréxicas presentan un riesgo tres veces superior de sufrir fracturas en la etapa adulta debido a la reducción de la densidad mineral ósea que producen la desnutrición y sus complicaciones (Katzman *et al.*, 2005).

En relación con posibles alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, se han realizado algunos estudios en la última década sobre las alteraciones del sistema serotoninérgico en pacientes con AN. Se ha puesto de manifiesto que la serotonina podría estar modulando además de la ingesta, como se mencionaba anteriormente, la actividad motora, el estado de ánimo y las conductas obsesivas, así como el control del impulso y la recompensa (Simansky, 1996; Kaye *et al.*, 2009). Estos aspectos parecen estar afectados en personas anoréxicas, por lo que la sugerencia de que la serotonina podría participar en algunos aspectos de este trastorno ha sido puesta a prueba en diferentes experimentos. De ellos ha derivado la evidencia de que la actividad serotoninérgica en la que participan los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} está alterada en personas con AN, puesto que no solamente se han detectado cambios en estos receptores en personas que padecen AN sino también en las que han padecido el trastorno pero ya se han recuperado (Treasure y Campbell, 1994; Kaye *et al.*, 2005; 2009). Aunque parece que el sistema serotoninérgico es en el que se han encontrado resultados más significativos en relación con la anorexia, no hay que descartar alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión como posible causa o consecuencia de este trastorno. En la medida en la que en las pacientes de anorexia se observa cierta incapacidad para experimentar placer o satisfacción con la comida que permanece, aunque de forma menos intensa, tras la recuperación, algunos estudios se han dirigido a comprobar si existe alguna alteración en el sistema dopaminérgico relacionado con la recompensa ya que, como se ha explicado en apartados anteriores, el valor hedónico de los alimentos puede ser un factor importante en la regulación de la ingesta. El trabajo realizado por Berg y Sodersten en 1996, proponía que la pérdida de peso y la realización de ejercicio excesivo por parte de estos pacientes provocaban liberación de dopamina desde el núcleo estriado ventral hacia otras regio-

nes mesolímbicas, por lo que sugerían que ambas situaciones actuaban como reforzadores y eran, en gran parte, las que mantenían la AN. Trabajos posteriores apuntan que la alteración que podrían presentar estas pacientes afectaría a la capacidad de extraer cierta satisfacción o placer de la comida y como consecuencia, su respuesta a los efectos reforzantes de los alimentos estaría reducida y lo que prevalecería sería el miedo a la ganancia de peso que está asociada a la ingesta de alimentos altamente calóricos (Keating *et al.*, 2012; O'Hara *et al.*, 2015). No se conoce con precisión cuál puede ser la razón por la que las pacientes de AN no experimentan placer con la comida, pero este déficit se ha asociado a la disminución de los niveles de dopamina en el líquido cefalorraquídeo y a otras alteraciones que afectan al receptor de dopamina D2 que suelen presentar estas pacientes (Kaye *et al.*, 2009).

En relación con el sistema de recompensa alterado en la AN algunos autores han propuesto que la realización excesiva de ejercicio, junto con la restricción estricta de alimentos podría estar reforzando estas conductas y actuar como recompensa, lo que podría ser explicado por el incremento de liberación de dopamina antes mencionado (Adams y Kirkby, 2002; Keating, 2012). Aunque no existe en general un mayor riesgo de padecer anorexia en las mujeres que realizan deportes de competición, las gimnastas, patinadoras, nadadoras o bailarinas de ballet han sido incluidas en un grupo con alto riesgo de padecer anorexia, sobre todo las que desarrollan esta actividad en el periodo adolescente (De Oliveira Coelho *et al.*, 2014). De hecho, los desórdenes alimentarios, entre los que se incluye la anorexia, forman parte de lo que se conoce en el mundo del deporte y de la clínica deportiva como «**triada de las mujeres atletas**» o «anorexia atlética», término que se comenzó a utilizar a principios de los 90 para describir algunas alteraciones que se podían encontrar en muchas deportistas en activo y que incluye un aporte energético inadecuado, disfunción menstrual y debilitamiento óseo. Algunos autores señalan que este trastorno se asemeja a la anorexia pero no es completamente igual. En principio, porque las deportistas siguen dietas estrictas no tanto por el aspecto físico como por la consecución de unos mejores resultados deportivos, aunque esto les lleve, al igual que ocurre con la anorexia en la población normal, a desarrollar una preocupación obsesiva por perder peso. Además, el grado de restricción de alimentos entre estas deportistas ocurre de forma más cíclica, ya que mantienen du-

rante el año una reducción de peso y de masa muscular en la preparación de determinados eventos pero una vez pasados, el control sobre la alimentación se vuelve algo más laxo, aunque siempre existe un control sobre lo que se come. Finalmente, esta situación en teoría se normaliza cuando la deportista se retira del ejercicio activo. En la medida en la que puede haber un grupo con un mayor riesgo es importante conocerlo para aplicar las medidas preventivas oportunas en todos los casos y sobre todo en aquellos en los que el trastorno pueda ser detectado de forma precoz, con el objetivo de reducir al máximo sus consecuencias negativas (Sudi *et al.*, 2004; Thompson *et al.*, 2008).

Triada de las mujeres atletas: término que se utiliza para designar y agrupar una serie de trastornos que se presentan con relativa frecuencia en mujeres deportistas que incluyen un aporte energético inadecuado, disfunción menstrual y debilitamiento óseo.

Anorexia basada en actividad (Aba): modelo de anorexia nerviosa utilizado en roedores que consiste en someter a los animales a un protocolo de restricción de la dieta —disponibilidad de comida únicamente durante una hora al día— permitiéndoles el acceso a una rueda de actividad durante las 23 horas restantes.

Diferentes estudios señalan que el exceso de ejercicio que presentan las pacientes con anorexia nerviosa en el mantenimiento de este trastorno podría tener relación con la aparición y/o el mantenimiento de la anorexia. Se ha desarrollado un modelo en animales, conocido como **anorexia basada en actividad (ABA)**, mediante un protocolo que les permite disponer de comida durante una única hora al día y alojamiento en jaulas con acceso a una rueda de actividad durante las restantes 23 horas. Lo que se ha observado al aplicar este procedimiento experimental es que los animales pasan mucho tiempo corriendo en la rueda, lo que les produce una pérdida de peso significativa que se suma a la pérdida de peso que les provoca la restricción de la dieta. Esta restricción de la dieta en sí misma no pone en riesgo la supervivencia de los animales, sin embargo, el incremento de ejercicio provoca una pérdida de peso cada vez mayor ante la cual no reaccionan, puesto que siguen mostrando un exceso de actividad que les conduce en ocasiones a la muerte sin que se aprecie ningún cambio en su conducta que pudiera evitar este desenlace. Estudios posteriores han confirmado que este exceso de actividad en ratas se produce independientemente de si la comida se presenta con un patrón hora-

rio fijo o si el patrón es variable (Pérez-Padilla *et al.*, 2010). Aunque este modelo se ha estudiado sobre todo en ratas, este efecto de actividad inducida por la dieta también se ha podido observar en cobayas, hámsters, jerbos y ratones (Vincent y Paré, 1976; Epling *et al.*, 1983; Carrera *et al.*, 2014).

Los síntomas que presentan estas ratas, tales como el cese de ciclo estral, hipotermia y alteraciones en el ciclo circadiano de sueño-vigilia, son paralelos a los que presentan las pacientes con anorexia. Por este motivo, este modelo está ampliamente aceptado como modelo de AN. Por qué se produce este efecto en ratas ha sido explicado de diferentes formas por varios autores. Algunos sugieren que el exceso de actividad supone un impulso de búsqueda de alimento ante la disminución de energía que produce la restricción de la dieta, otros autores proponen que podría ser consecuencia de los efectos reforzantes que puede tener la actividad en sí misma y que estaría implicando al sistema dopaminérgico, finalmente, también se ha sugerido que el exceso de ejercicio podría ser un mecanismo para regular la temperatura corporal, ya que la falta de energía proveniente de la comida hace descender la temperatura del animal. Serán necesarias más investigaciones para poder determinar cuál es exactamente la razón de que este fenómeno se produzca, aunque no habría que descartar que las tres explicaciones mencionadas participaran en algún grado en la aparición de la ABA (Gutiérrez *et al.*, 2002; Gutiérrez, 2013; Carrera *et al.*, 2014).

Finalmente, los rasgos de personalidad han sido también estudiados como posibles desencadenantes de la anorexia y se ha señalado que el perfeccionismo, la tendencia al aislamiento social, la baja autoestima y una necesidad obsesiva de autocontrol suelen ser comunes a las personas que padecen AN. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con la mayoría de las alteraciones neurobiológicas detectadas en estas pacientes, estos rasgos de personalidad suelen persistir aun después de que las pacientes se hayan recuperado parcial o totalmente de la anorexia. Los autores de esos estudios sugieren que estos rasgos podrían actuar como un factor de vulnerabilidad que contribuye a la aparición de este trastorno (Wonderlich *et al.*, 2005; Wagner *et al.*, 2006; Thomson *et al.*, 2008; Kaye *et al.*, 2009).

Factores desencadenantes de la AN

Los factores que desencadenan la anorexia están relacionados generalmente con el estrés que produce algún tipo de cambio que va a exigir un mayor grado de

responsabilidad en la persona, lo que explicaría por qué tantas jóvenes comienzan a padecer este trastorno durante la adolescencia como consecuencia de los cambios que supone la pubertad (Calvo, 2002). Al ser un trastorno multifactorial en el que la vulnerabilidad en ciertos aspectos genéticos, neurobiológicos y psicosociales están determinando su aparición y desarrollo, hoy por hoy no existe una teoría clara que explique cuáles son los desencadenantes de la AN y por qué tras su aparición las conductas encaminadas a perder peso se mantienen.

Tratamiento y recuperación

Al no saber cuál es exactamente la causa biológica por la que la AN se desarrolla, el tratamiento se ha enfocado principalmente a la terapia con el objetivo de cambiar las conductas inadecuadas, basándose principalmente en la comprensión de la propia actuación de la paciente (Calvo, 2002). Una cuestión muy relevante para entender bien las causas y las consecuencias de esta enfermedad radica en la evaluación de los parámetros que presentan mejoría cuando la enfermedad se ha superado, se ha producido un incremento de peso y este se mantiene en el tiempo. El problema es que no hay un gran consenso en estos resultados, ya que aunque algunos autores han demostrado que alteraciones neurológicas o psicológicas, tales como ansiedad, obsesión o perfeccionismo parecen estar recuperadas una vez que la AN es superada (Crisp *et al.*, 2006; Frampton *et al.*, 2011), otros autores demuestran en sus estudios que las disfunciones detectadas en el sistema serotoninérgico o los rasgos de personalidad ansiosa, obsesiva y perfeccionista, etc., permanecen en las personas que se han recuperado de la AN, aunque otras alteraciones neurobiológicas, como la reducción del volumen cerebral y las alteraciones en el metabolismo en las regiones frontal, cingulada temporal y parietal pueden ser reversibles y recuperar sus valores normales tras la recuperación (Kaye *et al.*, 2005).

6.2.2. Bulimia nerviosa

La bulimia nerviosa consiste en una alteración de la conducta de ingesta que se manifiesta en un desajuste de la dieta debido a episodios en los que la persona que padece este trastorno come en un corto espacio de tiempo cantidades muy grandes de determinados alimentos, lo que se denominan atracones, con una sensación de

pérdida de control sobre lo que se está ingiriendo. Estos atracones suelen venir seguidos de una purga, generalmente mediante el vómito, la ingesta de laxantes o diuréticos, ayuno o ejercicio excesivo (DSM-V). Su prevalencia es mayor que la de la anorexia, entre un 1 y un 4% de la población padece este trastorno, siendo las mujeres en una proporción de entre 6 y 10 a 1, frente a los hombres, las que presentan un mayor número de casos de bulimia nerviosa (Thompson, *et al.*, 2008). Al igual que en el caso de la AN el objetivo último de las personas que padecen bulimia es perder peso, puesto que estos episodios suelen producirse durante la realización de dietas y las purgas tienen como objetivo evitar la ganancia de peso tras los atracones. Como las purgas no son efectivas al 100% con ellas no se puede evitar que un porcentaje significativo de lo que se ha ingerido sea absorbido por el sistema digestivo, esto añadido a que en general los alimentos objeto de atracones suelen ser los que tienen un alto contenido en azúcares y grasas, da como resultado que estas personas en algunos casos no logren el objetivo de disminuir su peso. Aunque estos episodios pueden aparecer como una de las estrategias para perder peso en pacientes con AN, constituye también un trastorno en sí mismo que puede venir o no acompañado del seguimiento de alguna dieta que no suele ser tan restrictiva como la que siguen las pacientes anoréxicas. El criterio para el diagnóstico de la bulimia nerviosa es que los atracones se produzcan al menos una vez por semana, de promedio, durante 3 meses (DSM-V). Al igual que la anorexia nerviosa, la bulimia presenta un alto porcentaje de mortalidad (3.9%) en comparación a otros trastornos mentales (Crow *et al.*, 2009).

Aunque varios estudios con familias y con gemelos monocigóticos y dicigóticos establecen que factores genéticos específicos pueden determinar en cierta medida la aparición de la bulimia nerviosa, sus resultados no son tan claros como en el caso de la anorexia. Este hecho ha llevado a sugerir a los autores de estos estudios una mayor participación del ambiente en la manifestación de este trastorno (Bulik *et al.*, 1999). No obstante, existen estudios genéticos que relacionan alteraciones del gen del receptor de la serotonina 5-HT_{2g} con la BN que podrían explicar algunos de sus síntomas, puesto que una de sus principales características es la impulsividad relacionada con una disminución de los niveles de serotonina (Bruce *et al.*, 2005; Klump y Colbert, 2007).

A diferencia de la AN, la bulimia presenta una considerable heterogeneidad en su manifestación, ya que aunque los rasgos de perfeccionismo, evitación del

daño, inestabilidad afectiva e impulsividad aparecen en la mayoría de estos pacientes, el grado en el que estos se presentan difieren de unos pacientes a otros (Steiger *et al.*, 2011). En cuanto a sus posibles causas, algunos autores han sugerido que la impulsividad y pérdida de control que propician los atracones, junto con una disminución en el valor de recompensa de los alimentos, podrían ser los determinantes críticos para que la bulimia se produzca, y ambas alteraciones podrían ser explicadas por una disfunción del sistema serotoninérgico. Por tanto, la alteración de la actividad cerebral de las regiones encargadas de procesar la experiencia placentera que puede proporcionar un alimento, y que incluyen estructuras como la corteza prefrontal, el área tegmental ventral o el núcleo accumbens, causaría una disminución de la

sensación de recompensa, lo que provocaría una ingestión de cantidades mayores para alcanzar esos valores de recompensa esperados. Por otra parte, se ha comprobado también que pacientes de BN presentan una disminución en la activación de las redes neurales que incluyen la región lateral de la corteza prefrontal y de otras regiones corticales relacionadas con la inhibición de la impulsividad, tanto en respuesta a estímulos relacionados con la comida como con otros no relacionados. Aunque estas investigaciones parecen estar aportando información bastante consistente sobre la BN, lo que abre las puertas a posibles nuevos tratamientos, queda aún mucha investigación para comprender por qué se produce este trastorno y qué factores determinan su mantenimiento (Friederich *et al.*, 2013).

RESUMEN INTERMEDIO. Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa

La anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa son trastornos relacionados con la alimentación que se producen por la restricción de la ingesta de alimentos para conseguir un peso considerado como idóneo por la persona que se somete a dieta. La anorexia nerviosa aparece generalmente durante la adolescencia y la padece un 1% de la población aproximadamente, con una mayor proporción de mujeres (95%), que de hombres (5%). Además del síntoma principal y más característico de este trastorno, que es una restricción excesiva de alimentos que puede poner en riesgo el normal funcionamiento del organismo, también aparecen otras alteraciones neurobiológicas y conductuales que contribuyen al mantenimiento de la anorexia nerviosa y a su agravamiento.

No existe una explicación científica clara sobre por qué voluntariamente las personas dejan de comer cuando esto supone un peligro real para su supervivencia y tampoco se puede afirmar que las causas sean las mismas en todos los casos, ya que los diferentes estudios llevados a cabo consideran que factores genéticos, biológicos, psicológicos y socioculturales, principalmente, son los que podrían estar influyendo en el desencadenamiento y mantenimiento de este trastorno. Entre los factores genéticos, los que han resultado más concluyentes son los que implican a los cromosomas 1 y 10 y, concretamente, a los genes relacionados con la codificación de los receptores de serotonina 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c} y 5-HT_{2d}. El bajo o el alto peso corporal al nacimiento ha sido relacionado con una mayor probabilidad de padecer anorexia nerviosa cuando, sobre todo las mujeres, llegan a la adolescencia, al igual que sucedía en la obesidad. Otras posibles alteraciones que se presentan en este trastorno son la reducción del volumen cerebral, cambios en el metabolismo de diferentes regiones corticales del cerebro y alteraciones del sistema cardiovascular o del sistema serotoninérgico.

Un síntoma característico de la anorexia, que aparece en muchas de las personas que padecen este trastorno es la realización excesiva de ejercicio. Se ha desarrollado un modelo animal, anorexia basada en actividad (ABA), que replica en roedores la pauta principal de la anorexia, la restricción de alimento, así como un ejercicio excesivo. Las conclusiones de estos estudios son variadas pero sugieren que la actividad en estos animales podría estar incrementada por el impulso de búsqueda de alimento, como mecanismo para regular la temperatura o por el efecto reforzante que tiene la realización de ejercicio en sí misma.

Los rasgos de personalidad también han sido considerados como posibles factores de predisposición al padecimiento de la anorexia nerviosa puesto que la búsqueda del perfeccionismo, la tendencia al aislamiento social, la baja autoestima o la obsesión por el autocontrol suelen darse en personas que padecen este trastorno.

Situaciones estresantes parecen ser el posible factor desencadenante de la anorexia nerviosa, y el tratamiento que se ha mostrado más eficaz hasta el momento es la terapia enfocada a cambiar la conducta de los pacientes.

La bulimia nerviosa se caracteriza por un desajuste de la dieta como consecuencia de la ingesta excesiva de alimentos en un corto espacio de tiempo, lo que se ha denominado atracones. Aunque su prevalencia es mayor que la de la anorexia, es baja en relación con la población general, un 4% como máximo, y en una mayor proporción las mujeres que los hombres (entre 6 y 10 a 1). El objetivo de las personas bulímicas es el mismo que el de las anoréxicas, disminuir el peso corporal y, aunque no existe en la actualidad una explicación contundente sobre las causas que determinan la aparición de este trastorno, las que se han valorado como más probables son la pérdida de control sobre la ingesta de alimentos que pueden tener un fuerte valor reforzante y/o alteraciones genéticas.

BIBLIOGRAFÍA

- ADAMS, J., KIRKBY, R. J. (2002). Excessive exercise as an addiction: A review. *Addiction Res. Theory*, 5, 415-437.
- AHN, S., PHILLIPS, A. G. (1999). Dopaminergic correlates of sensory-specific satiety in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of the rat. *J. Neurosci.*, 19, 1-6.
- ANAND, B. K., BROBECK, J. R. (1951). Localization of a «feeding center» in the hypothalamus of the rat. *Exp. Biol. Med.*, 77, 323-325.
- ASAKAWA, A., INUI, A., KAGA, T., YUZURIHA, H., NAGATA, T., UENO, N., MAKINO, S., FUJIMIYA, M., NIJIMA, A., FUJINO, M. A., KASUGA, M. (2001). Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*, 120, 337-345.
- ABIZAID, A., LIU, Z. W., ANDREWS, Z. B., SHANABROUGH, M. S., BOROK, E., ELMSWORTH, J., ROTH, R. H., SLEEMAN, M. W., PICCIOTTO, M., TSCHOP, M., GAO, X. B., HORVATH, T. L. (2006). Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J. Clin. Invest.*, 16, 3229-3239.
- ATASOY, D., BETLEY, J. N., SU, H. H., STERNSON, S. M. (2012). Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature*, 488, 172-177.
- AUDRAIN-MCGOVERN, J., BENOWITZ, N. L. (2011). Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clin. Pharmacol. Therapeutic.*, 90, 164-168.
- AVENA, N. M., RADA, P., MOISE, N., HOEBEL, B. G. (2006). Sucrose sham feeding on a binge schedule releases accumbens dopamine repeatedly and eliminates the acetylcholine satiety response. *Neuroscience*, 139, 815-820.
- AVENA, N. M., RADA, P., HOEBEL, B. G. (2008). Evidence for sugar addiction : behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 32, 20-39.
- (2009). Sugar and fat bingeing have notable differences in addictive-like behaviour. *J. Nutr.*, 139, 623-628.
- BADMAN, M. K., FLIER, J. S. (2005). The gut and energy balance: Visceral allies in the obesity wars. *Science*, 307, 1909-1914.
- BADO, A., LEVASSEUR, S., ATTOUB, S., KERMORGANT, S., LAIGNEAU, J. P., BORTOLUZZI, M. N., MOIZO, L., LEHY, T., GUERRE-MILLO, M., LE MARCHAND-BRUSTEL, Y., LEWIN, M. J. (1998). The stomach is a source of leptin. *Nature*, 394, 790-793.
- BASKIN, D. G., FIGLEWICZ LATTEMANN, D., SEELEY, R. J., WOODS, S. C., PORTE, D., SCHWARTZ, M. W. (1999). Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain form the regulation of food intake and body weight. *Brain Res.* 848, 114-123.
- BASSAREO V., DI CHIARA, G. (1999). Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state. *Eur. J. Neurosci.*, 11, 4389-4397.
- BERGH, C., SÖDERSTEN, P. (1996). Anorexia nervosa, self-starvation and the reward of stress. *Nature Med.*, 2, 21-22.
- BERNER, L. A., AVENA, N. M., HOEBEL, B. G. (2008). Bingeing, self-restriction, and increased body weight in rats with limited access to a sweet-fat diet. *Obesity*, 16, 1998-2002.
- BERTHOUD, H. R. (2002). Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 26, 393-428.
- BLEVINS, J. E., SCHWARTZ, M. W., BASKIN, D. G. (2004). Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brainstem nuclei controlling meal size. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 287, R87-R96.
- BOURET, S. G., SIMERLY, R. B. (2004a). Minireview: leptin and development of hypothalamic feeding circuits. *Endocrinology*, 145, 2621-2626.
- BOURET, S. G., DRAPER, S. J., SIMERLY, R. B. (2004b). Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science*, 304, 108-110.
- BOURET, S. G., & SIMERLY, R. B. (2006). Developmental programming of hypothalamic feeding circuits. *Clin. Genet.*, 70, 295-301.
- BOUWKNECHT, J. A., VAN DER GUGTEN, J., HIJZEN, T. H., MAES, R. A., HEN, R., OLIVIER, B. (2001). Male and female 5-HT 1B receptor knockout mice have higher body weights than wildtypes. *Physiol. Behav.*, 74, 507-516.
- BRAY, G. A., FISLER, J., YORK, D. A. (1990). Neuroendocrine control of the development of obesity: understanding gained from studies of experimental animal models. *Front. Neuroendocrinol.*, 11, 128-181.
- BRUCE, K. R., STEIGER, H., JOOBER, R., KIN, N. M. K., ISRAEL, M., YOUNG, S. N. (2005). Association of the promoter polymorphism- 1438G/A of the 5-HT2A receptor gene with behavioral impulsiveness and serotonin function in women with bulimia nervosa. *Am. J. Med. Gen. Part B: Neuropsych. Gen.*, 137, 40-44.
- BULIK, C. M., SULLIVAN, P. F., WADE, T. D., KENDLER, K. S. (2000). Twin studies of eating disorders: a review. *Int. J. Eat. Disord.*, 27, 1-20.
- BULIK, C. M., REBA, L., SIEGA-RIZ, A. M., REICHBORN-KJENNERUD, T. (2005). Anorexia nervosa: definition,

- epidemiology, and cycle of risk. *Int. J. Eat. Disord.*, 37, S2-S9.
- BUTLER, A. A., KESTESON, R. A., KHONG, K., CULLEN, M. J., PELLEYMOUNTER, M. A., DEKONING, J., BAETSCHER, M., CONE, R. D. (2000). A unique metabolic syndrome causes obesity in the melanocortin-3 receptor-deficient mouse. *Endocrinology*, 14, 3518-3521.
- CALVO, R. (2002). Anorexia y Bulimia. Guía para padres, educadores y terapeutas. Planeta Prácticos, Barcelona.
- CAMPILLO J. E. (2007). El mono obeso. La evolución humana y las enfermedades de la opulencia: diabetes, hipertensión, arteriosclerosis. Drakontos, Barcelona.
- CARRERA, O., FRAGA, Á., PELLÓN, R., GUTIÉRREZ, E. (2014). Rodent Model of Activity-Based Anorexia. *Curr. Prot. Neurosci.* 67, 9-47.
- CLÉMENT, K. (2008). Genetics of human and rodent body weight regulation: En *Neurobiology of Obesity*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- CLÉMENT, K., VAISE, C., LAHLOUS, N., CABROL, S., PELLOUX, V., CASSUTO, D., GOURMELEN, M., DINA, C., CHAMBAZ, J., LACORTE, J.M., BASDEVANT, A., BOUGNÈRES, P., LEBOUÇ, Y., FROGUEL, P., GUY-GRAND, B. (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392, 398-401.
- COLAGIURI, S., MILLER, J. B. (2002). The «carnivore connection» – evolutionary aspects of insulin resistance. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 56, 30-35.
- CHAVEZ, M., KAIYALA, K., MADDEN, L. J., SCHWARTZ, M. W., WOODS, S. C. (1995). Intraventricular insulin and the level of maintained body weight in rats. *Behav. Neurosci.* 109, 528-531.
- COLL, A. P., SADAF FAROOQI, I., O'RAHILLY, S. (2007). The hormonal control of food intake. *Cell*, 129, 251-262.
- COLLIER, G., HIRSCH, E., HAMLIN, P. (1972). The ecological determinants of reinforcement in the rat. *Physiol. Behav.*, 9, 705-716.
- COOPER, S. J. (2008). From Claude Bernard to Walter Cannon. Emergence of the concept of homeostasis. *Appetite*, 51, 419-427.
- COTA, D., PROULX, K., SMITH, K. A., KOZMA, S. C., THOMAS, G., WOODS, S. C., SEELY, R. J. (2006). Hypothalamic mTOR signalling regulates food intake. *Science*, 312, 927-930.
- CRISP, A. (2006). 1.7. Vulnerability to anorexia nervosa; constitutional markers. *Eur. Eat. Disord. Rev.*, 14, 176-182.
- COWLEY, M. A., SMART, J. L., RUBINSTEIN, M., CERDÁN, M. G., DIANO, S., HORVATH, T. L., CONE R.D., LOW, M. J. (2001). Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, 411, 480-484.
- COWLEY, M. A., SMITH, R. G., DIANO, S., TSCHÖP, M., PRONCHUK, N., GROVE, K. L., STRASBURGER, C. J., BIDLINGMAIER, M., ESTERMAN, M., HEIMAN, M. L., GARCÍA-SEGURA, L. M., NILLNI, E. A., MÉNDEZ, P., LOW, M. J., SOTONYI, P., FRIEDMAN, J. M., LIU, H., PINTO, S., COLMERS, W. F., CONE, R. D., HORVATH, T. L. (2003). The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 37, 649-661.
- CROW, S. J., PETERSON, C. B., SWANSON, S. A., RAYMOND, N. C., SPECKER, S., ECKERT, E. D., MITCHELL, J. E. (2009). Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders. *Am. J. Psych.*, 166, 1342-1346.
- CURHAN, G. C., CHERTOW, G. M., WILLET, W. C., SPIEGELMAN, D., COLDITZ, G. A., MANSON, J.E., SPEIZER, J. E., STAMPFER, M. J. (1996). Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation*, 94, 1310-1315.
- DALLMAN, M. F., STRACK, A. M., AKANA, S. F., BRADBURY, M. J., HANSON, E. S., SCRIBNER, K. A., SMITH, M. (1993). Feast and famine: critical role of glucocorticoids with insulin in daily energy flow. *Front. Neuroendocrinol.*, 14, 303-347.
- DATE, Y., MURAKAMI, N., TOSHINAI, K., MATSUKURA, S., NIJIMA, A., MATSUO, H., KANGAWA, K., NAKAZATO, M. (2002). The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*, 123, 1120-1128.
- DAVIS, G. W. (2006). Homeostatic control of neural activity: From phenomenology to molecular design. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29, 307-323.
- DE ARAUJO, I. E. T., ROLLS, E. T., KRINGELBACH, M. I., MCGLONE, F., PHILLIPS, N. (2003). Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur. J. Neurosci.*, 18, 2059-2068.
- DE OLIVEIRA COELHO, G. M., DA SILVA GOMES, A. I., RIBEIRO, B. G., DE ABREU SOARES, E. (2014). Prevention of eating disorders in female athletes. *Open access journal of sports medicine*, 5, 105.
- DEVLIN, M. J. (2007). Is there a place for obesity in DSM-V? *Int. J. Eat. Disord.*, 40, S83-S88.
- DILEONE, R. J., TAYLOR, J. R., PICCIOTTO, M. R. (2012). The drive to eat: comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction. *Nature Neurosci.*, 15, 1330-1335.

- DIETRICH, A.O., BOBER, J., FERREIRA, J. G., TELLEZ, L. A., MINEUR, Y. S., SOUZA, D. O., GAO, X. B., PICCIOTTO, M. R., ARAÚJO, I., LIU, Z. W., HORVATH, T. L. (2012). AgRP neurons regulate development of dopamine neuronal plasticity and non-food-associated behaviors. *Nature Neurosci.*, 15, 1108-1110.
- DONOVAN, M. H., TECOTT, L. H. (2013). Serotonin and the regulation of mammalian energy balance. *Front. Neurosci.*, 7, 1-15.
- DOUAIHY, A. B., KELLY, T. M., SULLIVAN, C. (2013). Medications for substance use disorders. *Soc. Work Public Health*, 28, 264-278.
- EPLING, W. F., PIERCE, W. D., STEFAN, L. (1983). A theory of activity-based anorexia. *Int. J. Eat. Disord.*, 3, 27-46.
- FAROOQI, I. S. (2006). The severely obese patient—a genetic work-up. *Nature Clin. Pract. Endocrinol. Metabol.*, 2, 172-177.
- FAROOQI, I. S., O'RAHILLY, S. (2005). Monogenic obesity in humans. *Annu. Rev. Med.*, 56, 443-458.
- FIGLEWICZ, D. P., SIPOLS, A. J. (2010). Energy regulatory signals and food reward. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 97, 15-24.
- FRAMPTON, I., WATKINS, B., GORDON, I., LASK, B. (2011). Do abnormalities in regional cerebral blood flow in anorexia nervosa resolve after weight restoration? *Eur. Eat. Disord. Rev.*, 19, 55-58.
- FRIEDERICH, H. C., WU, M., SIMON, J. J., HERZOG, W. (2013). Neurocircuit function in eating disorders. *Int. J. Eat. Disord.*, 46, 425-432.
- GIBBS, J., YOUNG, R. C., SMITH, G. P. (1973). Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 84, 488-495.
- GORWOOD, P., KIPMAN, A., FOULON, C. (2003). The human genetics of anorexia nervosa. *Eur. J. Pharmacol.*, 480, 163-170.
- GREENWAY, F. L., FUJIOKA, K., PLODKOWSKY, R. S., MUDALIAR, S., GUTTADURIA, M., ERICKSON, J., KIM, S. S., DUNAYEVICH, E. (2010). Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 376, 595-605.
- GRILL, H. J.; KAPLAN, J. M. (2001). Interoceptive and integrative contributions of forebrain and brainstem to energy balance control. *Int. J. Obesity*, 25, S73-S77.
- GROSS, C. G. (2009). *A hole in the head*; pp.183-200. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
- GUTIERREZ, E. (2013). A rat in the labyrinth of anorexia nervosa: Contributions of the activity-based anorexia rodent model to the understanding of anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.*, 46, 289-301.
- GUTIÉRREZ, M. T., PELLÓN, R. (2002). Anorexia por actividad: una revisión teórica y experimental. *Int. J. Psych. Psychol. Therapy*, 2, 131-146.
- HALAAS, J. L., GAJIWALA, K. S., MAFFEI, M., COHEN, S. L., CHAIT, B. T., RAVINOWITZ, D., LALLONE, R. L., BURLEY, S. K., FRIEDMAN, J. M. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269, 543-546.
- HALES, C. N., BARKER, D. J. P. (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetología*, 35, 595-601.
- (2013). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Int. J. Epidemiol.*, 42, 1215-1222.
- HARROLD, J. A., WIDDOWSON, P. S., WILLIAMS, G. (1999). Altered energy balance causes selective changes in melanocortin-4 (MC4-R), but not melanocortin-3 (MC3-R), receptors in specific hypothalamic regions: further evidence that activation of MC4-R is a physiological inhibitor of feeding. *Diabetes*, 48, 267-271.
- HATTERSLEY, A. T., TOOKE, J. E. (1999). The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *The Lancet*, 353, 1789-1792.
- HEBEBRAND, J., REINBERGER, S. (2012). Genes de peso. *Mente y Cerebro*, 57, 34-38.
- HEISLER, L. K., JOBST, E. E., SUTTON, G. M., ZHOU, L., BOROK, E., THORNTON-JONES, Z., LIU, H. Y., ZIGMAN, J. M., BALTHASAR, N., KISHI, T., LEE, C. E., ASCHKENASI, C. J., ZHANG, C. Y., YU, J., BOSS, O., MOUNTJOY, K. G., CLIFTON, P. G., LOWELL, B. B., FRIEDMAN, J. M., HORVATH, T., BUTLER, A. A., ELMQUIST, J. K., COWLEY, M. A. (2006). Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron*, 51, 239-249.
- HETHERINGTON, M. M., ROLLS, B. J., BURLEY, V. J. (1989). The time course of composition of food servings on liking, hunger and subsequent intake. *Appetite*, 12, 57-98.
- HETHERINGTON, M. M. (1996). Sensory-specific satiety and its importance in meal termination. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 20, 113-117.
- HIMPENS, J. M. (2014). Can we safely state that bariatric surgery helps prevent type 2 diabetes? *The Lancet*, 2, 929-930.
- HINNEY, A., VOGEL, C. I. G., HEBEBRAND, J. (2010). From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 19, 297-310.

- HOMMEL, J. D., TRINKO R., SEARS, R. M., GEORGESCU, D., LIU, Z. W., GAO, X. B., THURMON, J. J., MARINELLI, M., DI LEONE, R. J. (2006). Leptin receptor signaling in mid-brain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*, 51, 801-810.
- HORVATH, T. L., DIANO, S., VAN DEN POL, A. N. (1999). Synaptic interaction between hypocretin (orexin) and neuropeptide Y cells in the rodent and primate hypothalamus: a novel circuit implicated in metabolic and endocrine regulations. *J. Neurosci.*, 19, 1072-1087.
- HORVATH, T. L., DIANO, S., SOTONYI, P., HEIMAN, M., TSCHÖP, M. (2001). Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology*, 142, 4163-4169.
- HORVATH, T. L., & DIANO, S. (2004). The floating blueprint of hypothalamic feeding circuits. *Nat. Rev. Neurosci.*, 5, 662-667.
- HORVATH, T. L. (2005). The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nature Neurosci.*, 8, 561-565.
- HWA, J. J., GHIBAUDI, L., GAO, J., PARKER, E. M. (2001). Central melanocortin system modulates energy intake and expenditure of obese and lean Zucker rats. *Am. J. Physiol. Regul., Integr.Comp. Physiol.*, 281, R444-R451.
- JO, Y. H., TALMAGE, D. A., ROLE, L. W. (2002). Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J. Neurobiol.*, 53, 618-632.
- JOHNSON, P. M., KENNY, P. J. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neurosci.*, 13, 635-643.
- KAGEYAMA, H., TAKENOYA, F., SHIBA, K., SHIODA, S. (2010). Neuronal circuits involving ghrelin in the hypothalamus-mediated regulation of feeding. *Neuropeptides*, 44, 133-138.
- KANDEL, E. R., SCHWARTZ, J. H., JESSEL, T. M. (2001). Principios de Neurociencia. McGraw-Hill/Interamericana de España.
- KATZMAN, D. K. (2005). Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: a review of the literature. *Int. J. Eat. Disord.*, 37, S52-S9.
- KAYE, W. H., FRANK, G. K., BAILER, U. F., HENRY, S. E. (2005). Neurobiology of anorexia nervosa: clinical implications of alterations of the function of serotonin and other neuronal systems. *Int. J. Eat. Disord.*, 37, S15-S19.
- KAYE, W. H., FUDGE, J. L., PAULUS, M. (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10, 573-584.
- KEATING, C., TILBROOK, A. J., ROSSELL, S. L., ENTICOTT, P. G., FITZGERALD, P. B. (2012). Reward processing in anorexia nervosa. *Neuropsychologia*, 50, 567-575.
- KELLEY, A. E., BALDO, B. A., PRATT, W. E., WILL, M. J. (2005). Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: Integration of energy, action and reward. *Physiol. Behav.*, 86, 773-795.
- KENNEDY, G. C. (1953). The role of the depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. R. Soc. London B Biol. Sci.*, 140, 578-596.
- KENNY, P. J. (2011). Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. *Nature Rev. Neurosci.*, 12, 638-661.
- KENNY, P. J. (2011). Adicción a la comida. *Investigación y Ciencia: monográfico Alimentación*, noviembre, 24-29
- KERSTEN, A., STRUBBE, J. H., SPITERI, N. (1980). Meal patterning of rats with changes in day length and food availability. *Physiol. Behav.*, 25, 953-958.
- KEY, A., O'BRIEN, A., GORDON, I., CHRISTIE, D., LASK, B. (2006). Assessment of neurobiology in adults with anorexia nervosa. *Euro. Eat. Disord. Rev.*, 14, 308-314.
- KLUMP, K. L., GOBROGGE, K. L. (2005). A review and primer of molecular genetic studies of anorexia nervosa. *Int. J. Eating Disord.*, 37, S43-S48.
- KLUMP, K. L., CULBERT, K. M. (2007). Molecular genetic studies of eating disorders. Current status and future directions. *Curr. Dir. Psychol. Sci.*, 16, 37-41.
- KLUMP, K. L., STROBER, M., BULIK, C. M., THORNTON, L., JOHNSON, C., DEVLIN, B., FICHTER, M. M., HALMI, K. A., KAPLAN, A. S., WOODSIDE, D.B., CROW, S., MITCHELL, J., ROTONDO, A., KEEL, P. K., BERRETTINI, W. H., PLOTNICOV, K., POLLICE, C., LILENFELD, L. R., KAYE, W. H. (2004). Personality characteristics of women before and after recovery from an eating disorder. *Psychol. Med.*, 34, 1407-1418.
- KOJIMA, M., HOSODA, H., DATE, Y., NAKAZATO, M., MATSUO, H., KANGAWA, K. (1999). *Nature*, 402, 656-660.
- KOW, L. M., PFAFF, D. W. (1991). The effects of the TRH metabolite cyclo (His-Pro) and its analogs on feeding. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 38, 359-364.
- KOZAK, R., BURLET, A., BURLET, C., BECK, B. (2000). Dietary composition during fetal and neonatal life affects neuropeptide Y functioning in adult offspring. *Develop. Brain Res.*, 125, 75-82.
- KRAL, J. G., NÄSLUND, E. (2007). Surgical treatment of obesity. *Nature Clin. Pract.*, 3, 574-583.
- KRASNE, F. B. (1962). General disruption resulting from electrical stimulus of ventromedial hypothalamus. *Science*, 138, 822-823.
- LAWRENCE, C. B., SNAPE, A. C., BAUDOIN, F.M-H., LUCKMAN, S. M. (2002). *Endocrinology*, 143, 155-162.
- LEINNINGER, G. M., JO, Y. H., LESHAN, R. L., LOUIS, G. W., YANG, H., BARRERA, J. G., WILSON, H., OPLAND, D. M.,

- FAOUZI, M. A., GONG, Y., JONES, J.C., RHODES, C. J., CHUA JR, S., DIANO, S., HORVATH, T. L., SEELEY, R.J., BECKER, J. B., MÜNZBERG, H., MYERS JR., M. G. (2009). Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metabol.*, 10, 89-98.
- LEMAGNEN, J., DEVOS, M. (1980). Parameters of the meal pattern in rats: their assessment and physiological significance. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 4, 1-11.
- LENOIR, M., SERRE, F., CANTIN, L., AHMED, S. H. (2007). Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS ONE*, 2, e698.
- LEVIN, B. E. (2002). Metabolic sensors: viewing glucosensing neurons from a broader perspective. *Physiol Behav.*, 76, 397-401.
- LEVIN, B. E., ROUTH V. H., KANG, L., SANDERS, M., DUNN-MEYNELL, A. A. (2004). Neuronal glucosensing. What do we know after 50 years. *Diabetes*, 53, 2521-2528.
- LIU, S., BORGLAND, S. L. (2015). Regulation of the mesolimbic dopamine circuit by feeding peptides. *Neuroscience*, 289, 19-42.
- LOFTUS, T. M., JAWORSKY, D. E., FREHYWOT, G. L., TOWNSEND, C. A., RONNETT, G. V., LANE, M. D., KUHAJDA, F. P. (2000). Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science*, 288, 2299-2300.
- LUCAS, J. J., YAMAMOTO, A., SCEARCE-LEVIE, K., SAUDOU, F., HEN, R. (1998). Absence of fenfluramine-induced anorexia and reduced c-Fos induction in the hypothalamus and central amygdaloid complex of serotonin 1B receptor knock-out mice. *J. Neurosci*, 18, 5537-5544.
- MACNAY, E. C., GOLD, P. E. (1999). Extracellular glucose concentrations in the rat hippocampus measured by zero-net-flux: effects of microdialysis flow rate, strain, and age. *J. Neurochem*, 72, 785-790.
- MARTÍN, I. G., ANTÓN, A. S. (2002). Información terapéutica del sistema nacional de salud, 26, 117-127.
- MERCER, A. J., HENTGES, S. T., MESHUL, C. K., & LOW, M. J. (2013). Unraveling the central proopiomelanocortin neural circuits. *Front. Neurosci.*, 1-7.
- MINEUR, Y. S., AVIZAI, A., RAO, Y., SALAS, R., DILEONE, R. J., GÜNDISCH, D., DIANO, S., DE BIASI, M., HORVATH, T. L., GAO, X. B., PICCIOTTO, M. R. (2011). Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons. *Science*, 332, 1330-1332.
- MISTRY, A. M., SWICK, A., ROMSOS, D. R. (1999). Leptin alters metabolic rates before acquisition of its anorectic effect in developing neonatal mice. *Am. J. Physiol-Reg. Integr. Comp. Physiol.*, 277, R742-R747.
- MORAN, T. H. (2000). Cholecystokinin and Satiety: Current perspectives. *Nutrition*, 16, 858-865.
- MORTON, G. J., BLEVINS, J. E., KIM, F., MATSEN, M., FIGLEWICZ, D. P. (2009). The action of leptin in the ventral tegmental area to decrease food intake is dependent on Jak-2 signaling. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 297, E202-E210.
- MORTON, G. J., MEEK, T. H., SCHWARTZ, M. W. (2014). Neurobiology of food intake in health and disease. *Nature Rev. Neurosci.*, 15, 367-378.
- MÜNZBERG, H., MYERS, M. G. (2005). Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nature Neurosci.*, 5, 566-570.
- MURPHY, K. G., BLOOM, S. R. (2006). Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*, 444, 854-859.
- NALEID, A. M., GRACE, M. K., CUMMINGS, D. E., LEVINE, A. S. (2005). Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. *Peptides*, 26, 2274-2279.
- NEEL, J. V. (1962). Diabetes mellitus: a «thrifty» phenotype rendered detrimental by «progress»? *Am J. Hum. Genet.*, 14, 353-362.
- NIELSEN, S. (1985). Evaluation of growth in anorexia nervosa from serial measurements. *J. Psych. Res.*, 19, 227-230.
- OBICI, S., FENG, Z., KARKANIAS, G., BASKIN, D. G., ROSSETI, L. (2002). Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nature Neurosci.*, 5, 566-572.
- O'DEA, K. (1991). Westernisation, insulin resistance and diabetes in Australian Aborigines. *Med. J. Aust.*, 155, 258-264.
- O'DOGERTHY, J., ROLLS, E. T., FRANCIS, S., BOWTELL, R., MCGLONE, F. (2001). The representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J. Neurophysiol.*, 85, 1315-1321.
- O'HARA, C. B., CAMPBELL, I. C., SCHMIDT, U. (2015). A reward-centred model of anorexia nervosa: A focussed narrative review of the neurological and psychophysiological literature. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 52, 131-152.
- OLDS, J., MILNER, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 47, 419-427.
- OLLMANN, M. M., WILSON, B. D., YANG, Y. K., KERNS, J. A., CHEN, Y., GANTZ, I., BARSH, G. S. (1997). Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science*, 278, 135-138.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) (2000). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Reports. Report of a WHO Consultation.

- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) (2004). Estrategia mundial sobre regimen alimentario, actividad física y salud. Resolución WHA55-23.
- PADWAL, R. S., MAJUMDAR, S. R. (2007). Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *The Lancet*, 369, 71-77.
- PALMERO, F. (2008). El proceso de motivación. En F. Palmero y F. Martínez Sanchez (coords.), *Motivación y Emoción*; pp.1-26. Madrid: McGraw-Hill.
- PALMITIER, R. D. (2007). Is dopamine a physiological relevant mediator of feeding behaviour? *Trends Neurosci.*, 30, 375-381.
- PÉREZ-PADILLA, Á., MAGALHÃES, P., PELLÓN, R. (2010). The effects of food presentation at regular or irregular times on the development of activity-based anorexia in rats. *Behav. Proc.*, 84, 541-545.
- PERUZZO, B., PASTOR, F. E., BLÁZQUEZ, J. L., SCHOBITZ, K., PELÁEZ, B., AMAT, P., RODRÍGUEZ, E. M. (2000). A second look at the barriers of the medial basal hypothalamus. *Exp. Brain Res.*, 132, 10-26.
- PHILLIPS, D. I. W. (1996). Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia*, 39, 1119-1122.
- PNINEL, J. P. J. (2007). *Biopsicología*. Pearson Educación, Madrid.
- PLAGEMANN, A. (2005). Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiol. Behav.*, 86, 661-668.
- PLAGEMANN, A., HARDER, T., MELCHIOR, K., RAKE, A., ROHDE, W., DÖRNER, G. (1999). Elevation of hypothalamic neuropeptide Y-neurons in adult offspring of diabetic mother rats. *Neuroreport*, 10, 3211-3216.
- POMPILI, M., MANCINELLI, I., GIRARDI, P., RUBERTO, A., TATARELLI, R. (2003). Suicide in anorexia nervosa: a meta-analysis. *Eat. Behav.*, 7, 384-394.
- RAVELLI, A. C., VAN DER MEULEN, J. H., OSMOND, C., BARKER, D. J., BLEKER, O. P. (1999). Obesity at the age of 50 y in men and woman exposed to famine prenatally. *Am. J. Clin. Nutr.*, 70, 811-816.
- RINAUDO, P., WANG, E. (2012). Fetal programming and metabolic syndrome. *Annu. Rev. Physiol.*, 74, 107-130.
- ROLLS, E. T. (2011). Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and obesity. *Int. J. Obesity*, 35, 550-561.
- ROSELLI-REHFUSS, L., MOUNTJOY, K. G., ROBBINS, L. S., MORTTRUD, M. T., LOW, M. J., TATRO, J. B., ENTWISTLE, M. L., SIMERLY, R.B., CONE, R. D. (1993). Identification of a receptor for gamma melanotropin and other proopiomelanocortin peptides in the hypothalamus and limbic system. *Proc.Natl Acad Sci.*, 90, 8856-8860.
- ROUTH, V. H. (2002). Glucose-sensing neurons: Are they physiologically relevant? *Physiol. Behav.*, 76, 403-413.
- ROWLAND, N. E. (2012). Order and disorder: Temporal organization of eating. *Behav. Brain Res.*, 231, 272-278.
- SANDOVAL, D., COTA, D., SEELEY R. J. (2008). The integrative role of CNS fuel-sensing mechanisms in energy balance and glucose regulation. *Annu. Rev. Physiol.*, 70, 513-535.
- SCHMIDT, I., FRITZ, A., SCHÖLCH, C., SCHNEIDER, D., SIMON, E., PLAGEMANN, A. (2001). The effect of leptin treatment on the development of obesity in overfed suckling Wistar rats. *Int. J. Obesity Relat. Metab. Disord.*, 25, 1168-1174.
- SEELEY, R. J., WOODS, S. C. (2003). Monitoring of stored and available fuel by the CNS: Implications for obesity. *Nature Rev. Neurosci.*, 4, 901-909.
- SIMANSKY, K. J. (1995). Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav. Brain Res.*, 73, 37-42.
- SMALL, D. M., JONES-GOTMAN, M., DAGHER, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*, 19, 1709-1715.
- SMALL, D. M., VOSS, J., MAK, Y. Y., SIMMONS, K. B., PARRISH, T., GITELMAN, D. (2004). Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain. *J. Neurophysiol.*, 92, 1892-1903.
- SMALL, D. M., PRESCOTT, J. (2005). Odor/taste integration and the perception of flavour. *Exp. Brain Res.*, 166, 345-357.
- SMEMO, S., TENA, J. J., KIM, K. H., GAMAZON, E. R., SAKABE, N. J., GÓMEZ-MARÍN, C., ANEAS, I., CREDIDIO, F. L., SOBREIRA, D. R., WASSERMAN, N. F., LEE, J. H., PUVIINDRAN, V., TAM, D., SHEN, M., SON, J. E., VAKILI, N.A., SUNG, H. K., NARANJO, S., ACEMEL, R. D., MANZANARES, M., NAGY, A., COX, N. J., HUI, C. C., GOMEZ-SKARMETA, J. L., NÓBREGA, M. A. (2014). Obesity-associated variants within *FTO* form long-range functional connections with *IRX3*. *Nature*, 507, 371-375.
- SOBRINO CRESPO, C., PERIANES CACHERO, A., PUEBLA JIMÉNEZ, L., BARRIOS, V., ARILLA FERREIRO, E. (2014). Peptides and food intake. *Frontiers in Endocrinology*, 5, 1-13.
- SONG, Z., LEVIN, B. E., MCARDLE, J. J., BAKHOS, N., ROUTH, V. H. (2001). Convergence of pre and postsynaptic influences on glucosensing neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus (VMN). *Diabetes*, 50, 2673-2681.
- SPITERI, N. J., (1982). Circadian patterning of feeding, drinking and activity during diurnal food access in rats. *Physiol. Behav.*, 28, 139-147.

- STEIGER, H., BRUCE, K. R., GROLEAU, P. (2011). Neural Circuits, Neurotransmitters, and Behavior. In Behavioral Neurobiology of Eating Disorders (pp. 125-138). Springer Berlin Heidelberg.
- STRUBBE, J. H., WOODS, S. C. (2004). The timing of meals. *Psychol. Rev.*, 111, 128-141.
- STRUBBE, J. H., DIJKSTRA, T., KEYSER, J., PRINS, A. J. A. (1986). Interaction between circadian and caloric control of food intake. *Physiol. Behav.*, 36, 489-493.
- SUDI, K., ÖTTL, K., PAYERL, D., BAUMGARTL, P., TAUSCHMANN, K., MÜLLER, W. (2004). Anorexia athletica. *Nutrition*, 20, 657-661.
- SWENNE, I. (2001). Changes in body weight and body mass index (BMI) in teenage girls prior to the onset and diagnosis of an eating disorder. *Acta Paediatrica*, 90, 677-681.
- TAYLOR, P. D., POSTON, L. (2007). Developmental programming of obesity in mammals. *Exp. Physiol.*, 92, 287-298.
- TEITELBAUM, P., EPSTEIN, A. N. (1962). The lateral hypothalamic syndrome: recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions. *Psychol. Rev.*, 69, 74-90.
- THOMPSON, J. L., MANORE, M. M., VAUGHAN, L. A. (2008). *Nutrición*. Pearson, Madrid.
- TORO, J. (1996). El cuerpo como delito. Anorexia, bulimia, cultura y sociedad. Ariel Ciencia. Barcelona.
- TREASURE, J., CAMPBELL, I. (1994). The case for biology in the aetiology of anorexia nervosa. *Psychol. Med.*, 24, 3-8.
- VERBALIS, J. G., BLACKBURN, R. E., HOFFMAN, G. E., STRICKER, E. M. (1994). Establishing behavioral and physiological functions of central oxytocin: insights from studies of oxytocin and ingestive behaviors. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 395, 209-225.
- VINCENT, G. P., PARÉ, W. P. (1976). Activity-stress ulcer in the rat, hamster, gerbil and guinea pig. *Physiol. Behav.*, 16, 557-560.
- VICKERS, M. H., GLUCKMAN, P. D., COVENY, A. H., HOFMAN, P. L., CUTFIELD, W. S., GERTLER, A., BREIER, B. H., HARRIS, M. (2005). Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology*, 146, 4211-4216.
- VICKERS, M. H., SLOBODA, D. M. (2012). Leptin as mediator of the effects of developmental programming. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 26, 677-687.
- VOLKOW, N. D., WISE, R. A. (2005). How can drug addiction help us understand obesity? *Nature Neurosci.*, 8, 555-560.
- VOLKOW, N. D., O'BRIEN, C. P., CHARLES, P. (2007). Issues for DSM-V: should obesity be included as a brain disorder? *Am. J. Psychiatry*, 164, 708-710.
- VOLKOW, N. D., WANG, G. J., TOMASI, D., BALER, R. D. (2013). Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obesity Rev.*, 14, 2-18.
- WADE, T. D., BULIK, C. M., NEALE, M., KENDLER, K. S. (2000). Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors. *Am. J. Ps.*, 157, 469-471.
- WAGNER, A., BARBARICH-MARSTELLER, N. C., FRANK, G. K., BAILER, U. F., WONDERLICH, S. A., CROSBY, R. D., HENRY, S. E., VOGEL, V., PLOTNICOV, K., MCCONAHA, C., KAYE, W. H. (2006). Personality traits after recovery from eating disorders: Do subtypes differ?. *Int. J. Eat. Disord.*, 39, 276-284.
- WANG G. J., VOLKOW, N. D., LOGAN, J., PAPPAS, N. R., WONG, C. T., ZHU, W., NETUSIL, N., FOWLER, J. S. (2001). Brain dopamine and obesity. *The Lancet*, 357, 354-357.
- WANG, R., LIU, X., DUNN-MEYNELL, A., LEVIN, B. E., ROUTH, V. H. (2004). The regulation of glucose excited (GE) neurons in the hypothalamic arcuate nucleus by glucose and feeding-relevant peptides. *Diabetes*, 53, 1959-1965.
- WELLS, J. C. K. (2013). Commentary: The thrifty phenotype and the hierarchical preservation of tissues under stress. *Int. J. Epidemiol.*, 42, 1223-1227.
- WESTBERG, L., BAH, J., RÅSTAM, M., GILLBERG, C., WENTZ, E., MELKE, J., HELLSTRAND, M., ERIKSSON, E. (2002). Association between a polymorphism of the 5-HT_{2C} receptor and weight loss in teenage girls. *Neuropsychopharmacol.*, 26, 789-793.
- WOJNICKI, F. H., CHARNY, G., CORWIN, R. L. (2008). Binge-type behaviour in rats consuming trans-fat-free shortening. *Physiol. Behav.*, 94, 627-629.
- WONDERLICH, S. A., LILENFELD, L. R., RISO, L. P., ENGEL, S., MITCHELL, J. E. (2005). Personality and anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.*, 37, S68-S71.
- WOODS, S. C. (2013). Metabolic signals and food intake. Forty years of progress. *Appetite*, 71, 440-444.
- WOODS, S. C., DECKE, E., VASELLI, J. R. (1974). Metabolic hormones and regulation of body weight. *Psychol. Rev.*, 81, 26-43.
- WOODS, S. C., LOTTER, E. C., MCKAY, L. D., PORTE, D. (1979). Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*, 282, 503-505.
- WOODS, S. C., CHAVEZ, M., PARK, C. R., RIEDY, K. K., RICHARDSON, R. D., FIGLEWICZ, D. P., SCHWARTZ, M. W., PORTE, D., SEELEY, R. J. (1996). The evaluation of insulin as a metabolic signal influencing behaviour via the brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 20, 139-144.
- WORTMAN, M. D., CLEGG, D. J., D'ALESSIO, D., WOODS, S. C., SEELEY, R. J. (2003). C75 inhibits food intake

- by increasing CNS glucose metabolism. *Nat. Med.*, 9, 483-485.
- WREN, A. M., SMALL, C. J., WARD, H-L., MURPHY, A. G., DAKIN, C. L., TAHERI, S., KENNEDY, A. R., ROBERTS, G. H., MORGAN, D. G. A., GHATEI, M. A., BLOOM, S. R. (2000). *Endocrinology*, 141, 4325-4328.
- XU, A. W., KAEHLIN, C. B., TAKEDA, K., AKIRA, S., SCHWARTZ, M. W., BARSH, G. S. (2005). PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *J. Clin. Invest.*, 115, 951-958.
- XU, Y., JONES, J. E., KOHNO, D., WILLIAMS, K. W., LEE, C. E., CHOI, M. J., ANDERSON, J. G., HEISLER, L. K., ZIGMAN, J. M., LOWELL, B. B., ELMQUIST, J. K. (2008). 5-HT_{2C} Rs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis. *Neuron*, 60, 582-589.
- YAJNIK, C. S. (2013). Commentary: Thrifty phenotype: 20 years later. *Int. J. Epidemiol.*, 42, 1227-1229.
- Yeo, G.S.H., Heisler, L.K. (2012). Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nature Neurosci.*, 15, 1343-1349.
- YILMAZ, Z., KAPLAN, A. S., TIWARI, A. K., LEVITAN, R. D., PIRAN, S., BERGEN, A. W. KAYE, W. H., HAKONARSON, H., WANG, K., BERRETTINI, W. H., BRANDT, H. A., BULIK, Z. M., CRAWFORD, S., CROW, S., FICHTER, M. M., HALMI, K. A., JOHNSON, C. L., KEEL, P.K., KLUMP, K. L., MAGISTRETTI, P., MITCHELL, J. E., STROBER, M., THORNTON, L. M., TREASURE, J., WOODSIDE, D. B., KNIGHT, J., KENNEDY, J. L. (2014). The role of leptin, melanocortin, and neurotrophin system genes on body weight in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J. Psych. Res.*, 55, 77-86.
- ZALD, D. H., LEE, J. T., FLUEGEL, K. W., PARDO, J. V. (1998). Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. *Brain*, 121, 1143-1154.
- ZELTNER, L. M., SEELEY, R. J., TSCHÖP, M. H. (2012). Synaptic plasticity in neuronal circuits regulating energy balance. *Nature Neurosci.* 15, 1336-1342.
- ZHANG, Y., PROENCA, R., MAFFEI, M., BARONE, M., LEOPOLD, L., FRIEDMAN, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432.
- ZIAUDDEEN, H., FAROOQI, I. S., FLETCHER, P. C. (2012). Obesity and the brain: how convincing is the addiction model? *Nature Rev. Neurosci.*, 13, 279-286. ■

Capítulo 5

Psicobiología de las emociones

Mónica Rodríguez Zafra
Beatriz Carrillo Urbano

Existen diferentes modos de aproximación al estudio de los fenómenos humanos (*experiencial, fenomenológico, descriptivo, cognitivo, procesual, etc.*) y, entre ellos, indudablemente se encuentra también la aproximación psicobiológica. Es, precisamente, ésta la perspectiva del presente capítulo, en el que se explicarán el significado, el origen y las bases psicobiológicas de las emociones y de los sentimientos.

Qué son las emociones y los sentimientos; la historia del estudio de las emociones; las aportaciones actuales al estudio psicobiológico de la emoción; la psicobiología de la expresión y de la sensación emocional; la psicobiología de las emociones más directamente implicadas en la supervivencia del individuo y de la especie, y las propuestas teóricas integradoras actuales serán los apartados que se van a tratar en este capítulo.

1. INTRODUCCIÓN

1.2. Qué son las emociones y los sentimientos

Etimológicamente, *emoción* viene del latín *emotio* que significa «impulso que conduce a la acción» mientras que *sentir* deriva de *sentire* que es «percibir por los sentidos», «darse cuenta», «pensar», «opinar». En estas dos acepciones se encuentran los componentes fundamentales de las emociones y sentimientos: los estados fisiológicos/corporales asociados, conocidos como emociones y las sensaciones subjetivas conscientes, denominadas sentimientos.

Esta diferenciación entre los componentes corporales y los componentes vivenciales permite discriminar entre emoción y sentimiento. De modo que se utiliza el término *emoción* para describir el estado corporal, y el término *sentimiento* para hacer referencia a la sensación y vivencia consciente y subjetiva que produce cada emoción en cada organismo. En otras palabras, una emoción sentida de forma consciente produce un sentimiento.

Las emociones y los sentimientos surgen como una respuesta a demandas externas o internas del organismo y movilizan al sujeto hacia la acción mediante una serie de cambios psicobiológicos; por ello, tienen un valor informativo sobre las demandas y/o necesidades del sujeto que las experimenta.

Clásicamente se han considerado tres componentes básicos de la emoción:

El componente fisiológico: constituido por las reacciones fisiológicas que se disparan en el organismo. Son involuntarias y tienen como finalidad preparar a los individuos para la acción (recuérdese el concepto de

emoción como impulso para actuar) e informar de los estados emocionales propios a otros sujetos. Este componente tiene un alto valor adaptativo tanto para el individuo que tiene que enfrentarse a una determinada situación, como para la especie, en tanto en cuanto facilita la comunicación entre individuos.

El componente conductual: constituido por las acciones que tienen como fin la satisfacción de la necesidad que se manifiesta a través de la emoción. El componente conductual puede ser automático e involuntario, en forma de reacción frente a una situación determinada, o puede ser resultado de la reflexión. Esta última conducta reflexiva es voluntaria y para que pueda producirse las sensaciones y las emociones tienen que pasar a la consciencia. El componente reflexivo también tiene un alto valor adaptativo, pues informa sobre lo que acontece en el interior de la persona y sobre lo que necesita física o psicológicamente. Para esto, la introspección es especialmente importante, ya que permite no reaccionar impulsivamente e integrar la acción en el marco referencial de los valores personales y adaptarla al contexto social y personal del momento. Este proceso es el que ha llevado a algunos autores, entre ellos Damasio (2000), Denton (2009) y Bach (2015), a sugerir que las emociones han sido fundamentales en el desarrollo de la conciencia humana.

El componente vivencial: constituido por la experiencia subjetiva de la emoción (es decir, el sentimiento). Es involuntario y depende tanto de la historia filogenética de la especie como de la historia ontogenética del individuo. Este componente es fundamentalmente privado y puede ser tanto consciente como inconsciente.

También tiene un alto valor adaptativo, ya que en la medida en la que se presta atención a lo que se experimenta se posibilita que la persona tome conciencia de lo que realmente *le ocurre*. Esto puede resultar paradójico, pues normalmente se asume que todo el mundo se da cuenta de lo que siente, pero eso es así solo hasta cierto punto; si no se dedica un tiempo a *pensar y reflexionar* sobre lo que se siente no se puede llegar a comprender lo que ese sentimiento significa en la globalidad de la persona o en el ámbito más concreto en el que se produce. Probablemente, este componente vivencial, que implica un alto grado de autoconsciencia y procesamiento cognitivo, sea específicamente humano. Como se ha señalado anteriormente, parece que solo cuando la emoción llega a la consciencia, es decir, cuando nos damos cuenta de la emoción que experimentamos —lo que implica la consciencia de la emoción en sus tres componentes— podemos hablar de sentimiento.

El análisis de estos componentes permite suponer que cada uno de ellos podría tener un soporte psicobiológico diferenciado. Para que pueda tener lugar el componente fisiológico es necesario que entre en funcionamiento el sistema subcortical que inicia las respuestas neuroendocrinas; y para los componentes conductual y vivencial es necesario el funcionamiento coordinado de estructuras subcorticales y corticales que posibilitan la acción, la cognición y la consciencia. Además, la cognición asociada, que permite la autorregulación consciente tanto de la emoción como de la conducta vinculada a ella, requerirá de estructuras corticales implicadas en la planificación y el autocontrol, es decir, de la corteza prefrontal.

Como se verá más adelante, las emociones pueden ser inducidas por estímulos inconscientes y el individuo puede responder sin que las sensaciones hayan pasado a la consciencia, motivo por el cual, el tercer componente, el vivencial, que permite la consciencia de los sentimientos, no se produce siempre.

Emoción: Emoción viene del latín *emotio* que significa «impulso que conduce a la acción».

Sentimiento: La sensación y vivencia consciente y subjetiva que produce cada emoción en cada organismo.

1.2. La función adaptativa de las emociones y los sentimientos

El marco interpretativo que ofrece actualmente la teoría de la evolución aporta una forma de comprender

la función de las emociones y de los sentimientos. Dentro de este marco, y teniendo en cuenta que la emoción, gracias a los componentes fisiológicos y conductuales, puede dar lugar a una respuesta rápida y automática, es lógico que las emociones se hayan mantenido y desarrollado a lo largo de la historia filogenética, ya que proporcionan la capacidad de responder rápidamente a situaciones potencialmente peligrosas para la supervivencia del propio individuo y de la especie, ya sea porque constituyen una amenaza o porque permiten una mayor cohesión en la especie que también es básica para la supervivencia.

Pero, ¿qué función de supervivencia tiene el hecho de ser conscientes de lo que se siente, es decir, de tener sentimientos? En lo que acontece en el desarrollo ontogenético del sujeto pueden encontrarse algunas posibles respuestas. Un bebé hambriento siente, entre otras cosas, la imperiosa necesidad de eliminar el malestar producido por el hambre (recuérdese que las sensaciones y emociones comunican necesidades). Este bebé no ha desarrollado aún el lenguaje necesario para comunicar su necesidad ni establecer la conexión entre su malestar y el hecho «de tener hambre». El bebé tiene dolor y/o incomodidad, pero no puede saber aún qué es lo que siente ni de dónde surge; sólo puede llorar desesperadamente. ¿Qué suele ocurrir entonces en circunstancias normales? Los padres o el cuidador principal del bebé *interpretan* cognitivamente su sensación de malestar traduciéndola a un sentimiento «estás enfadado porque te duele la tripita... o porque tienes hambre». Con estas frases va aprendiendo la conexión entre su sensación y la interpretación de la misma, o sea, el tercer componente reseñado en el apartado anterior. Después, los padres, o el cuidador principal del bebé, realizan los comportamientos necesarios para satisfacer de modo apropiado su necesidad, es decir, le preparan una comida adecuada a su contexto vital y situacional. Y así es como, poco a poco, el bebé, que en principio solo puede llorar para comunicarse, va aprendiendo vicariamente a manejar los componentes tanto conductuales como vivenciales de sus emociones y sentimientos.

Aunque existen reacciones adaptativas inconscientes y automáticas, también la consciencia de los sentimientos posibilita emprender las acciones necesarias y adecuadas para poder satisfacerlos de forma apropiada, sobre todo en las situaciones en las que una acción automática no es adaptativa en el contexto social e interpersonal.

En el ejemplo anterior puede entenderse fácilmente algo que puede extrapolarse a muchas sensaciones. Es decir, que las emociones tienen una función comunicadora y, por lo tanto, fundamental para la supervivencia de la especie. Esta función comunicadora no sólo tiene lugar en esta época en la que funciona a modo de «protolenguaje» sino que se mantiene a lo largo de toda la vida. Esta afirmación puede constatarse al reflexionar sobre el modo en el que cada persona se siente influida por la emoción de sus semejantes y el modo en el que los gestos y la postura corporal comunican sensaciones y sentimientos propios y ajenos. Aunque todo este proceso requiere entrenamiento y aprendizaje, parece que, si bien las emociones surgieron de forma espontánea, y como se verá más adelante, son universales, el acceso al significado emocional de las sensaciones requiere un aprendizaje específico.

No obstante, las emociones, los sentimientos y los comportamientos subsiguientes pueden ser, en mayor o menor grado, desadaptativos e inadecuados a las situaciones en las que se activan, lo que puede producir un desajuste emocional y/o patologías de diferente intensidad y/o gravedad, dependiendo del grado de desadaptación e inadecuación de los mismos. Las patologías a las que pueden dar lugar los desajustes emocionales pueden deberse, también, a la falta de conexión de la persona con sus propias emociones y sentimientos, a la interpretación desajustada que se dé a los mismos (esta interpretación está influida por la historia individual que puede ser adecuada o traumática), al manejo inadecuado de la capacidad de autorregulación emocional y/o a la intolerancia a la frustración propia que produce la vida diaria. La baja regulación, la evitación crónica o incluso el control excesivo pueden dar lugar a situaciones de gran sufrimiento humano. Además, todo este proceso puede verse gravemente alterado por problemas neurológicos que interfieran en el funcionamiento normal del sujeto, dando lugar a los denominados trastornos afectivos. Este tema será objeto de estudio en otras asignaturas del Grado en Psicología.

1.3. Clasificación de las emociones. ¿Las emociones son específicas y universales?

Ha habido diversas clasificaciones y descripciones de las emociones. Darwin, en su libro *La expresión de las emociones* (1872) describe detalladamente cada uno de los movimientos faciales y corporales que acompañan a cada emoción, esto le llevó a postular que la ex-

presión de las emociones es innata y universal. Ekman, en esta misma línea planteada inicialmente por Darwin, estudió las llamadas emociones básicas o primarias, refiriéndose con este término a las emociones que no son la suma o combinación de varias emociones. Ekman también llegó a la conclusión de que la expresión y el reconocimiento de estas emociones primarias es innato y universal, es decir, no dependiente de la cultura (ver para revisión, Ekman, 2007).

Emociones básicas o primarias: Una emoción básica es universal, primitiva, independiente de la cultura; tiene una expresión facial propia, activa el organismo y el cerebro de una forma específica y prepara al cuerpo para una acción.

Ekman, que ha dedicado más de 30 años al estudio de la expresión facial de las emociones, planteó en un primer momento que existían seis emociones básicas y universales. Como ya se ha señalado en el párrafo anterior, con el término universales se refiere a que todos los individuos de los diferentes grupos culturales son capaces de reconocer estas emociones en miembros tanto de su cultura como en los individuos de otras culturas. En el apartado 4 se expondrán con más detalle los planteamientos de este autor.

Recientemente, Jack y cols. (2014), al estudiar los movimientos de los diferentes músculos que configuran las expresiones faciales, y centrándose en la dinámica temporal de la configuración de la expresión, observaron que algunas expresiones faciales comparten al inicio de su estructuración ciertos movimientos musculares básicos a los que denominan *unidades de acción*. Observaron que al inicio de la configuración de las expresiones faciales de la felicidad y de la tristeza se abren los ojos completamente. Y que también en el asco y en la ira, la nariz se arruga del mismo modo en el inicio de su expresión. *Estas unidades de acción* comunes les llevaron a unificar a las emociones que las comparten, por lo que proponen que las emociones básicas son cuatro en vez de seis. No obstante, cabe preguntarse si estas coincidencias en el inicio de la formación de la expresión facial son suficientes para igualar estas emociones tanto desde el punto vista comunicativo como vivencial, por lo que la polémica sobre si las emociones básicas son seis o cuatro se mantiene aún sin resolver.

Los datos experimentales actuales apuntan a la idea de que la activación emocional no es ni totalmente específica ni totalmente inespecífica, por un lado,

sugieren que no todas las emociones correlacionan con un mismo patrón de actividad del sistema neurovegetativo y, por otro, aún se continúa estudiando si es posible determinar el patrón específico de respuesta de cada emoción. No obstante, gracias a las técnicas de neuroimagen, sí han podido establecerse correlaciones entre diferentes experiencias emocionales y la activación de áreas cerebrales específicas, tema que se estudiará en el apartado 5 de este capítulo.

RESUMEN INTERMEDIO

La diferenciación entre los componentes corporales y los componentes vivenciales permite discriminar entre emoción y sentimiento. De modo que se utiliza el término emoción para describir el estado corporal y el término sentimiento para hacer referencia a la sensación y vivencia consciente y subjetiva que produce cada emoción en cada organismo.

El marco interpretativo que ofrece actualmente la teoría de la evolución proporciona una forma de aproximación a la comprensión de la función de las emociones y de los sentimientos, ya que proporcionan al organismo la capacidad de responder rápidamente a situaciones potencialmente peligrosas para la supervivencia de la especie, ya sea porque constituyen una amenaza o porque permiten una mayor cohesión en la especie, cuestión que también es básica para la supervivencia.

Ekman planteó en un primer momento que existían seis emociones básicas y universales, es decir, que todos los miembros de los diferentes grupos culturales son capaces de reconocer en individuos tanto de su cultura como en los individuos de otras culturas. Aunque, recientemente, algunos autores han propuesto 4 emociones básicas en vez de seis atendiendo a los músculos que intervienen en la expresión de las mismas.

Con respecto a la especificidad de la activación emocional, parece que los datos experimentales actuales apuntan a la idea de que esta activación no es ni totalmente específica ni totalmente inespecífica. Aunque sí existen datos experimentales que ponen de manifiesto la implicación de diferentes estructuras en la activación de las distintas emociones.

2. HISTORIA DEL ESTUDIO PSICOBiolÓGICO DE LAS EMOCIONES

El estudio de las emociones desde la psicología ha variado enormemente desde los primeros escritos psicológicos (véase W. James, 1890, reeditado en 1989), hasta

la actualidad. Los primeros estudios psicológicos fueron introspectivos y en ellos se analizaban exclusivamente las reacciones físicas que caracterizaban a cada emoción. Era una aproximación basada en la propia introspección de los teorizadores, en la observación de casos y en la reflexión personal. Sin embargo, desde la desvalorización de la introspección como método válido para el acercamiento científico a los procesos psicológicos y desde el desarrollo de la experimentación, el panorama investigador sobre las emociones cambió sustancialmente en diferentes direcciones.

Hasta hace relativamente poco tiempo, el estudio de las emociones se centró en la conducta observable y en los mecanismos neurobiológicos anatómicos, fisiológicos y hormonales implicados y no se daba tanta relevancia al significado y el valor subjetivo de las mismas. Este tipo de aproximación desvió el estudio de las emociones hacia los animales de laboratorio y lo centró sobre aquellas emociones observables y fácilmente elicitable en los mismos, lo que explica la razón por la que durante décadas el estudio de las emociones se ha centrado casi exclusivamente sobre el miedo, el estrés y la ansiedad. Esta aproximación, que ha sido y está siendo enormemente enriquecedora, ha resultado ser parcial al dejar fuera de estudio a la función psicológica de otras emociones.

Justamente, este vacío es compensado por las propuestas más recientes. Actualmente, y gracias a la disponibilidad de nuevas técnicas no invasivas que posibilitan el estudio del cerebro humano en vivo, se están pudiendo estudiar emociones humanas como la alegría, el amor, la compasión, la tristeza, el enfado, etc.

2.1. Primeros estudios sobre la psicobiología de la emoción

Finger (1994) como historiador de los orígenes de la neurociencia, realiza una amplia revisión sobre los primeros estudios de los procesos emocionales. Señala que, en un principio, Aristóteles pensaba que los animales muestran sus pasiones de forma automática e instintiva, mientras que los humanos pueden influir sobre sus emociones con sus intenciones y que precisamente éstas revelan el carácter real de las personas. En el esquema de Aristóteles las emociones tienen lugar en los humanos cuando el intelecto está involucrado, mientras que las pasiones son más instintivas y están asociadas con procesos corporales que él denominaba inferiores.

Muy posteriormente, Willis (1664, citado por Finger, 1994), en consonancia con las hipótesis localizacionistas del momento, centró sus ideas en la localización cerebral de las emociones intentando situarlas en el control central de las vísceras. Y posteriormente, Jackson, en el siglo XIX, teorizó que la disfuncionalidad emocional se debía a una pérdida del control superior de los centros inferiores, enfatizando la idea de que este control superior diferencia a los humanos de los animales. Este esquema tuvo una gran influencia sobre Freud que decía que una parte de las personas contenía los instintos animales, pasiones e instintos (*el ello*), y otras, tenían el trabajo de controlarlas y ajustarlas a la realidad (*el yo*) y a los principios éticos y morales (*el superyó*).

No obstante, se puede considerar que el primer autor con relevancia actual en el estudio psicobiológico de las emociones fue Darwin. Como ya se ha señalado, antes de que realizara su primer estudio sobre la expresión de las emociones y llegase a sus primeras conclusiones, los estudios de las emociones en sujetos humanos se centraron en la clasificación de las mismas, en el estudio de los músculos implicados en cada una de sus expresiones y en la descripción pormenorizada y tremendamente meticulosa de la expresión facial y corporal de las mismas (Finger, 1994). Uno de estos primeros estudios fue realizado por Duchenne (1862, citado por Finger, 1994) quien, además, realizó la primera descripción que diferenciaba entre una sonrisa genuina de otra falsa, basándose en el hecho de que es posible

tener un control voluntario sobre ciertas expresiones faciales de las emociones. Demostró que las sonrisas de placer podían diferenciarse de las sonrisas forzadas observando el movimiento de dos músculos: el *orbicular*, que es un músculo que rodea al ojo y estira la piel de las mejillas y de la frente hacia el globo ocular y el *cigomático mayor* que estira la piel de la comisura de los labios hacia arriba (ver figura 1). Según Duchenne, este último músculo puede controlarse voluntariamente mientras que el orbicular sólo se contrae si se siente un placer verdadero. Por ello, denominó al *cigomático mayor* «el músculo de la alegría».

Duchenne también llegó a describir los músculos específicos y necesarios para cada emoción y aplicó sus estudios a la fotografía, a la pintura y a la escultura.

Esta línea de investigación sobre las emociones fue retomada por Darwin más adelante y por Ekman más recientemente. Este último autor ha trabajado demostrando, entre otros temas, la universalidad de las expresiones faciales y, por consiguiente, el origen biológico de las mismas, tal y como planteaba Darwin.

2.2. Teoría de Darwin sobre la evolución de la emoción

Como ya se ha señalado, una de las primeras aproximaciones sistemáticas al estudio de la emoción desde el ámbito de lo que actualmente denominamos psicobiología, fue la teoría de Darwin sobre la evolución de la emoción.

En su libro *La expresión de las emociones*, publicado por primera vez en 1872, Darwin intentó describir las principales expresiones emocionales tanto de los seres humanos como de algunos animales vertebrados con el fin de explicar el origen y el desarrollo de las mismas. Este trabajo le permitió concluir que parecían existir expresiones faciales universales, lo que implicaba tres cuestiones fundamentales:

- Que parecía haber un origen común en la expresión emocional, lo que a su vez apoyaba la hipótesis de que todos los grupos humanos descienden de un mismo tronco ancestral.
- Que las principales «acciones expresivas», como él las denomina, son innatas y heredadas.
- Que la expresión o el lenguaje de las emociones está al servicio del bienestar y supervivencia de las especies, razón por la que se ha mantenido tanto en el hombre como en los animales vertebrados.

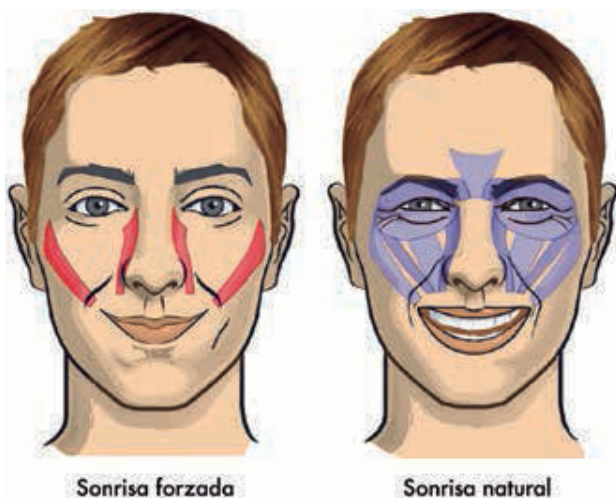
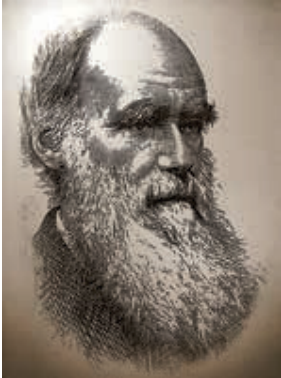


Figura 1. Músculos implicados en las sonrisas forzadas y naturales.



Charles Darwin

Darwin intentó explicar el origen de la expresión emocional mediante tres principios:

1. *El principio de los hábitos útiles asociados.* Según este principio, determinados estados de ánimo o sensaciones producen determinadas acciones complejas que pueden ser directa o indirectamente eficaces para aliviarlos o satisfacerlos. Este principio llevó a Darwin a sugerir que siempre que se produzca el mismo estado de ánimo o sensación se tenderán a realizar los mismos movimientos o expresiones, incluso si ya han dejado de tener la utilidad originaria e incluso si el estado de ánimo o la sensación que los origina es muy débil. Si se intentan reprimir o controlar estas expresiones, los músculos que dependen en menor grado de la voluntad serían los más propensos a actuar causando la expresión emocional a través de las microexpresiones faciales de las emociones.
2. *El principio de la antítesis.* Si bien el primer principio plantea que determinados estados de ánimo producen ciertas acciones que habitualmente son útiles para aliviarlos o satisfacerlos, el principio de la antítesis propone que, si ante un estado de ánimo se produce un estado de ánimo opuesto, se manifiesta una tendencia involuntaria e imperiosa a realizar movimientos contrapuestos a los primeros, incluso si no son de utilidad para el alivio de la sensación o estado de ánimo.
3. *El principio de las acciones directas debidas a la constitución del sistema nervioso, de manera totalmente independiente de la voluntad y, también, hasta cierto punto, del hábito.* Este tercer principio señala que determinadas acciones expresivas son el resultado directo de la constitución del sistema nervioso y que en un principio fueron independientes de la voluntad y, en buena medida, del hábito.

Es importante conocer estos principios, ya que como se irá viendo a lo largo del capítulo, diferentes autores han ido corroborándolos experimentalmente y han motivado gran parte de la experimentación sobre el estudio de las emociones, incluso la más reciente.

Darwin defendía que determinadas respuestas emocionales, entre ellas la expresión facial, tendían a ir acompañadas de los mismos estados emocionales en todos los miembros de una especie, lo que le llevó a sugerir que esta era la razón por la que todos los miembros de la especie comprenden el estado emocional que conlleva un determinado comportamiento o una determinada expresión facial expresada por un semejante. Este dato es especialmente importante, ya que posibilita comprender cómo y por qué la expresión emocional constituye un modo de comunicación entre los miembros de una especie. Se podría decir que este modo de comunicación constituye y ha constituido filogenéticamente un *protolenguaje*, como continúa siéndolo en el desarrollo humano, tal y como se explicó en el apartado anterior.

Los investigadores que actualmente promueven el estudio de las emociones y la importancia del entrenamiento de lo que se denomina actualmente la *inteligencia emocional*, parecen apoyarse en esta tesis defendida por Darwin, aunque no se realicen alusiones expresas a sus trabajos y sus implicaciones.

CUADRO 1. Descripción de las capacidades de la inteligencia emocional según Goleman.

Según Goleman (1995), la inteligencia emocional consiste en la capacidad para:

1. *Conocer las propias emociones:* la capacidad para reconocer las propias emociones y los sentimientos en el momento en el que tienen lugar.
2. *Manejar las emociones:* la habilidad para manejar los propios sentimientos a fin de que se expresen de forma apropiada.
3. *Motivarse a sí mismo:* la capacidad para encauzar las emociones hacia la consecución de los objetivos autoestablecidos, lo que implica el autocontrol emocional, la capacidad para demorar las gratificaciones y la habilidad para dominar la impulsividad.
4. *Reconocer las emociones de los demás:* la capacidad para reconocer las emociones y los sentimientos de los demás.
5. *Establecer relaciones:* la habilidad de manejar las emociones de los demás con el fin de interactuar de forma empática y eficaz con los demás.

Para poder demostrar que la expresión de la emoción se encuentra influenciada por diversas emociones y sensaciones y que es el resultado de la evolución, Darwin (1872) realizó un estudio comparando la expresión emocional entre diferentes especies. Este estudio comparativo le permitió elaborar una teoría de la evolución sobre la evolución y el desarrollo de la expresión emocional que se asienta sobre tres principios o ideas fundamentales que son un desarrollo de los anteriores y que incluyen los elementos que favorecieron la evolución de las emociones:

1. Todos los movimientos expresivos comenzaron a realizarse de forma voluntaria y con unos fines concretos como, por ejemplo, escapar de algún peligro, aliviar alguna molestia o satisfacer alguna necesidad y quizá se extendieron a todos los individuos de una especie por fuerza de la imitación. Según Darwin, la expresión de las emociones evolucionó a partir de conductas que indicaban lo que el animal haría a continuación. Darwin expresó textualmente: *Acciones que fueron voluntarias en sus comienzos se vuelven pronto habituales y finalmente se convierten en hereditarias, y entonces pueden ser realizadas incluso en contra de la voluntad* (Darwin, 2009, p. 329, libro original de 1872, edición de 2009).
2. Aunque las expresiones o acciones expresivas muchas veces revelan el estado de la mente, ésta revelación no fue la intención inicialmente pretendida ni esperada a la hora de expresar una emoción. No obstante, si estas conductas, que también funcionan a modo de señales comunicativas, son beneficiosas para el animal que las expresa, evolucionarán de manera que aumentará su función comunicativa, aunque en algunos casos su función originaria se pierda.
3. Algunos movimientos expresivos derivan del intento de impedir o controlar otros movimientos expresivos, por ejemplo, la oblicuidad de las cejas y la tensión hacia abajo de los ángulos de la boca tienen su origen en el intento de impedir un arranque inminente de llanto a gritos o de controlarlo tras haberlo iniciado. Esto pone de manifiesto, según Darwin, que la conciencia y la voluntad deben haber desempeñado un papel importante en el desarrollo filogenético de la expresión emocional.

Darwin (1872) resume con un buen ejemplo la función comunicativa de las emociones utilizando las *manifestaciones de amenaza*. La amenaza, con todas las manifestaciones conductuales que conlleva, parece haber evolucionado de la conducta de agresión y de las

primeras conductas de lucha, pero parece que una vez que los enemigos comenzaron a reconocer las primeras manifestaciones indicadoras de que iba a llevarse a cabo una agresión, estas conductas iniciales comenzaron a interpretarse como señales de una agresión inminente, con lo cual el animal «amenazado» podía decidir si continuar o abandonar la lucha antes de que comenzara la agresión.

Los atacantes que podían manifestar su agresividad de forma más efectiva y así intimidar a sus contrincantes sin iniciar una lucha real, podrían haber adquirido una ventaja en la supervivencia a la vez que estas manifestaciones o expresiones emocionales se fueron convirtiendo en un modo de comunicación de las intenciones. Del mismo modo pudieron evolucionar las manifestaciones de sumisión y de otros estados anímicos o intenciones comportamentales. En la figura 2 puede verse este proceso de antítesis tal y como lo ilustró Darwin.



Figura 2. La primera figura muestra la postura agresiva de los perros, mientras que la segunda muestra la postura de sumisión.

2.3. TEORÍAS FISIOLÓGICAS: JAMES-LANGE Y CANNON-BARD

2.3.1. Teorías fisiológicas: James-Lange

La primera teoría fisiológica de la emoción fue propuesta simultáneamente por James y Lange (1884) pocos años después de que Darwin publicara *La expresión de las emociones*. Como estos autores llegaron de forma independiente a las mismas conclusiones, su teoría se conoce actualmente como la *teoría de James-Lange*.

James (1884, reeditado en 1989) y Lange (1887, citado por Finger, 1994) propusieron que las emociones son respuestas cognitivas a la información que la corteza cerebral percibe de los cambios fisiológicos que tienen lugar en el cuerpo, de modo que la experiencia cognitiva de la emoción, o sea los sentimientos, serían secundarios a la expresión fisiológica de la emoción (figura 3).

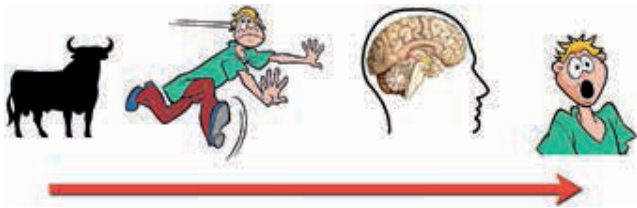


Figura 3. Teoría de James-Lange. Un estímulo emocional provoca una reacción fisiológica (respuesta emocional), esta reacción es analizada por la corteza cerebral y provoca el sentimiento de miedo.

Esta teoría defiende que el «objeto de emoción» (por ejemplo, el ataque al que se hacía referencia en párrafos anteriores) provoca una serie de cambios corporales que al ser percibidos por la corteza cerebral producen la experiencia emocional. Esta idea es la que refleja la famosa frase de James que decía *no lloramos porque estamos tristes, sino que estamos tristes porque lloramos* (James, 1989, p. 915). Siendo, por tanto, la emoción posterior a la expresión corporal. Según señala literalmente: *mi teoría es que los cambios corporales siguen directamente a la percepción del hecho excitante, y que nuestra sensación de los mismos cambios conforme ocurren ES la emoción* (1989, p. 915). James (1989, p. 911) señala que cada individuo *siente diferente* y que hay una gran variedad de objetos internos (recuerdos principalmente) y externos (percepciones de diferentes estímulos) que producen emociones diferentes en cada persona, ya que considera que *los matices internos de la sensación emocional se mezclan interminablemente unos con otros* de forma diferente en cada individuo produciendo la sensación emocional. Esta sensación emocional a la que se refiere James va inevitablemente interrelacionada con el valor subjetivo que tiene cada estímulo para cada persona. Esta consideración permite concluir que la expresión de James de *sensación emocional* es equivalente a la definición de sentimiento que se ha explicado en el primer apartado de este capítulo. Esta afirmación queda bien reflejada en una de las reflexiones de este autor: *Las obras literarias de filosofía aforística envían destellos de luz a nuestra vida emocional y nos producen un deleite indefinido* (James, 1989, p. 914).

Para James y Lange esta consideración no es incompatible con la teoría del origen fisiológico de las emociones, pues postulan que entre la percepción del estímulo y la «sensación emocional» (que como ya se ha visto, para James, es equivalente al sentimiento) debe interponerse la expresión corporal: *si imaginamos*

una fuerte emoción y luego tratamos de abstraer de nuestra conciencia de ella todas las sensaciones de sus síntomas corporales, nos hallaremos con que no nos quedó nada, nada de sustancia mental con base a la cual pueda ser constituida una emoción, todo lo que nos queda es un estado frío y neutro de percepción intelectual (James, 1989, p. 916).

Según esta teoría, por tanto, la experiencia de la emoción tiene una causa general eminentemente fisiológica y se produce después de que la corteza reciba las señales sobre las alteraciones del estado fisiológico, independientemente de que el «objeto de emoción» sea un estímulo externo o interno, por ejemplo, un pensamiento. El mero recuerdo del atraco presenciado o la posibilidad de vivir esa misma situación en el futuro puede producir la misma emoción. Este proceso constituye una parte importante de lo que ocurre con el recuerdo de los acontecimientos traumáticos antes de que hayan podido ser elaborados psicológicamente: con cada recuerdo se reactivan las alarmas fisiológicas y se revive el acontecimiento *como si* estuviera ocurriendo en el momento, el recuerdo compulsivo puede expresar parte de la sintomatología que define al trastorno de estrés post-traumático.

Trauma: Una experiencia emocional tan intensa y dolorosa que sobrepasa la capacidad emocional y cognitiva de la persona para procesarla.

Resumiendo, puede afirmarse que, según estos autores, las manifestaciones corporales se producen en primer lugar; si los estados corporales no fueran inmediatamente posteriores a la percepción, ésta sería una percepción meramente cognoscitiva e intelectual y sin emoción concomitante; las percepciones se podrían evaluar y juzgar pero no sentir.

2.3.2. Teorías fisiológicas: Cannon-Bard

Como consecuencia de la controversia a la que dio lugar la teoría fisiológica de James-Lange y los datos que la cuestionaban, unos años más tarde, Cannon propuso una teoría alternativa. Esta teoría, que posteriormente fue ampliada por Bard se conoce actualmente con el nombre de *teoría de Cannon-Bard*, y defiende que la experiencia emocional puede tener lugar de manera independiente a la expresión emocional y que las emociones se pueden experimentar aunque no se

sientan los cambios fisiológicos asociados a ellas, como ocurre en las personas en las que la sección accidental de la médula espinal no reduce sus emociones. Asimismo, señalan que no existe una correlación fiable entre la experiencia de una emoción y el estado fisiológico del cuerpo, ya que muchos cambios fisiológicos son comunes a emociones muy diferentes.

Según la teoría de Cannon-Bard los estímulos capaces de provocar emociones tienen dos efectos diferentes e independientes, el estímulo sensorial es percibido por la corteza cerebral provocando el sentimiento y, a su vez, activa algunos cambios corporales a través de la estimulación del sistema neurovegetativo y somático, por lo que considera que la experiencia emocional y la expresión emocional son procesos paralelos que no guardan una relación causal directa (ver figura 4). Propusieron que el hipotálamo, que recibe la información desde el tálamo (ver cuadro 7 para repasar el circuito que sigue la información sensorial), era la estructura coordinadora de todas las respuestas emocionales ya que observaron que en los gatos a los que se les había extirpado esta estructura presentaban una respuesta emocional totalmente desorganizada. Defendían que la experiencia emocional está determinada por el nivel de activación del tálamo y del hipotálamo (ver figura 5). Estas estructuras pueden activarse directamente desde los sentidos e indirectamente a través de las proyecciones corticales y, a su vez, también aportan las órdenes motoras coordinadas que regulan los signos periféricos de la emoción y la información necesaria para la valoración cognitiva de las mismas por estructuras corticales.

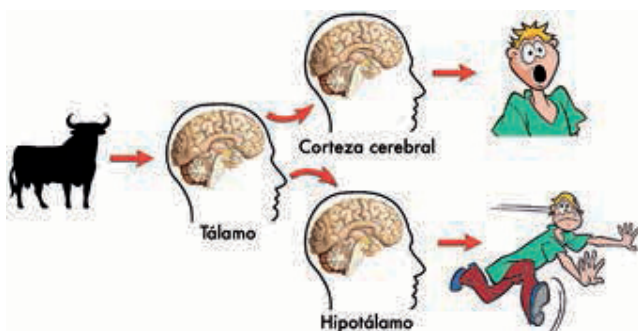


Figura 4. Teoría de Cannon-Bard. La percepción del estímulo emocional llega al tálamo y la información sobre esta percepción se bifurca hacia la corteza provocando el sentimiento de miedo, y hacia el hipotálamo posibilitando la reacción fisiológica o respuesta emocional.

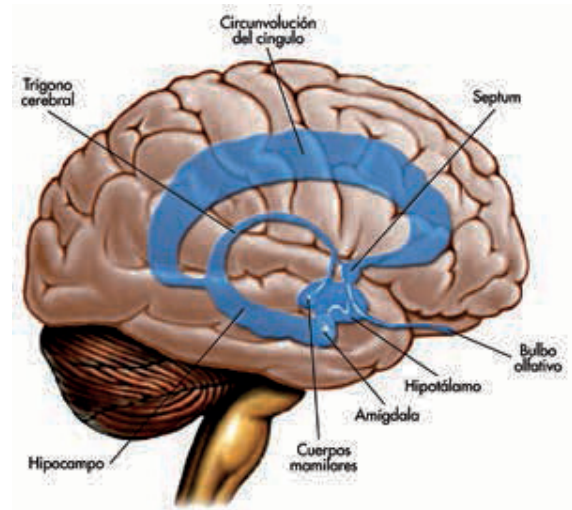


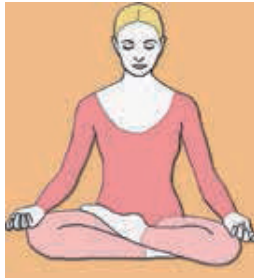
Figura 5. Localización de algunas estructuras implicadas en los procesos emocionales.

En síntesis, puede decirse que mientras que para James y Lange la experiencia emocional depende totalmente de la retroalimentación del sistema neurovegetativo, para Cannon y Bard, la experiencia emocional es independiente de esta retroalimentación.

Aparentemente la interpretación que ofrece la teoría de James-Lange va en contra del sentido común, aunque si se tienen en cuenta, por ejemplo, los efectos de la relajación, puede observarse cómo el hecho de conseguir un determinado grado de control sobre el funcionamiento corporal (por ejemplo, con la intención de relajarlo) influye enormemente sobre la percepción cognitiva del acontecimiento externo que disparaba un alto grado de tensión física y de excitación y emoción, cuando tal grado de relajación no existía.

A la vez, y en la línea que proponen Cannon y Bard, podría deducirse que una decisión cognitiva como, por ejemplo, la de relajarse frente a determinados síntomas de nerviosismo, puede poner en marcha la *voluntad* de aplicar una serie de mecanismos para conseguir un mayor estado de relajación y, por tanto, de tranquilidad. Como consecuencia, al dejar de percibir los síntomas de nerviosismo (palpitaciones, sudoración, temblor...) el estado mental/cognitivo también cambia hacia mayores estados de tranquilidad. Lo que supone que también es posible iniciar o modificar una respuesta emocional desde la cognición.

De tal modo que puede concluirse que la relajación consciente influye en el modo en el que se percibe una realidad interna o externa a la persona.



También, Hans Selye (1974), pionero en el estudio de la respuesta de estrés al que destinó toda su vida como científico, dedicó sus últimos años a divulgar la manera para adaptarse sin sufrimiento al estrés inevitable que produce la vida diaria. Para este autor, estar en consonancia con los propios valores, meditar y conectar con las emociones que nos unen con los demás ayuda a modificar e incluso a anular los efectos negativos del estrés.

CUADRO 2. Hans Selye y una de las conclusiones fundamentales de los trabajos de sus últimos trabajos.



Teoría de James-Lange: Esta teoría propone que las emociones son las respuestas cognitivas a la información que la corteza cerebral percibe de los cambios fisiológicos que tienen lugar en el cuerpo, de modo que la experiencia cognitiva de la emoción, o sea los sentimientos, serían secundarios a la expresión fisiológica de la emoción.

Teoría de Cannon-Bard: La teoría propuesta por estos autores explica que la experiencia emocional puede tener lugar de manera independiente a la expresión emocional y que las emociones se pueden experimentar aunque no se sientan los cambios fisiológicos asociados a ellas.

La percepción del propio estado corporal influye sobre la interpretación del estado psicológico; este dato, a la vez que apoya en cierto grado la teoría de

James-Lange también la cuestiona ya que el estado mental que se produce al tener «la voluntad de relajarse» muestra que también el estado mental influye sobre el estado corporal. Parece, por tanto, que estas dos teorías expuestas pueden considerarse compatibles y complementarias.

En esta línea, algunos estudios actuales realizados con el objeto de contrastar la denominada *hipótesis de la retroalimentación facial de las emociones* muestran que puede haber algo de cierto en la creencia popular de que poner cara de felicidad o bienestar puede ayudarnos a sentirnos mejor (Adelman y Zajonc, 1989).

Rutledge y Hupka, en 1985, realizaron un estudio en el que dividieron a los sujetos experimentales en dos grupos, a uno se le pidió que contrajeran la cara imitando la expresión de felicidad y al otro que lo hicieran imitando la expresión de enfado, aunque a los sujetos no se les informó de qué tipo de emoción se trataba la expresión gestual que se les pedía (sólo se les indicaba cómo contraer sus músculos faciales). Mientras que los sujetos mantenían las muecas correspondientes a la situación experimental a la que habían sido asignados se les mostraron una serie de diapositivas, es importante señalar que fueron las mismas diapositivas en los dos grupos experimentales. Curiosamente, los sujetos experimentales relataron que se sintieron mejor y menos enfadados cuando observaban las diapositivas con las expresiones que imitaban la expresión de felicidad y peor y más enfadados cuando observaban las diapositivas con las expresiones faciales que imitaban la emoción de enfado. Este resultado que claramente confirma la *hipótesis de la retroalimentación facial de las emociones* y con ello la influencia de la percepción del estado corporal sobre la sensación emocional. En esta misma línea, Kleinke y cols., (1998), con un diseño similar, confirmaron esta hipótesis ya que comprobaron que los efectos de las expresiones faciales sobre el afecto positivo, fue mayor en los participantes que tenían un grado alto de autoconciencia.

Cappella (1993) muestra cómo esta hipótesis se confirma también en el contexto interpersonal, según su *hipótesis de la retroalimentación facial interpersonal*, en los contextos interpersonales cara a cara, el tono hedónico facial que un sujeto muestra imitando a otro puede influir en el afecto que el primero pueda sentir hacia aquel que imita. Al imitar las expresiones faciales de otra persona, aunque sea de modo inconsciente, las expresiones faciales imitadas provocan una emoción similar a la que se produce cuando se experimenta una

emoción propia. Al ver a unos niños riendo y disfrutando con sus amigos es bastante frecuente que se produzca en el observador también una sonrisa que cambie su estado de ánimo. Cuando alguien se rodea de personas alegres termina contagiándose de esa alegría y parece que el mecanismo se basa en la retroalimentación facial de la expresión emocional que se imita. Lamentablemente el mismo mecanismo subyace a las situaciones en las que la persona está rodeada de personas y situaciones tristes.

De algún modo estos trabajos ponen de manifiesto que, al igual que ocurre en los estados de relajación, la decisión consciente de tener una determinada actitud hacia lo que acontece, puede modificar el modo en que reacciona todo el organismo y, al mismo tiempo, influir en cómo nos sentimos con nosotros y nuestro entorno material e interpersonal.

Siguiendo la idea de la complementariedad de ambas teorías, a favor de la de James-Lange pueden argumentarse los efectos que tienen los fármacos betabloqueantes, que afectan al sistema nervioso periférico disminuyendo los síntomas de la ansiedad (sudoración,

taquicardia...) y que posibilitan que muchas personas dejen de sentir ansiedad ante determinadas situaciones como, por ejemplo, hablar en público o presentarse a un examen. Las personas que se someten a tratamiento con betabloqueantes dejan de tener los síntomas periféricos que son interpretados como miedo/ansiedad por la corteza cerebral. Es decir, el efecto de los betabloqueantes sobre la experiencia interna de ansiedad muestra que cuando son bloqueadas las respuestas del sistema nervioso autónomo como taquicardia, sudoración, etc. la experiencia interna de ansiedad disminuye. De ahí que el tratamiento con estos fármacos muchas veces sea suficiente para reducir e incluso eliminar la ansiedad ante determinadas situaciones; cuando la persona no percibe esas activaciones (porque los betabloqueantes las inhiben) la percepción subjetiva del estado de ansiedad disminuye o incluso desaparece (Przybylski y cols., 2004).

Betabloqueantes: Un betabloqueante es un fármaco que bloquea el receptor beta adrenérgico, de tal forma que impide la unión de la catecolamina y evita su acción.

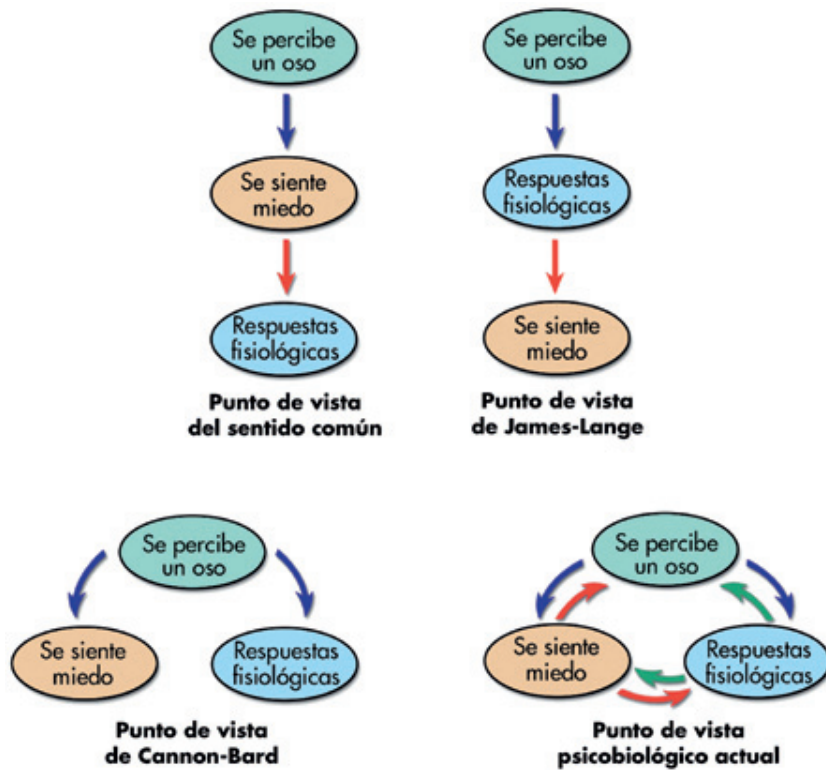


Figura 6. Descripción gráfica de las teorías de James-Lange, Cannon Bard y el punto de vista psicobiológico actual.

Es importante tener en cuenta que James limitaba su teoría a cuatro emociones: miedo, alegría, rabia y tristeza y en ningún momento intentó aplicarla a otras emociones. Este dato es muy significativo ya que estas emociones están directamente implicadas en la supervivencia de la especie de un modo más «radical» y es necesario un mecanismo más rápido para que se puedan poner en marcha los comportamientos asociados a los posibles estímulos que han promovido a lo largo de la evolución. Probablemente la percepción posterior del estado emocional o el sentimiento, es menos importante para salvar la vida, pero sí que era importante para aprender de la experiencia. Quizá el error está en pensar que los cambios físicos ocurren antes porque son siempre y exclusivamente «la causa» de los estados mentales y que la experiencia emocional ocurre del mismo modo con todas las emociones y en todas las circunstancias.

Estos datos ponen claramente de manifiesto que ambas teorías (James-Lange y Cannon-Bard) tienen una parte de razón en sus postulados, y que ambas, son erróneas si intentan explicar por separado toda la experiencia emocional negando el valor explicativo de otras teorías. En la figura 6 se esquematizan las teorías de James-Lange y Cannon Bard y la posición más reciente de la psicobiología en el momento actual.

2.4. Primeras aportaciones neuroanatómicas

En este apartado, se van a exponer las primeras aportaciones sobre las bases neuroanatómicas de las emociones: las aportaciones de Cannon-Bard, el descubrimiento del sistema límbico, la descripción del síndrome de Klüver-Bucy, la función de la corteza prefrontal, la hipótesis de cerebro triuno de MacLean y las primeras propuestas integradoras de Schachter y Singer y de Arnold.

2.4.1. Aportaciones de Cannon-Bard

Además de establecer una hipótesis acerca de cómo se producen las experiencias y las respuestas emocionales, Cannon (1927) y Bard (1928) realizaron los primeros trabajos experimentales con el objeto de estudiar las estructuras neurales implicadas en ellas.

En la década de 1920, Cannon señalaba que la emoción intensa desencadena una reacción de emergencia que puede tomar dos caminos, o bien que el animal huya de la situación o que afronte una conducta de

lucha. La respuesta de *lucha o huida* se encuentra mediada por el sistema nervioso simpático y según Cannon es inespecífica, es decir, activa al organismo sin «informar» a la corteza de la naturaleza del suceso emocional. Como se expresaba en el apartado anterior, según la teoría de Cannon-Bard la experiencia emocional y la expresión emocional son procesos paralelos que no guardan una relación causal directa. Estos autores sugirieron, a partir de experimentos realizados en gatos que dos estructuras subcorticales, el hipotálamo y el tálamo (ver figura 7), desempeñaban una función esencial en la mediación de las emociones, siendo su función regular los signos periféricos de la emoción.

Tal y como se explicaba en un apartado anterior, para Cannon y Bard la información sensorial del estímulo emocional tras llegar al tálamo se bifurca en una

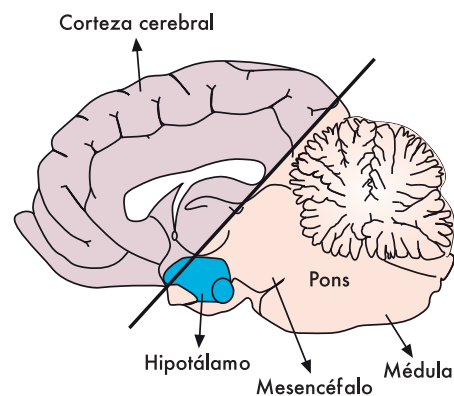
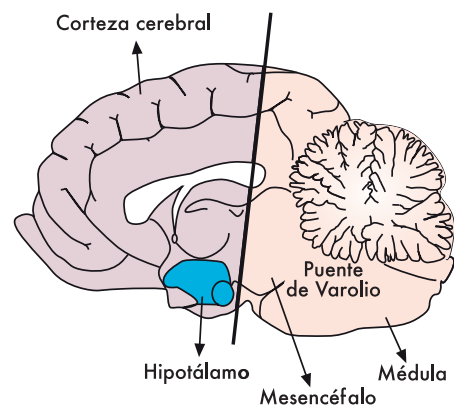


Figura 7. Cannon y Bard comprobaron la implicación de tálamo y el hipotálamo en la experiencia emocional. Comprobaron que la sección de estas estructuras no permite la experiencia emocional, ya que al seccionar estas estructuras se impedía la experiencia emocional.

vía cortical, que produce el sentimiento, y otra que va al hipotálamo y que posibilita la reacción fisiológica. Cannon (1927, 1929, 1931) intentó combinar estos dos aspectos en una teoría unificada de la emoción que sugería que las estructuras subcorticales eran las responsables de las expresiones emocionales más primitivas y, por ello, no aprendidas, así como de la activación de los cambios autonómicos. También sugirió que el diencefalo era esencial para las sensaciones simples y para activar la corteza para que pudiese producir una apreciación consciente de las emociones (ver para revisión Finger, 1994).

En esta primera teoría pueden verse los antecedentes de varios planteamientos actuales que, plantean básicamente la misma hipótesis, aunque con nuevos datos y experimentos que están siendo posibles gracias a las nuevas técnicas experimentales. Se verá más adelante como los planteamientos de LeDoux y otros autores comparan este mismo planteamiento básico sobre una doble vía de respuesta: una automática y otra consciente.

Estos trabajos de Cannon y Bard fueron complementados por los llevados a cabo por Walter Hess (1932) en los que comprobó que, dependiendo de la región hipotalámica que fuera estimulada eléctricamente, los gatos que estaban despiertos mostraban furia,

ataque o incluso una respuesta defensiva que parecía indicar que el animal sentía miedo. Gracias a estos trabajos Hess obtuvo el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1949.

2.4.2. El descubrimiento del sistema límbico

Si bien los estudios de Cannon, Bard y Hess fueron claves para entender la importancia del hipotálamo en la expresión de la emoción, se pueden encontrar sus antecedentes unos años antes en los trabajos de Christfried Jakob (1907, 1911 y 1913, citado por Thiarhou, 2008) que no tuvieron repercusión en la literatura inglesa hasta su traducción casi 100 años después de su primera publicación (Thiarhou, 2008). Por este motivo, la descripción anatómica que Jakob realizó de las estructuras implicadas en el control de las emociones se convierte en el antecedente más directo (y muy probablemente no conocido) de lo que James Papez denominó, en 1937, el *círculo de Papez*. Hipotetizaba que el hipocampo, el giro cingulado, el hipotálamo, el núcleo talámico anterior y las interconexiones entre estas estructuras constituían el mecanismo central de la emoción. También diferenciaba, como Cannon y Bard, entre las estructuras involucradas en la expresión emocional más primitiva y las involucradas en

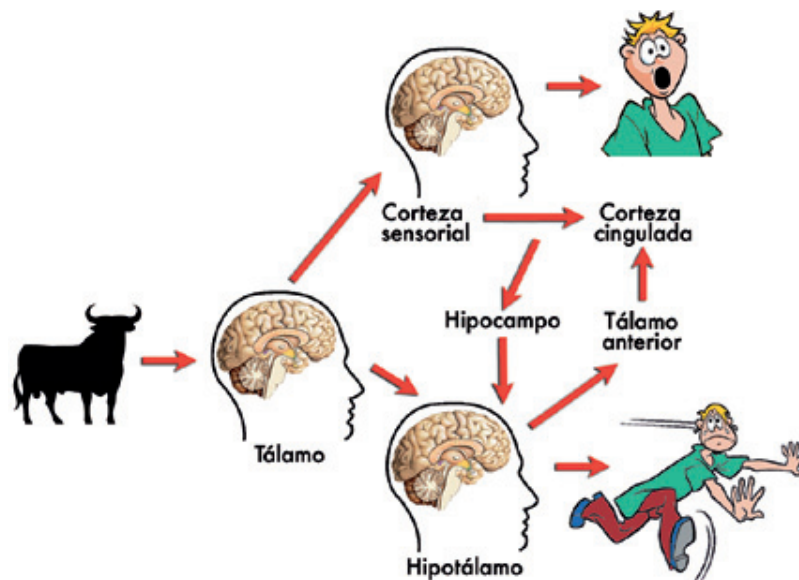


Figura 8. Circuito de Papez. La percepción del estímulo emocional llega al tálamo y se bifurca por una parte hacia la corteza sensorial y a la corteza cingulada, lo que produce el sentimiento de miedo y, por otra, se bifurca hacia el hipotálamo posibilitando la reacción fisiológica, o respuesta emocional. El hipotálamo y la corteza cingulada están conectados por el tálamo anterior y la información de la corteza cingulada llega al hipotálamo a través del hipocampo.

la experiencia emocional subjetiva, refiriéndose en este último caso a estructuras corticales (Papez, 1937).

Según estas aportaciones, la estimulación sensorial, o bien, provoca directamente la respuesta fisiológica, o bien, dirige esta información a la corteza cingulada a través de la parte anterior del tálamo. Sería en la corteza cingulada donde se realizaría la integración de la información proveniente de ambas vías y gracias a ella se produciría el sentimiento, cuya información llegaría finalmente al hipotálamo a través del hipocampo para producir las reacciones corporales (figura 8).

Según la propuesta de Papez, la acción que ejercen las estructuras subcorticales del circuito que propone son las que permiten la expresión de los estados emocionales (recuérdese que el hipotálamo es la estructura que Bard propuso como fundamental para la expresión de las respuestas agresivas), y que la acción que ejercen dichas estructuras sobre la corteza cingulada son las que permiten la experiencia emocional o el sentimiento.

2.4.3. La descripción del síndrome de Klüver-Bucy

Prácticamente al mismo tiempo que Papez desarrollaba su teoría, Klüver y Bucy (1939) observaron un sorprendente patrón de comportamiento en monos a los que se les había extirpado los lóbulos temporales anteriores. Este síndrome al que se le puso el nombre de *síndrome de Klüver-Bucy* se caracterizaba porque los monos presentaban una ingestión indiscriminada, un aumento de la actividad sexual (a menudo dirigida a objetos inadecuados), una tendencia a explorar objetos conocidos repetitivamente con la boca y una ausencia total de miedo. Este síndrome, muestra que la información periférica no es suficiente para que se produzca una respuesta emocional integrada. Además, y dado que la estructura anatómica dañada en los animales que presentaban este patrón de conducta era la amígdala (ver figura 5), concluyeron que la amígdala, o más exactamente, el complejo amigdalino, podría ser el centro en el que confluyen tanto factores periféricos como centrales para que se produzca la experiencia emocional integrada, al menos en el caso de la experiencia del miedo.

2.4.4. La función de la corteza prefrontal

En 1935 Jacobsen (citado por Kolb, 2006) comunicó los resultados de los experimentos que había realiza-

do con chimpancés a los que había escindido el lóbulo frontal. Aunque en principio su interés era estudiar los efectos de esta lesión sobre diversas tareas de aprendizaje, observó de modo casual, que uno de los chimpancés especialmente nervioso parecía más relajado después de la cirugía. El interés en aprovechar las posibles ventajas terapéuticas de este cambio en el comportamiento llevó a Moniz (1937) a proponer que las personas con problemas graves de comportamiento podrían ser tratadas con este tipo de intervención denominada lobotomía prefrontal.

CUADRO 3. En qué consiste la lobotomía prefrontal y el método quirúrgico utilizado para realizarla.

La lobotomía es un tipo de cirugía cerebral que consiste en la sección quirúrgica de uno o más fascículos nerviosos de un lóbulo cerebral y puede ser unilateral o bilateral. La lobotomía prefrontal realizada por Moniz consistía en seccionar las fibras que conectan los lóbulos frontales con el resto del cerebro. Cuando se realiza la ablación completa de un lóbulo cerebral, se denomina lobectomía cerebral. Aunque también pueden intervenir otros lóbulos, por ejemplo, el temporal, parietal, frontal o prefrontal.

Aunque este tipo de intervenciones tuvieron una amplia acogida durante los años 30 y 40, después se demostró que se trataba de un método tremendamente invasivo cuya eficacia fue puesta en entredicho ya que algunos pacientes morían y otros sufrían fuertes cambios de personalidad y de comportamiento. Moniz fue galardonado en 1949 con el premio Nobel de Fisiología o Medicina por inventar esta técnica. En los años 60 se descubrieron los graves efectos secundarios de esta intervención, si bien los pacientes se volvieron más dóciles después de la intervención también presentaron síntomas de amoralidad, incapacidad para prever las consecuencias de la propia conducta, incapacidad de planificación coherente del propio comportamiento, epilepsia, incontinencia y falta de respuesta emocional. Este episodio desafortunado, puso a su vez de manifiesto la importancia de la corteza prefrontal para una adecuada respuesta y manejo emocionales.



2.4.5. La hipótesis de cerebro triuno de MacLean

Todos estos antecedentes hicieron posible que en la década de 1950 MacLean (MacLean, 1990, reimpresión) propusiera la existencia de un conjunto de estructuras neuronales, funcionando como sistema, que procesan toda la información emocional. Este autor intentaba contestar la pregunta que estaba en ese momento sin solucionar: ¿De qué modo interactúan los procesos emocionales corticales y subcorticales para producir las respuestas y las experiencias emocionales? Y sugirió que las estructuras del sistema límbico median esta interacción. El sistema límbico o cerebro de mamífero en palabras de MacLean, se encuentra en la frontera (Limbus: límite, frontera) entre el cerebro más primitivo y el cerebro más evolucionado, lo que le permite cumplir esa función integradora.

Esta concepción de MacLean, se inscribe dentro una teoría más amplia que intentaba explicar los procesos emocionales en todos los niveles de complejidad. Ésta era la hipótesis del cerebro triple o triuno (figuras 9 a y b). Según MacLean el cerebro humano actual es el resultado de tres grandes etapas de evolución. Esta idea supone que en los mamíferos superiores existe una jerarquía de tres cerebros en uno, de ahí el término cerebro tri-uno. El cerebro filogenéticamente más primitivo es el cerebro reptiliano o paleoencéfalo, que comprende el tronco del encéfalo y que regula la supervivencia del organismo. En la figura 10, se muestran tanto la ubicación como las funciones de cada uno de estos cerebros; el cerebro mamífero que

comprende el sistema límbico es el siguiente en aparecer en la escala filogenética y regula los estados emocionales del organismo. Por último, el cerebro neomamífero constituido por la neocorteza, que incluye los sistemas cognitivos superiores. En la figura 9 b se describen las funciones que MacLean atribuyó a cada uno de estos cerebros.

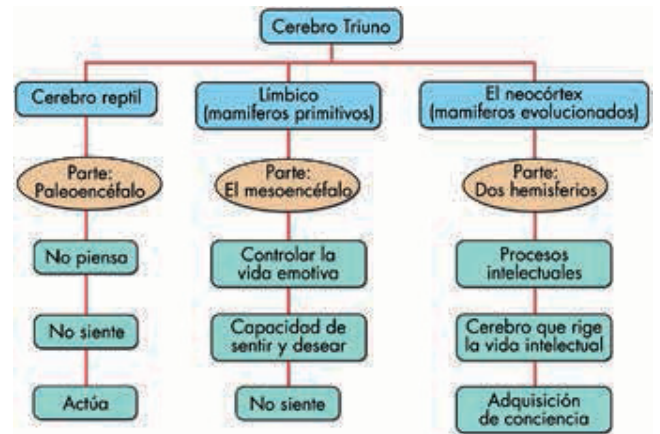


Figura 9 b. Funciones de cada uno de los componentes de los tres cerebros propuestos por MacLean.

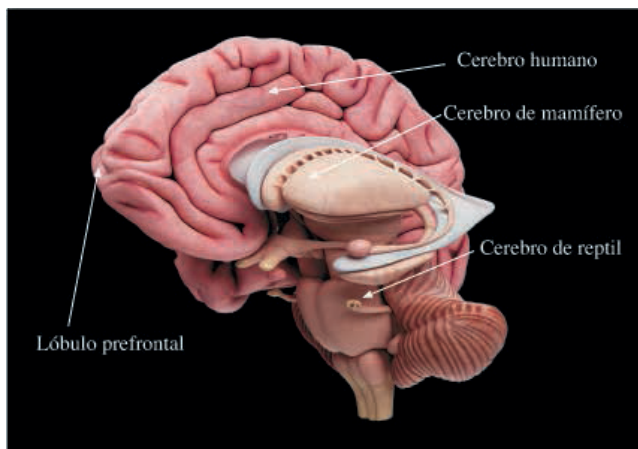


Figura 9 a. Localización de las estructuras que conforman el cerebro tri-uno propuesto por MacLean.

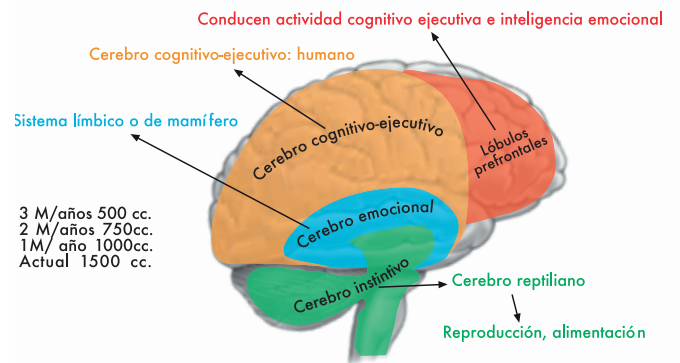


Figura 10. Subdivisiones del cerebro según la hipótesis del cerebro tri-uno de MacLean.

2.4.6. Primeras propuestas integradoras: Aportaciones de Schachter y Singer y de Arnold

Estos últimos datos y conclusiones son los que han permitido actualmente la integración, la síntesis y el desarrollo de las teorías anteriores y han centrado, en buena medida, el estudio anatómico de las emociones sobre la función del complejo amigdalino, el tálamo, el

hipotálamo y la corteza prefrontal. Es decir, estructuras corticales y subcorticales que, actuando de forma paralela, probablemente sustentan cada uno de los diferentes aspectos, dimensiones y momentos de la conducta emocional.

Según la teoría de la activación cognitiva propuesta por Schachter y Singer (1962), la emoción se produce por una activación fisiológica inespecífica y por la valoración cognitiva de la situación en la que se produce esta activación. Según estos autores la activación periférica es inespecífica, es decir, necesita la valoración cognitiva para determinar la cualidad de la activación y, por ello, la emoción que se suscita. Para realizar esta función, propusieron que la corteza cerebral es la estructura que *traduce* activamente las señales periféricas inespecíficas en sentimientos específicos. De este modo, sugirieron que la corteza cerebral en realidad *crea una respuesta cognitiva* a la información periférica siendo esta creación consecuente con las expectativas del individuo y el contexto social.

Para ilustrar esta conclusión Schachter y Singer (1962) realizaron un experimento en el que inyectaron adrenalina a sujetos humanos voluntarios. El objeto del estudio era ver de qué modo las expectativas previas de los sujetos modificaban o no la experiencia emocional de la que eran conscientes. Mientras que algunos sujetos fueron informados de los efectos secundarios de la inyección de adrenalina (por ejemplo, las palpitaciones) otros no fueron informados. Después se expuso a ambos grupos de sujetos a situaciones molestas o divertidas. De acuerdo con la hipótesis de Schachter y Singer, los sujetos que habían sido advertidos de los efectos secundarios de la adrenalina mostraron menos sentimientos de ira o de placer en cualquiera de las dos situaciones ya que *interpretaron* estos efectos a las consecuencias fisiológicas del fármaco. Sin embargo, el grupo que no había sido informado de los posibles efectos secundarios de la inyección de adrenalina, percibió su excitación como una respuesta emocional, en forma de intensos

RESUMEN INTERMEDIO

Los primeros estudios sobre la psicobiología de la emoción se centraron en la expresión de la misma y en su valor comunicativo. Como primera aproximación sistemática al estudio de las emociones dentro del marco interpretativo de la Teoría de la Evolución se encuentran los trabajos de Darwin que intentó describir las principales expresiones emocionales tanto de los seres humanos como de algunos animales vertebrados con el fin de explicar el origen y el desarrollo de las mismas. Darwin (1872) resume con un buen ejemplo la función comunicativa de las emociones utilizando las *manifestaciones de amenaza*. Los atacantes que podían manifestar su agresividad de forma más efectiva y así intimidar a sus contrincantes sin iniciar una lucha real podrían haber adquirido una ventaja en la supervivencia a la vez que estas manifestaciones o expresiones emocionales se fueron convirtiendo en un modo de comunicar las intenciones. Del mismo modo pudieron evolucionar las manifestaciones de sumisión y de otros estados anímicos o intenciones comportamentales.

Las primeras teorías Fisiológicas fueron la de James-Lange y la de Cannon-Bard. La primera, formula la hipótesis de que las emociones son las respuestas cognitivas a la información que la corteza cerebral percibe de los cambios fisiológicos que tienen lugar en el cuerpo, de modo que la experiencia cognitiva de la emoción, o sea los sentimientos, serían secundarios a la expresión fisiológica de la emoción. Por su parte, la Teoría de Cannon-Bard hipotetiza que la experiencia emocional puede tener lugar de manera independiente a la expresión emocional y que las emociones se pueden experimentar aunque no se sientan los cambios fisiológicos asociados a ellas. En síntesis, puede decirse que mientras que para James y Lange la experiencia emocional depende totalmente de la retroalimentación del sistema neurovegetativo, para Cannon y Bard, la experiencia emocional es independiente de esta retroalimentación.

La *Hipótesis de la retroalimentación facial de las emociones* y los resultados de la relajación consciente ponen de manifiesto que la decisión consciente de tener una actitud determinada hacia lo que le acontece a la persona, puede modificar el modo en el que reacciona todo el organismo y, por lo tanto, la sensación que tengamos de nosotros mismos y nuestro entorno.

Las primeras aportaciones neuroanatómicas fueron claves para entender la importancia del hipotálamo en la expresión emocional. Los experimentos de Kluver-Bucy pusieron de manifiesto que sólo la información periférica no es suficiente para que se produzca una respuesta emocional integrada. Por último, el descubrimiento del sistema límbico planteó por primera vez la posibilidad de la existencia de un circuito específico para las emociones. Todas estas aportaciones fueron contribuyendo paulatinamente a la comprensión de las bases neuronatómicas de las emociones.

sentimientos de cólera o de placer, dependiendo de cada una de las condiciones experimentales.

Los autores dedujeron que la interpretación del estado emocional se realiza en función de la información que tienen los sujetos experimentales acerca de la situación ya que las personas que no habían sido informadas creían que su estado de activación se debía a la situación a la que habían sido expuestos, mientras que las que sí habían sido informadas atribuían su estado de activación a los efectos de la adrenalina, resaltando la importancia de la interpretación cognitiva en la experiencia emocional.

En los años 60 Magda Arnold (1960) propuso que la evaluación del significado del estímulo es esencial para que éste provoque una determinada respuesta emocional o un sentimiento emocional. Según esta investigadora, en un paso posterior, las evaluaciones realizadas determinan diferentes acciones del sujeto. Para Arnold la emoción se produce como consecuencia de la evaluación inconsciente del potencial dañino o beneficioso de una situación, mientras que el sentimiento se produce como consecuencia de la reflexión consciente de esta valoración inconsciente. Desde su perspectiva, el sentimiento constituye una tendencia a responder de una determinada manera. Tendencia que posiblemente se ha conformado en función de las experiencias previas de la persona (desde su nacimiento) aunque pueda ser modificada y remodelada por nuevas vivencias.

La teoría de la valoración de Arnold constituye una buena descripción global respecto a cómo se generan las emociones: la evaluación inconsciente, implícita, de un estímulo que va seguida de tendencias de acción, respuestas periféricas y experiencia consciente. Asimismo, señala que se pueden tener respuestas emocionales a estímulos subliminales y que las emociones pueden tener su propia lógica, que no deriva ni de procesos cognitivos conscientes ni de fenómenos somáticos asociados a estados emocionales.

El siguiente apartado se centrará en el estudio de las aportaciones actuales a la investigación psicobiológica de las emociones, que se vio interrumpido durante décadas debido a que la teoría dominante consideraba que las emociones no eran más que meros distractores del pensamiento, o sea algo que había que evitar para poder pensar y razonar adecuadamente. En el siguiente apartado se expondrá de qué modo la aproximación actual al estudio de las emociones enriquece el conocimiento cuyos pilares fueron establecidos fundamentalmente por estos primeros autores.

3. APORTACIONES ACTUALES AL ESTUDIO PSICBIOLÓGICO DE LAS EMOCIONES

Gran parte las investigaciones y aportaciones han sido posibles gracias a los avances tecnológicos que se han producido en las últimas décadas. La Resonancia Magnética Funcional y la Tomografía por emisión de positrones (ver figuras 11 y 12) han permitido el estudio del cerebro humano *in vivo* tanto en personas que presentaban algún tipo de lesión cerebral como en sujetos sin daños cerebrales. Las nuevas técnicas aplicadas a distintos contextos experimentales han supuesto un gran avance en el conocimiento de las regiones cerebrales que participan en la expresión y experiencia de las emociones, así como las funciones específicas que cada una de estas regiones puede tener en el procesamiento de las mismas.

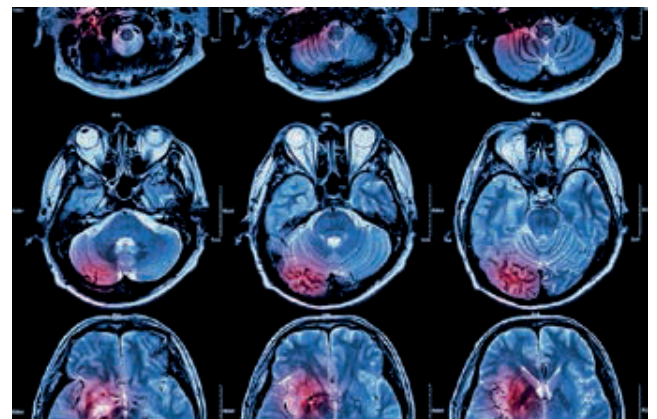


Figura 11. Resonancia magnética funcional (RMF). Método de neuroimagen funcional que posibilita el cálculo del metabolismo regional en el encéfalo detectando cambios en el nivel de oxígeno en sangre.



Figura 12. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES. Método de neuroimagen funcional que muestra la localización de un marcador radioactivo (2-DG radioactiva).

3.1. Neuroanatomía de las emociones

3.1.1. Función de la Corteza Prefrontal

La idea de que los lóbulos frontales tienen un papel en la emoción humana fue propuesta inicialmente por Gall, Spurzheim y Broca que sugirieron que en los lóbulos frontales se asentaban las funciones intelectuales y sugirieron que la emoción, como función superior, también dependía de ellos (ver para revisión Finger, 1994). No obstante, los trabajos más actuales sobre la función de la corteza prefrontal y su implicación en el control, la autoregulación y en la integración de los procesos emocionales serán estudiados en este apartado.

Las principales estructuras prefrontales implicadas en el procesamiento emocional son la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm), la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl) y la corteza cingulada anterior (CCA) (figura 13.).

La corteza prefrontal ventromedial y orbitofrontal

La CPFvm envía conexiones a diferentes áreas corticales y subcorticales. Entre las subcorticales se encuentran el hipotálamo lateral, la formación del hipocampo y la amígdala y entre las corticales, la corteza temporal, la corteza cingulada (CC) y la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl). La CPFvm recibe información del área tegmental ventral, de la amígdala, del sistema olfatorio, del tálamo dorsomedial, de la corteza temporal y de diversas regiones de la corteza frontal. Estas aferencias y eferencias le proporcionan información sobre lo que ocurre en el medio estimular

y sobre su propia planificación frente a la organización de una acción concreta, proceso en el que intervienen diferentes regiones de la corteza frontal. Tanto las aferencias como las eferencias de la CPFvm colocan a esta estructura en la confluencia neuroanatómica más adecuada para poder influir sobre diversos mecanismos fisiológicos, conductuales y cognitivos relacionados con la emoción y las acciones asociadas, ya sea activándolas o inhibiéndolas en función del contexto (Redolar, 2015).

La historia del estudio de esta estructura se remonta a 1848. En ese año, Phineas Gage estaba trabajando en la construcción de una línea de ferrocarril y, en un accidente, una barra de metal le atravesó el cráneo produciéndole daños en la corteza cerebral prefrontal, que como se ha visto incluye todas las subdivisiones mencionadas anteriormente (figura 14). Aunque sobrevivió al accidente y se mantuvo consciente pudiendo hablar y caminar mientras que los médicos controlaban la hemorragia cerebral que se le produjo tras el mismo, posteriormente tanto sus familiares como sus amigos observaron que su personalidad cam-

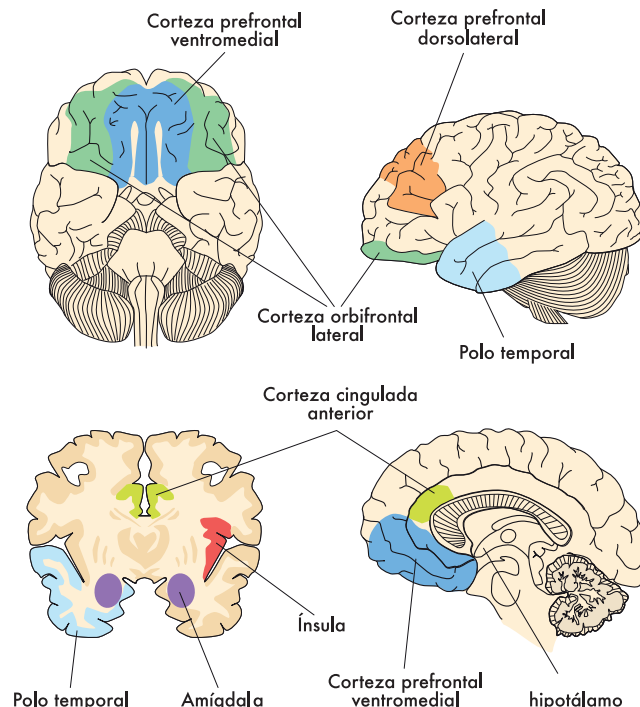


Figura 13. Corteza Prefrontal Ventromedial (CPFvm), la Corteza Prefrontal dorsolateral (CPFdl), la Corteza Cingulada Anterior (CCA) y la Corteza de la ínsula.

bió drásticamente. Aunque parecía no sufrir ningún daño cognitivo tras la lesión, Gage se volvió emocionalmente inestable, grosero en sus expresiones, impaciente y obstinado e inconstante en la consecución de sus proyectos vitales.

El primer autor que publicó este caso e intentó extraer conclusiones sobre la función de los lóbulos frontales fue Harlow (1848 y 1868) que consideró estos datos como la demostración de que los lóbulos frontales eran los encargados de los procesos relacionados con las emociones, la personalidad y las funciones ejecutivas en general. Hasta ese momento se consideraba la corteza frontal como un todo, ya que aún no se habían descrito las diferentes subdivisiones de la misma y no se conocían sus variadas y complejas interrelaciones. No obstante, estos trabajos de Harlow confirmaban la idea de que las lesiones de la corteza prefrontal podían afectar a las facultades emocionales en humanos, tal y como otros autores entre los que se incluyen Starr, Hun, Welt, Jastrowitz, Heyfelder, Mohr, Flechsing o Oppenheim sugirieron (citados por Finger, 1994).

Como el cráneo y la barrena del accidente de Gage fueron donados al Museo Warren de Anatomía, de la Universidad de Harvard, el equipo de Antonio Damasio (1994) pudo volver a estudiar el caso años después. Sus estudios les llevaron a sugerir que el daño sufrido por Gage, además de dañar el lóbulo frontal izquierdo, también dañó la conexión de este lóbulo con el hemisferio derecho del cerebro. Según estos autores sus lesiones se situaban específicamente en una parte concreta del lóbulo frontal, la CPFvm (Damasio, 2004), lo que explicaría la pérdida de la capacidad cognitiva y del manejo de las emociones y resultaría compatible con la descripción que realizó Harlow sobre el comportamiento de

Gage tras el accidente (ver figuras 14 y 15). No obstante, Ratiu y cols. (2004) realizaron otra reconstrucción del accidente y sus lesiones con la que demostraron que los daños cerebrales de Gage se circunscribían al lóbulo frontal izquierdo.

El equipo de Damasio continuó estudiando la función de la CPFvm y al relacionar los daños que habían deducido del estudio del cráneo de Gage con las observaciones clínicas sobre los cambios en su comportamiento, llegaron a la conclusión de que la lesión de la CPFvm produce una tremenda dificultad para tomar decisiones, ya que los pacientes con estas lesiones no son conscientes de las consecuencias emocionales de sus acciones ni presentan preferencias emocionales, llegando incluso a tomar decisiones perjudiciales para su vida, independientemente de que su inteligencia (medida por el cociente intelectual) se encontrara totalmente intacta. Estos estudios les llevaron a hipotetizar que los procesos emocionales no sólo interfieren con los racionales, sino que son fundamentales para la toma de decisiones en todos los ámbitos de la vida. Otros autores llegaron a esta misma conclusión, ya que la CPFvm parece desempeñar una función importante en la integración de la información con un alto valor de adaptación al contexto en el proceso de toma de decisiones y, por tanto, puede actuar para mantener un determinado estado emocional, si tiene una valoración positiva, o predecir qué hacer para que ese estado cese, si tiene una valoración negativa (Bechara, 1994; Damasio y cols., 1994; Grimm y cols., 2006; Prinz, 2004).



Figura 14. Reproducción de la lesión de Phineas Gage.

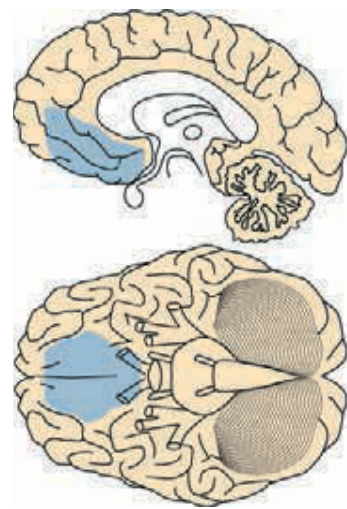


Figura 15. Reproducción de la lesión de Phineas Gage.

No obstante, estas consecuencias se producen también en los pacientes con lesiones en otras estructuras, como la CPFdl, la CC o la amígdala, en los que se ha observado que no pueden tomar decisiones ni acciones adaptadas a la situación o a las consecuencias de dichas acciones; probablemente por la imposibilidad de experimentar las emociones y de generar las respuestas acordes a las mismas (Damasio, 1996).

Las subdivisiones anatómicas y funcionales de la CPFvm y orbitofrontal son muy complejas, y, hasta cierto punto, controvertidas. Redolar (2015) intentando tener en cuenta tanto los términos utilizados en la bibliografía clásica como en la más reciente, y con el objeto de simplificar la clasificación anatómica y funcional de la corteza orbitofrontal en relación con el procesamiento de la información emocional, considera que está dividida en dos partes bien diferenciadas: la zona lateral (que coincidiría con la corteza orbitofrontal lateral) y la zona medial (CPFvm). En la figura 16 se esquematiza la visión de este autor con el objeto de que el lector pueda orientarse en las explicaciones del texto.

Los estudios de lesiones también parecen apoyar estas hipótesis sobre la función de la CPFvm. En 2007,

Koenigs y cols. publicaron un trabajo en el que presentaban tres tipos de escenarios hipotéticos a tres grupos de sujetos humanos experimentales: escenarios normales en los que el participante del estudio debía decidir entre aspectos específicos carentes de cualquier implicación moral; escenarios con contenido moral impersonal y escenarios morales personales. Los tres tipos de participantes fueron: individuos sin lesión cerebral; individuos con lesión en la CPFvm e individuos con lesión en otras regiones cerebrales que no intervienen en el procesamiento emocional. Encontraron que, aunque los tres grupos no diferían cuando se trataba de tomar decisiones sobre los dos primeros escenarios ya que se trataba de un tipo de decisiones basado en el razonamiento y en la implementación de la utilidad de la elección, sí diferían en la tercera de las situaciones en la que el componente emocional era crítico, y la toma de decisiones no se podía basar exclusivamente en los aspectos racionales. Los participantes con lesiones en la CPFvm mostraron una tendencia más acusada a tomar una decisión racional, como si el conflicto moral de la situación de alta carga emocional no afectara a su toma de decisiones y se dejaron guiar exclusivamente por un criterio de utilidad (ver cuadro 4).

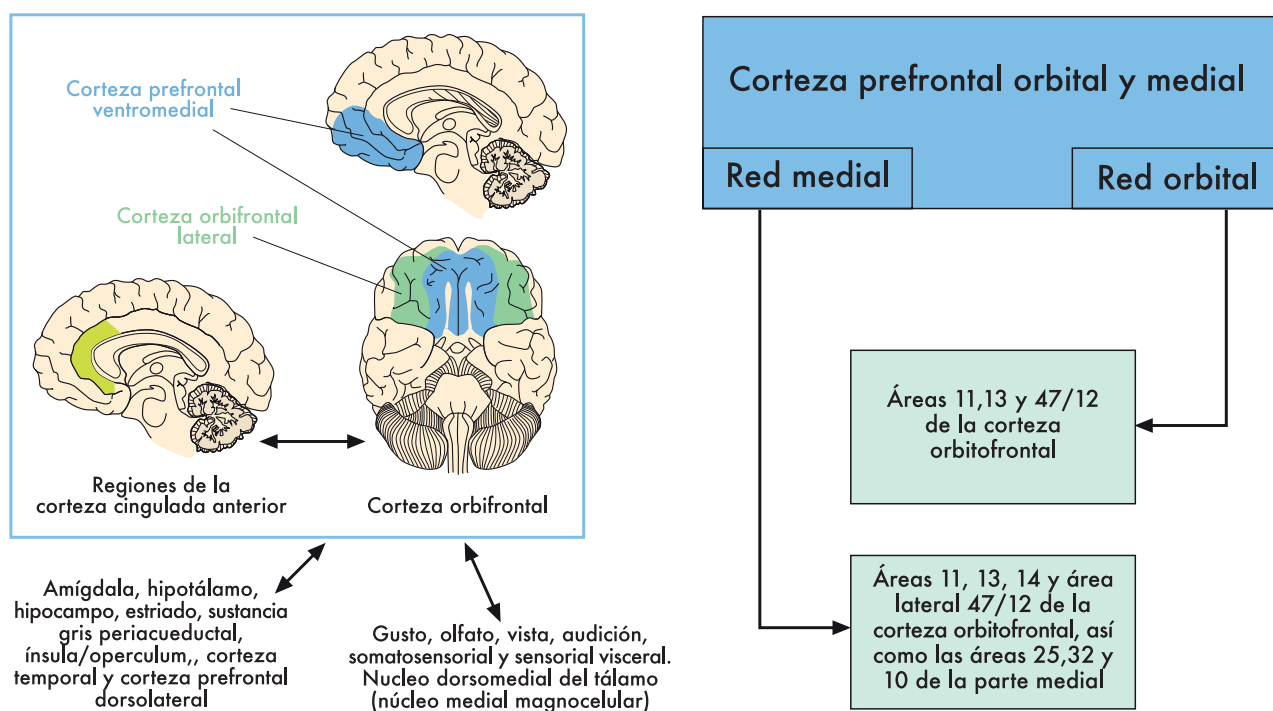


Figura 16. Subdivisiones anatómicas y funcionales de la CPFvm y orbitofrontal.

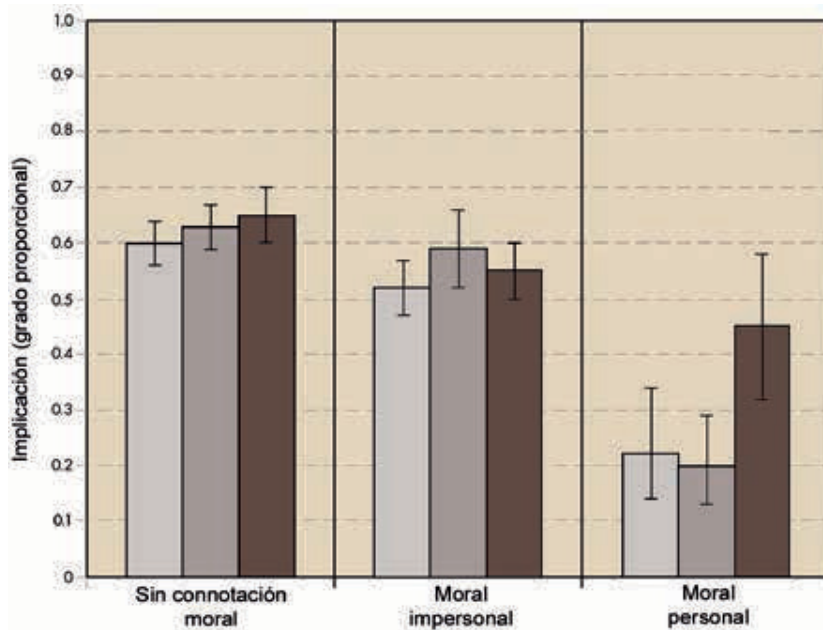
CUADRO 4. Ejemplo de los escenarios propuestos por Koenigs y cols. (2007) y los resultados de sus experimentos.

Ejemplo de tres de los cincuenta escenarios hipotéticos presentados a los sujetos del experimento a los que tienen que contestar «Sí» o «No»:

- a) *Escenario sin connotaciones morales:* Usted tiene la intención de lograr dos cosas esta tarde: ir a correr y terminar el trabajo que tiene pendiente. En general, usted prefiere terminar su trabajo antes de entrenar. El tiempo es agradable en este momento, pero el pronóstico del tiempo dice que en unas dos horas comenzará a llover. A usted no le gusta ir a correr cuando llueve, pero no le preocupa el tiempo mientras trabaja. ¿Se quedaría trabajando ahora con la intención de ir a correr en unas dos horas, para conseguir terminar sus tareas antes de entrenar?
- b) *Escenario de moral impersonal:* Usted es el guarda nocturno en un hospital. Debido a un accidente en el edificio al lado, hay vapores altamente tóxicos que provocan la muerte inmediata y que están entrando en el sistema de ventilación del hospital. En una habitación del hospital hay tres pacientes. En otra habitación, hay un paciente solo. Si usted no hace nada, los vapores llegarán a la habitación de los tres pacientes y causarán sus muertes. El único modo de evitar las muertes de estos pacientes es accionar un interruptor, que hará que los vapores no entren en la habitación de los tres pacientes. Como consecuencia, los vapores entrarán en la habitación donde hay un único paciente, causando su muerte. ¿Accionaría el interruptor para evitar la muerte de los tres pacientes?
- c) *Escenario de moral personal:* Una epidemia viral se ha extendido a través de todo el planeta, matando a millones de personas. Usted ha desarrollado dos sustancias en su laboratorio de casa y sabe que una es una vacuna eficaz, y la otra, es mortal, pero no sabe diferenciarlas. Una vez que usted sepa cuál de las dos sustancias es la vacuna, podrá usarla para salvar millones de vidas. Usted cuida de dos personas y el único modo de identificar la vacuna es inyectando a cada una de estas personas una de las dos sustancias. Una persona vivirá y otra morirá, y usted será capaz de comenzar a salvar vidas con su vacuna. ¿Mataría usted a una de estas personas con una inyección mortal para identificar una vacuna que salvará millones de vidas?

Los resultados del estudio se indican en la siguiente gráfica. Significado de las barras: Las barras más claras representan a los sujetos controles; las barras grises representan a los sujetos con lesión en otras regiones cerebrales que no son importantes para las emociones (es decir, sin lesión en CPFvm, amígdala, ínsula o corteza somatosensorial derecha); y las barras más oscuras representan a los sujetos con daño en la CPFvm.

En las barras se representa la proporción de veces que los sujetos de cada uno de los grupos contestan «Sí» a los diferentes escenarios morales. Las barras de error indican 95% de intervalo de confianza. En los escenarios de juicios de moral personal, la frecuencia con la que los sujetos contestan afirmativamente fue significativamente mayor en los sujetos con daño en la CPFvm que en los otros dos grupos ($P < 0.05$).



Sin embargo, también es importante tener en cuenta que las consecuencias de los daños en la corteza prefrontal difieren según la edad en la que éstos se han producido. Anderson y cols. (2009, 2010) mostraron que los pacientes que habían sufrido las lesiones en edades tempranas de sus vidas presentaban una falta de sensibilidad a las consecuencias probables de su conducta y un deterioro significativo en la capacidad de razonamiento social y moral, pero si habían sufrido las lesiones en etapas más tardías de su vida, sí eran capaces de llevar a cabo juicios sociales y morales, a pesar de que eran incapaces de llevarlos a cabo en sus propias vidas. Este dato fundamental sugiere que una buena estructuración temprana de la corteza prefrontal puede actuar de modo positivo para la persona a pesar de posibles lesiones posteriores.

Corteza prefrontal ventromedial: Es una estructura cortical, por sus conexiones con la corteza frontal y otras estructuras corticales y subcorticales, recibe la información necesaria para la planificación conductual y el procesamiento sensorial del entorno, lo que le permite actuar sobre el desarrollo de determinadas conductas y respuestas fisiológicas.

Corteza Cingulada Anterior: Constituye un área de nexo anatómico entre los procesos funcionales de la toma de decisiones, las emociones y la memoria.

La corteza prefrontal dorsolateral

La CPFdl se localiza en las áreas 9 y 46 de Brodmann (figura 17), tiene conexiones recíprocas con la corteza parietal posterior, el surco temporal superior, la corteza parietal posterior, los ganglios basales y la corteza cingulada (Redolar, 2015). La CPFdl, permite mantener y manipular activamente de forma temporal una pequeña cantidad de información (es decir, la memoria de trabajo), de manera que pueda ser utilizada en función de las demandas del medio, lo que proporciona al individuo un sentido de continuidad a lo largo del tiempo e integra la experiencia inmediata consciente con su presente psicológico. Esta capacidad limita el procesamiento indiscriminado de todas las informaciones que llegan al individuo, concediendo un trato especial a las que son necesarias para llevar a cabo las funciones ejecutivas dirigidas conscientemente.

Además de estar implicada en los procesos cognitivos que se han descrito en el párrafo anterior, esta estructura tiene una función muy relevante en la toma de decisiones. Una de sus principales funciones es iniciar el

discernimiento entre factores racionales y factores emocionales y parece formar parte del sistema neural encargado de integrar la información emocional y la generada por la información contextual en la toma de decisiones. Esta conclusión se encuentra avalada por los resultados de estudios experimentales consistentes en observar y registrar el comportamiento de los sujetos y sus tomas de decisiones en el contexto de un juego denominado *juego del ultimátum*. En este juego dos participantes tienen que ponerse de acuerdo para decidir cómo dividirse entre ellos una suma de dinero, el primer jugador tiene que hacer una propuesta y si el segundo la rechaza ninguno de los dos recibe nada. En este *juego* se produce un conflicto en los procesos racionales, por un lado, tener que aceptar una propuesta injusta, y los emocionales, rechazar la propuesta injusta. Los resultados que se han encontrado en este tipo de situaciones son que la inactivación de la CPFdl derecha mediante la estimulación magnética transcraneal reduce la probabilidad de que las personas rechacen las ofertas injustas, aunque sean conscientes de que lo son. Estos resultados han llevado a pensar que la CPFdl derecha se encuentra implicada en aportar la carga emocional que conlleva la situación (Redolar, 2015, para revisión).

Funciones ejecutivas: Mediante este concepto se describen un conjunto de procesos cognitivos superiores, como la resolución de problemas, la planificación mental, la inhibición de conductas o el control de las acciones, siendo la función principal del sistema ejecutivo la monitorización cognitiva de procesos y su regulación en función de las demandas ambientales.

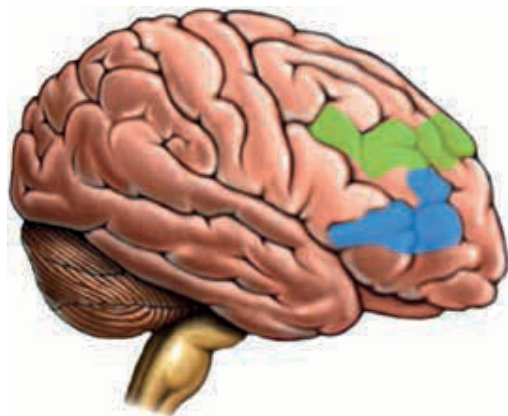


Figura 17. Localización de la CPFdl. En verde la zona correspondiente al área 9 de Brodmann y en azul la correspondiente al área 46.

No obstante, es necesario considerar que cuando se juzga una acción como moralmente aceptable o inaceptable, intervienen aspectos muy complejos e individuales relacionados con las creencias, las intenciones, y con todo un abanico de razonamientos vinculados al estado mental de cada persona. Es lógico pensar que este tipo de decisiones no dependa solo de una única estructura cerebral. Por ejemplo, Young y cols. (2010) demostraron que la inactivación de la unión temporoparietal del hemisferio derecho mediante estimulación magnética transcranial repetitiva reducía el papel de las creencias individuales al evaluar una situación con contenido moral.

Estimulación Magnética Transcranial: Es una técnica neurofisiológica que permite la inducción, de forma segura y no invasiva, de un campo magnético en el cerebro.

La CPFdl: Es una región cortical que desempeña un papel crítico en el mantenimiento y la manipulación activa de la información. Parece formar parte del sistema neural encargado de integrar la información emocional generada por el conocimiento con la información racional contextual, ambas necesarias para responder en la selección de una respuesta en los juicios morales.

La corteza cingulada anterior

La CCA es un área cortical perteneciente también al sistema límbico, es la parte frontal de la circunvolución del cíngulo. Recibe y envía proyecciones a todas las áreas del sistema límbico y de la corteza frontal (figura 18).

En ella confluyen procesos atencionales y mnésicos y recibe información de los sistemas neurales implicados en las emociones. También tiene una función relevante en diferentes funciones cognitivas, como la evaluación y la im-

Corteza cingulada anterior

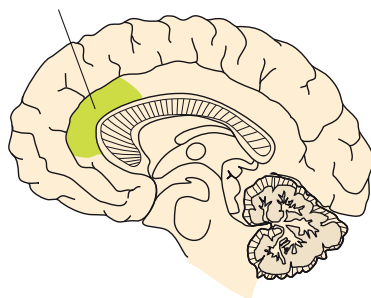


Figura 18. Localización anatómica de la Corteza Cingulada Anterior.

plementación de estrategias, la memoria de trabajo y la elección de respuestas adecuadas tras la verificación de la información recuperada de la memoria a largo plazo.

En este sentido, parece que las conexiones recíprocas con los lóbulos frontales vinculan a este sistema de relaciones bidireccionales con la toma de decisiones. Por lo que se cree que constituye un área de nexo anatómico entre los procesos funcionales de la toma de decisiones, las emociones y la memoria (Redolar, 2015).

En 2004, Greene y cols. mostraron que los dilemas morales personales activaban tanto la CCA como la CPFdl. Teniendo en cuenta que la CCA se encuentra ampliamente conectada con la CPFdl, estos autores concluyeron que cuando en una toma de decisiones la utilidad de una decisión entra en conflicto con el componente emocional, se activa también la CCA.

3.1.2. Función de la corteza de la ínsula

La ínsula se encuentra en la parte interna de la corteza, se localiza en ambos hemisferios y queda al descubierto al abrir la fisura lateral que separa las cortezas temporal y parietal. Recibe información talámica sobre la sensibilidad y dolor visceral. Además, en esta zona confluyen las sensaciones viscerales presentes en los diferentes estados emocionales e integra información cognitiva, afectiva, sensorial y autonómica. De esta manera posibilita la conciencia de los procesos emocionales y, por lo tanto, la producción de sentimientos (ver figura 19).

Belfi y cols. (2015) realizaron recientemente una amplia revisión sobre las funciones de la ínsula en los procesos emocionales. Señalan que se ha considerado una estructura implicada en estados emocionales de tristeza (Ostrowsky y cols., 2002), angustia (Kross y cols., 2007), asco (Phillips y cols., 1997), y relacionada con otras emociones de valencia tanto positiva como negativa. Por ejemplo, personas con daño en la ínsula muestran menor activación en esta estructura en respuesta a estímulos visuales placenteros y displacenteros, lo que sugiere que está implicada en los procesos emocionales tanto de carácter positivo como doloroso o negativo (Damasio, 2000; Berntson y cols., 2011). También se ha relacionado la ínsula con procesos emocionales interpersonales como la empatía (Singer y cols., 2006), el rechazo social (Eisenberger y cols., 2003) y la valoración social (Todorov y cols., 2008; Winston y cols., 2002).

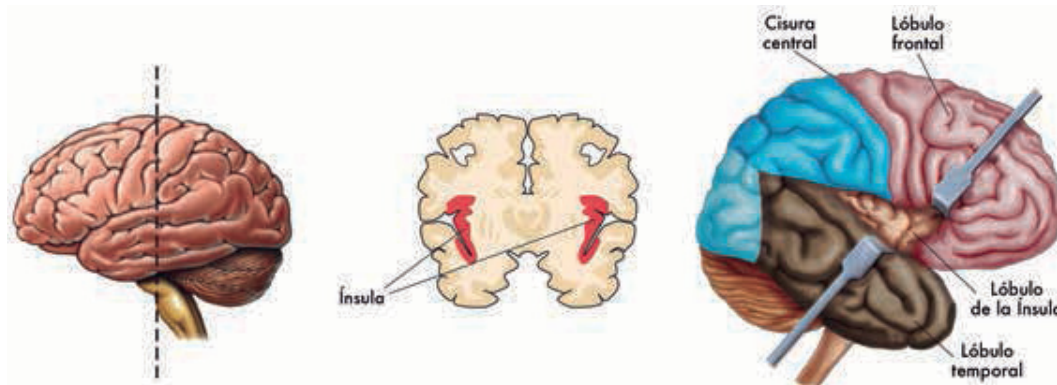


Figura 19. Localización anatómica de la Corteza de la ínsula.

Una de las maneras en las que participa la ínsula en los procesos emocionales es a través de su función en la interocepción y en la percepción de los estados emocionales (Craig, 2002). Como se explicará más adelante, la experiencia consciente de la interocepción influye en la toma de decisiones (Bechara y Damasio, 2005; Damasio, 1996).

Distintos estudios de personas que presentan daño en la ínsula y en otras áreas que participan en la toma de decisiones han puesto de manifiesto que estas alteraciones provocan que la toma de decisiones sea inadecuada y arriesgada en tareas que implican incertidumbre y riesgo (Bar-On y cols., 2003; Clark y cols., 2008) (ver para revisión Belfi y cols., 2015).

Hogeveen y cols. (2016) han mostrado que el grado del daño en la región anterior de la ínsula predice el grado de alexitimia que presentan los pacientes, lo que también pone de manifiesto la implicación de esta estructura en la activación emocional. Estos datos son congruentes con la función de la interocepción en la activación emocional puesta de manifiesto en diferentes estudios (Gu y cols., 2013, Quattrocki y Friston, 2014; Seth, 2013) que sugieren que la alexitimia puede ser el resultado de daños en la percepción de los estados corporales internos. Estos estudios han comprobado la importancia de la interocepción y de la conciencia de los estados corporales en la activación emocional.

Alexitimia: consiste en la incapacidad del sujeto para identificar y expresar sus emociones.

Damasio estudió las funciones de la corteza de la ínsula realizando estudios que utilizaban la técnica de tomografía por emisión de positrones y comprobó que cuando una persona sentía tristeza, la ínsula era el área que mostraba tener más actividad (Damasio y cols., 2013a).

No obstante, y aunque Damasio y cols. (2013a) sugirieron en un primer momento que la corteza insular es necesaria y suficiente como sustrato de los sentimientos humanos, han reconocido que estaban equivocados. Comprobaron esta hipótesis en un paciente que presentaba una lesión bilateral en la corteza insular como consecuencia de una encefalitis herpética y en ella todos los aspectos de los sentimientos se encontraban intactos y no habían sufrido ningún deterioro. Inevitablemente estos datos condujeron a Damasio a ampliar su hipótesis ya que parece que otras estructuras y órganos corporales transmiten por diferentes rutas la información hasta la corteza insular y hacia otras regiones implicadas en este proceso.

Encefalitis herpética: Es un tipo de encefalitis asociada al virus del herpes simple (VHS).

Corteza de la ínsula: Es una estructura cortical implicada en la activación emocional y percepción del estado emocional.

3.1.3. Función de la amígdala

La amígdala (figuras 5 y 20) es una estructura subcortical situada en el interior del lóbulo temporal medial. Envía información al hipotálamo y al tronco del

encéfalo (o tallo cerebral) desencadenando los componentes conductuales, neurovegetativos y endocrinos de las emociones. También envía información a la corteza sensorial, a la corteza frontal y a la formación hipocámpal; y recibe la información sensorial del tálamo, de la corteza sensorial, de la corteza de asociación y de la formación hipocámpal (Redolar, 2015).

Divisiones y conexiones de la amígdala

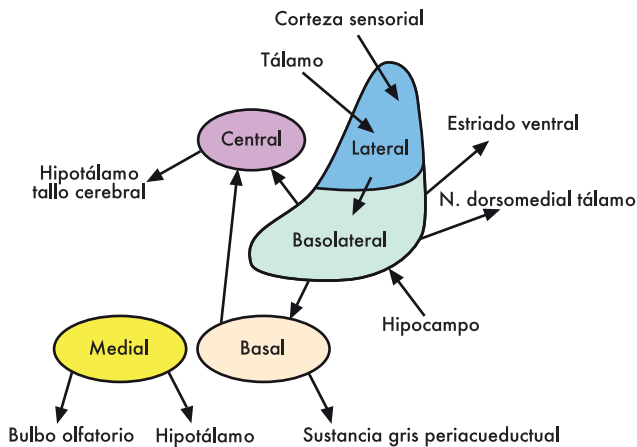


Figura 20. Subdivisiones de la amígdala o complejo amigdalino.

Mientras que la amígdala madura en etapas muy tempranas del desarrollo ontogenético (también filogenético) la corteza prefrontal lo hace en épocas más tardías, lo que explica que el aprendizaje emocional inconsciente, que depende fundamentalmente de la amígdala, tiene lugar en épocas tempranas de la vida y que su autorregulación y consciencia depende de estructuras que tienen un desarrollo más tardío, por lo que puede concluirse que la autorregulación emocional implica un proceso de maduración y de aprendizaje. Por ello, a medida que va madurando la corteza prefrontal, el individuo puede empezar a adquirir competencias relacionadas con la capacidad de inhibición de respuestas no apropiadas, el razonamiento abstracto, el cambio en el foco atencional de un estímulo a otro, etc. Cuando este aprendizaje no tiene lugar por diferentes motivos (educativos o biológicos) se puede producir una disminución en la actividad de la corteza prefrontal y disminuir la capacidad de la persona para inhibir la actividad de la amígdala y, de esta forma controlar la puesta en marcha de las reacciones emocionales, dando lugar a diferentes patologías.

Además de la importancia de la amígdala en el procesamiento y expresión del miedo, como se verá más adelante, es importante tener en cuenta los últimos trabajos que se están realizando con respecto a su función en el procesamiento emocional. Bonnet y cols. (2015) han señalado que la amígdala también interviene en otros procesos emocionales. Las técnicas de neuroimagen funcional han mostrado que esta estructura también se activa con la presentación de estímulos emocionalmente intensos. Realizaron un experimento, con sujetos humanos, en el que monitorizaron la respuesta electrodermal, un marcador de la percepción psicofisiológica de la intensidad emocional que refleja la activación del sistema nervioso autónomo, a la vez que monitorizaban la activación de la amígdala con RMF mientras que presentaban a los sujetos experimentales fotografías emocionalmente positivas. Vieron que tanto la amígdala izquierda como la derecha respondieron aumentando su actividad dependiendo de la intensidad emocional de las fotografías presentadas y que este aumento de actividad correlacionaba con la respuesta electrodermal de los sujetos. Estos resultados muestran la sensibilidad de la amígdala a la intensidad de los estímulos con valencia positiva, y no contradicen los resultados que ponen de manifiesto su función en la emoción de miedo, más bien refuerzan la hipótesis de la función de esta estructura en la percepción de la intensidad estimular.

Como puede observarse en la figura 20, la amígdala está formada por diferentes subnúcleos, que conectan con distintas regiones encefálicas. En base a las conexiones que presentan y a su funcionalidad pueden distinguirse tres subdivisiones:

- a) *Los núcleos mediales* reciben aferencias del bulbo olfatorio principal y accesorio (importantes en la regulación de las conductas reproductoras) y envían eferencias a la corteza olfativa y al hipotálamo.
- b) *Los núcleos basolaterales* están profusamente conectados con el tálamo y con áreas corticales, principalmente con la corteza prefrontal ventromedial y la corteza de asociación del lóbulo temporal anterior.
- c) *Los núcleos centrales* están conectados con el hipotálamo y con estructuras del tronco del encéfalo como el núcleo del tracto solitario y el núcleo parabranquial que participan en el procesamiento de información sensorial visceral.

CUADRO 5. Los estudios sobre los procesos emocionales también aportan comprensión sobre las patologías de estos procesos. En el cuadro se ejemplifica alguna de éstas.

Aportaciones de estos estudios a la comprensión de las patologías de la ansiedad y el miedo

Los datos apuntan a que las personas que han vivido situaciones traumáticas o que se han educado en ambientes amenazantes por diversas circunstancias (guerras, atentados, maltrato, abandono...) presentan una mayor sensibilidad para responder a través de la vía rápida (que se estudiará más adelante) ante cualquier estímulo que pueda relacionarse cercana o lejanamente con los que fueron peligrosos. Las experiencias emocionales tempranas son muy importantes en la configuración de los estados emocionales. De tal modo que la amígdala podría ser disfuncional en dos direcciones, o bien hipersignificando al estímulo como muy amenazante o bien desencadenando una respuesta desproporcionada a la situación. Es importante también señalar que estas respuestas pueden producirse sin que la persona sea consciente de las razones históricas y/o presentes que las desencadenan.

A lo largo de la vida de la persona los mismos fenómenos de plasticidad del sistema nervioso que posibilitan la adaptación del organismo a los cambios internos y externos que se producen a través del ciclo vital, también pueden llegar a producir una configuración cerebral que pueda dar lugar a una respuesta dolorosa y aparentemente desadaptada a las situaciones. Por ejemplo, la persona que ha vivido en sus primeros meses o años de vida en un ambiente violento o de abandono, probablemente desarrolle, de modo defensivo y completamente adaptativo, una amígdala hipersensible a los estímulos que asociaba a las respuestas violentas o de abandono, con el objeto de desarrollar mecanismos de huida, enfrentamiento o defensa de esas situaciones y no haya podido desarrollar los mecanismos auto-reguladores de la emoción que permiten una adaptación adecuada. No es entonces extraño que ante estímulos que se puedan asociar a las primeras experiencias, es decir, respondan a los mecanismos de la respuesta emocional condicionada descrita por LeDoux (que se verá en el apartado correspondiente), aún provoquen en la persona adulta una respuesta aumentada en la amígdala. Además, como este condicionamiento al miedo se produjo en un momento de la vida en que no existían para el niño, el lenguaje y la comprensión cognitiva que le ayudaran a estructurar la realidad, probablemente no entienda la razón de su comportamiento huidizo, miedoso o agresivo en edad adulta. Más aún si esta situación es ocultada por la familia cuando el niño ya es mayor, bien porque las circunstancias han cambiado y se mantiene un secreto familiar sobre el pasado o bien porque ha ido a vivir con otra familia (en régimen de adopción o acogimiento) y el acceso a esa información no es posible.

Es importante entender que este "no recuerdo" no se debe siempre y exclusivamente a un olvido selectivo de los recuerdos dolorosos, sino que puede responder a un condicionamiento de la amígdala antes de que el pensamiento se pudiera constituir, por lo que la situación desencadenante es no-consciente (inconsciente). También es importante señalar que el condicionamiento opuesto también es posible, por desgracia se dan situaciones en las que los reclamos del bebé nunca son atendidos, o en las que la pobreza estimular y la poca atención física y psicológica al bebé condiciona a la amígdala y a la corteza prefrontal en sentido inverso haciéndolas hipo-responsivas. Del mismo modo, pueden encontrarse en la clínica algunas personas aparentemente alexitímicas que, sin saberlo ellas de modo consciente (por las mismas razones descritas en el párrafo anterior) no son capaces de responder a las demandas emocionales propias ni ajenas.

Por lo explicado en los párrafos anteriores, parece ser que lo que en principio aparenta ser una conducta desadaptada también puede comprenderse como un intento de supervivencia física y psicológica a un ambiente desajustado. La evolución creó un mecanismo poderoso para establecer estas asociaciones probablemente porque han sido y siguen siendo fundamentales para la supervivencia física y psicológica. El miedo es probablemente la respuesta emocional que causa más patologías a la vez que es la que más ha protegido a la especie de las amenazas que la podrían haber extinguido, probablemente esta sea una de las razones por las que es tan difícil descondicionar el miedo y superar las situaciones traumáticas.

No obstante, Fossati (2012) señala que las consecuencias funcionales de estas conexiones recíprocas no están totalmente esclarecidas, aunque como se verá más adelante existen datos que van aportando comprensión al significado funcional de todas ellas.

Entre estos datos se encuentran las aportaciones sobre la función de la amígdala en el condicionamiento del miedo y en la detección de estímulos amenazantes, función que se ha demostrado tanto en humanos como en animales de experimentación. Feinstein y cols.,

(2011) demostraron que personas con daños en la amígdala presentaban una menor respuesta y experiencia de miedo ante caras aterradoras. La capacidad de la amígdala para detectar en el entorno estímulos o situaciones aversivas y provocar respuestas adecuadas a dichos estímulos, indica su importancia adaptativa.

Además, el núcleo de la amígdala está muy conservado a lo largo de las especies, lo que ha facilitado que los estudios con animales de experimentación hayan aportado un enorme conocimiento sobre la

anatomía y funcionalidad de la misma. Uno de los autores más relevantes en el estudio de esta estructura es LeDoux que comenzó su investigación con el objetivo de descubrir la manera en la que el cerebro procesa el significado emocional de los estímulos (LeDoux, 1999).

Sus trabajos se centran fundamentalmente en el estudio del *miedo condicionado* utilizando para ello el modelo de aprendizaje pavloviano. Tomando como base este modelo, estudió el modo en el que el cerebro detecta y responde a las amenazas condicionadas. Esto le llevó al estudio de la amígdala y de sus conexiones con otras estructuras cerebrales también implicadas en el procesamiento del miedo.

CUADRO 6. Breve presentación de la trayectoria investigadora de LeDoux.

LeDoux comenzó sus estudios con el objetivo de examinar los tipos de información que se transmiten entre los hemisferios cuando el cerebro está dividido.



Después de acabar su tesis doctoral sobre esta cuestión llegó a la conclusión de que las técnicas de las que disponía en esa época no le permitían estudiar el cerebro humano con el objetivo de comprobar la tesis de Freud de que las emociones se asientan en el inconsciente y que incluso pueden estar dissociadas del pensamiento y decidió centrar sus estudios en animales experimentales, lo que le ha permitido proporcionar datos y elaborar hipótesis que están influyendo de forma decisiva en la comprensión del cerebro emocional (LeDoux, 1999).

Por ello, aunque LeDoux considera que las emociones evolucionaron para mejorar la supervivencia de las especies y que a lo largo de la evolución del cerebro, los procesos cognitivos y los emocionales se interrelacionaron. Ha centrado su investigación en un modelo más simple que el que utilizó en sus comienzos estudiando las emociones en humanos por razones puramente metodológicas.

El trabajo con humanos implica diferenciar entre las respuestas defensivas al daño y la experiencia consciente del sentimiento de miedo (LeDoux, 2014) y esta diferenciación hace más complejo el trabajo experimental.

Para estudiar la función de la amígdala LeDoux escogió el miedo, utilizando para ello el tipo más básico de aprendizaje emocional, *la respuesta emocional condicionada*, en animales experimentales. Esta respuesta se desencadena por el emparejamiento de un estímulo neutro que no produce ninguna respuesta emocional con otro estímulo que sí desencadena dicha respuesta. Tras el aprendizaje de este emparejamiento se condiciona la respuesta, de tal modo que cada vez que se presenta el estímulo que en un principio era neutro, se produce una respuesta emocional condicionada según las leyes descritas por el condicionamiento clásico. Además, señala que este tipo de condicionamiento representa un buen modelo para el estudio del miedo ya que parece que las vías son semejantes en mamíferos y animales invertebrados, lo que le lleva a sugerir que posiblemente el mismo mecanismo se puede producir también en humanos. Los primeros experimentos realizados desde este modelo le permitieron concluir que este tipo de aprendizaje depende de la amígdala, ya que cuando ésta se lesiona, este tipo de aprendizaje condicionado no se produce, mientras que sí se produce tras lesiones de estructuras corticales e incluso talámicas (LeDoux, 1994).

Al descubrir que puede producirse el aprendizaje de una respuesta emocional condicionada dependiendo solo de la amígdala, LeDoux propuso un sistema de memoria independiente de los sistemas cognitivos y del hipocampo, llegando a la conclusión de que la estructura central para el desarrollo del miedo condicionado es justamente esta estructura, la amígdala, que va almacenando la información sobre los estímulos que son peligrosos. Según el autor, esta memoria de la amígdala recoge tanto la historia filogenética de la especie como la historia ontogenética, conformada por las experiencias de cada individuo (LeDoux, 1999).

En sus primeros estudios comprobó que cuando la amígdala era lesionada, los estímulos que antes eran amenazantes para los animales experimentales dejaban de serlo, y que los sujetos experimentales con la amígdala lesionada se convertían en animales sin miedo. Este tipo de experimentos llevaron a LeDoux y su equipo a diseñar un circuito neuronal de detección y respuesta frente a los estímulos peligrosos que, además, extrapolaron a los humanos concluyendo que la amígdala era la estructura responsable del *sentimiento* de miedo.

Sin embargo, LeDoux (2015) ha publicado recientemente sus reflexiones acerca de las conclusiones que manifestó sobre los resultados de su trabajo. En ellas

expresa que realmente no puede extraerse la última conclusión, que la amígdala es la estructura responsable del sentimiento de miedo, de una forma tan tajante, y realiza una nueva lectura de sus datos basada en la observación de que en las personas que no tienen ningún daño cerebral en la amígdala, también se incrementaban las respuestas corporales de miedo, como la tasa cardíaca, el sudor corporal, etc. tanto si el estímulo amenazante era presentado a los sujetos de modo que eran conscientes de lo que observaban como si era presentado de modo subliminal. Al comprobar que estas respuestas tenían lugar incluso si la persona no era consciente de la presencia del estímulo amenazante y, por tanto, sin experimentar conscientemente el sentimiento de «miedo», sugirió que estos datos ponen de manifiesto que la activación de la amígdala no implica la experiencia del *sentimiento* de «miedo» y que, aunque la amígdala es necesaria para detectar y responder a los estímulos amenazantes, no lo es para «sentir miedo».

En los libros escritos por LeDoux y en los que ha colaborado: *The Emotional Brain* (Simon y Schuster, 1996), *Synaptic Self* (Viking, 2002) y *Anxious* (Viking, 2015), además de realizar una amplia revisión de sus trabajos y reflexiones, argumenta que el miedo consciente es resultado de sistemas cognitivos neocorticales que operan en paralelo con el circuito de la amígdala. Diferenciando de este modo entre los aspectos conscientes y no-conscientes de la respuesta de miedo y la experiencia de dicho sentimiento.

Además de esta función de la amígdala, otros estudios (Blair y cols., 1999; Fusar-Poli y cols., 2009; Whalen y cols., 2001) están dando un giro importante a la hipótesis de que su función se ciña exclusivamente a la percepción y la respuesta del miedo. Los autores mencionados han mostrado que la amígdala también se activa ante otras respuestas emocionales con valencia negativa como el enfado o la tristeza. Más aún, varios estudios han mostrado que estímulos emocionales con valencia positiva, también activan la amígdala y que incluso su activación es mayor ante estímulos positivos (Sergerie y cols., 2008).

Ya anteriormente Sander y cols. (2003) propusieron que la amígdala pone en marcha procesos evaluativos sobre la relevancia que cada estímulo tiene para cada persona en función de sus objetivos, necesidades, motivaciones, etc. y que, obviamente, varían en función del estado de la persona. En un momento de hambre el estímulo más relevante será la comida, mientras que en un momento de relación personal puede ser la respuesta

empática o el rechazo de una persona significativa. Miller y Cohen (2001) señalan que esta hipótesis se ve avalada por las conexiones recíprocas de la amígdala y la corteza prefrontal orbital lateral y medial. En esta línea, Fossati (2012) señala cómo estas aportaciones también apoyan datos importantes para comprender las diferencias individuales en la activación de la amígdala, ya que esta activación se encuentra modulada por el estado de ánimo, las características de personalidad, la herencia y el sexo.

Probablemente, tal y como se ha señalado en otros apartados de este capítulo, las experiencias tempranas tanto positivas como negativas influyen en la respuesta de la amígdala ante diferentes estímulos, lo que puede ayudar a comprender el origen interpersonal de las relaciones tempranas en la génesis de algunas psicopatologías.

La amígdala: Estructura límbica implicada en las reacciones emocionales de especies animales muy variadas y en los efectos de las emociones sobre diferentes procesos cognitivos, como la atención, la memoria o la cognición social. Se activa ante respuestas emocionales con valencia positiva o negativa.

Ochsner y Gross (2005) aportan datos interesantes que se pueden integrar de forma coherente con los expuestos hasta el momento. Señalan que la corteza lateral prefrontal está relacionada con el control cognitivo de la emoción. Según estos autores la CPFdl y la CPFvl definen prioridades en función de los objetivos de la persona y podrían controlar las respuestas de las regiones prefrontales mediales y de la amígdala. Probablemente, cuando se producen disfunciones en este proceso de autorregulación pueden aparecer problemas de autocontrol de los impulsos, rumiación y dificultades en las elecciones relevantes.

Por último, cabe señalar que Roy y cols. (2012) señalan que la Corteza Prefrontal Medial (CPFm) también tiene una función importante en la memoria autobiográfica, en la extinción del miedo, y en la valoración de diferentes situaciones. Todas estas funciones ayudan a comprender la complejidad de la respuesta emocional; en ella confluyen múltiples factores filogenéticos, ontogenéticos, situacionales, cognitivos, de valores y de objetivos. Supone una interconexión muy elaborada de las diferentes zonas de la corteza prefrontal y de ésta con la amígdala.

3.2. Vías de procesamiento de las emociones

LeDoux también describió las vías a través de las cuales la información sensorial que advierte de un peligro inminente llega hasta la amígdala. Este autor propone dos vías diferentes:

- una vía cortical, que definió como la vía «lenta»,
- una vía talámica, definida como la vía «rápida»

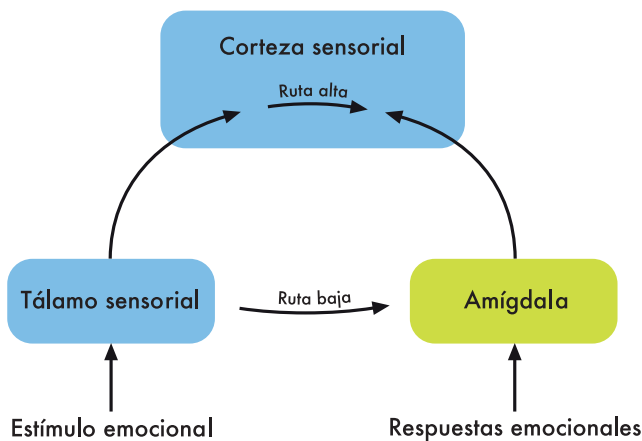


Figura 21. Vía rápida propuesta por LeDoux. La corteza sensorial puede ser activada tanto por el tálamo sensorial correspondiente como por la amígdala. Estas estructuras a su vez pueden ser activadas por diferentes estímulos emocionales (tálamo sensorial) como por las respuestas emocionales (amígdala). La ruta alta activa la amígdala a través de la corteza sensorial y la ruta baja activa la amígdala a través del tálamo sensorial.

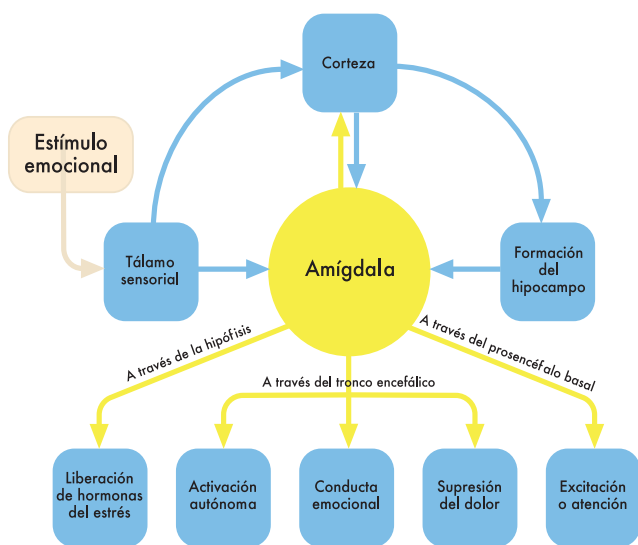


Figura 22. Vía lenta propuesta por LeDoux.

Este autor las denominó como *la ruta alta y ruta baja del miedo*, respectivamente. Las figuras 21 y 22 muestran esquemáticamente las vías que sigue la información sensorial y permiten comprender la razón por la que una es «rápida» mientras que la otra es «lenta».

Como se ha visto en apartados anteriores, la idea de que existen dos vías diferenciadas en el procesamiento emocional ya fue avanzada por otros autores, no obstante, LeDoux aporta los datos experimentales y especifica las rutas y estructuras de cada una de estas vías, relacionándolas además con el valor adaptativo de cada una de ellas.

La información sobre los estímulos visuales entra en el sistema visual y, a través de los nervios ópticos (que tras decusar en el quiasma óptico se denominan tractos ópticos), llega a los núcleos geniculados laterales en la región del tálamo, que procesa la información visual, y desde estos núcleos la información es enviada al mismo tiempo a dos estructuras:

- A la amígdala que, con base en el aprendizaje acumulado por experiencias anteriores, envía a su vez la información al hipotálamo que desencadena una respuesta de defensa/huida preparando al organismo para una acción rápida, aunque menos precisa.
- A la corteza visual que, con base en el procesamiento que realiza del estímulo, a su comparación con experiencias y aprendizajes pasados, a la valoración del contexto, etc., desencadena una respuesta adaptada a la situación. Esta respuesta es más «acertada» que la anterior, pero tiene el inconveniente de necesitar más tiempo para su elaboración, la respuesta es lenta y más precisa (ver figuras 21 y 22).

El hecho de que el organismo tenga un circuito neuroanatómico y fisiológico que permita una respuesta rápida frente a un potencial estímulo peligroso tiene una clara ventaja adaptativa ya que aumenta la posibilidad de su supervivencia.

El ejemplo que pone el propio LeDoux es la reacción a un posible animal peligroso (figura 23). El hecho de disponer de un sistema rápido de respuesta para huir ante la más mínima señal de peligro aumenta las posibilidades de sobrevivir si el animal es realmente peligroso. No obstante, también existe la posibilidad de que este estímulo no sea peligroso, por lo que también es necesario otro circuito, el que permite una valoración contextualizada de la evaluación del estímulo y, por tanto, de la respuesta emocional. Por ello, propone estos dos sistemas independientes pero interrelacionados (LeDoux, 1999).

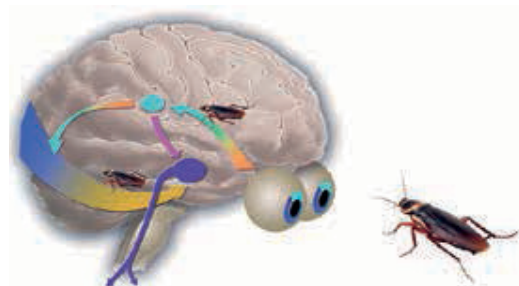


Figura 23. Representación gráfica de las dos vías propuestas por LeDoux.

Por tanto, los trabajos realizados por LeDoux le han permitido concluir que las dos vías son necesarias y útiles para el organismo y cumplen funciones complementarias más que antagónicas. La comprensión de las funciones de cada una de estas vías es muy relevante también a nivel psicológico porque permite comprender al menos una de las razones por las que las personas reaccionan de forma diferente a los estímulos potencialmente peligrosos. Algunas personas tienen más *entrenada* la vía rápida y otras la vía lenta. Este doble circuito de procesamiento, apoya su hipótesis de que el procesamiento emocional está al servicio de la supervivencia. El procesamiento «rápido» de los estímulos es básicamente inconsciente; el «lento» posibilita la integración entre la reacción emocional, el aprendizaje, las experiencias previas y la adecuación de las reacciones a las circunstancias. Esto muestra una vez más que ambos procesamientos son necesarios y complementarios.

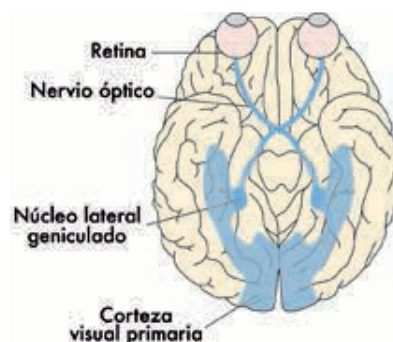
Además de aportar datos importantes al conocimiento del procesamiento emocional, los trabajos de LeDoux posibilitan tener una mayor comprensión de algunos aspectos del funcionamiento del cerebro, avallando experimentalmente la existencia del procesamiento inconsciente de informaciones ontogenética y filogenéticamente relevantes.

Como ya se ha hecho referencia en el apartado anterior, LeDoux señala que el hecho de que la amígdala sea necesaria para la detección y la respuesta a los estímulos amenazantes no significa que esté involucrada en los *sentimientos* de miedo. Para este autor, los sentimientos conscientes requieren de áreas corticales en las que se represente cognitivamente la amenaza como un evento que se percibe, memorias explícitas sobre las amenazas (semánticas y episódicas) y la información implícita sobre las consecuencias de la activación de la amígdala sobre el cerebro y sobre el cuerpo. Es decir, considera que el circuito de la amígdala está involucrado en el disparo de una respuesta defensiva, y se experimenta como un *sentimiento* de miedo sólo cuando es percibida y observada e interpretada por la consciencia. Mientras que otros circuitos motivados también por las necesidades de supervivencia del organismo pueden ser representados e interpretados en la consciencia como placer, enfado, etc. Esto que significa que, para este autor, también la experiencia de la emoción tiene que ver con los mecanismos de la consciencia, que incluyen la introspección, el desarrollo del lenguaje y la influencia de la cultura.

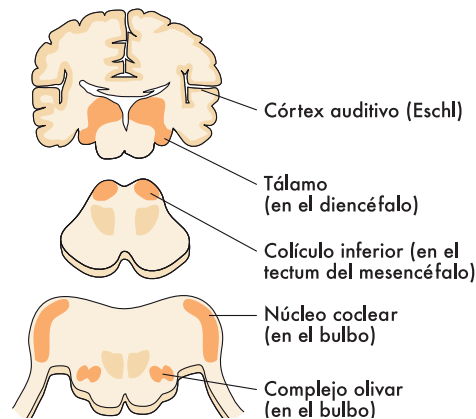
CUADRO 7 Esquema en el que se repasan las vías que sigue la información desde los órganos de la percepción hasta el tálamo.

El tálamo es una estructura neuronal diencefálica que se sitúa en el centro del cerebro, justo por encima de hipotálamo y constituye la primera estación a la que llega la información proveniente de los sentidos, a excepción de la olfatoria. Las proyecciones talámicas distribuyen esta información sensorial a las estructuras correspondientes:

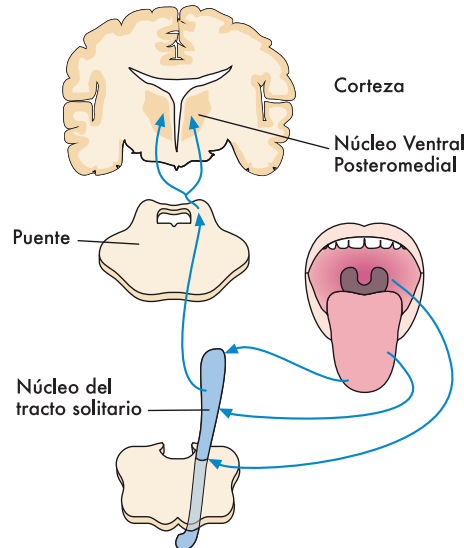
- a) Percepción visual: La información proveniente de los estímulos visuales se conduce a través de los nervios ópticos, que están formados por los axones de las células ganglionares de la retina, cruzan al hemisferio opuesto (decan) en el quiasma óptico y a través de los tractos ópticos llegan al núcleo geniculado lateral del tálamo. Desde este núcleo se envían proyecciones, las denominadas radiaciones ópticas, a la corteza visual primaria, o corteza estriada, situada en el lóbulo occipital.



- b) Percepción auditiva: La información proveniente de los estímulos auditivos se transmite por los nervios auditivos hasta alcanzar varias regiones del bulbo raquídeo y de ahí a través del colículo inferior, situado en el mesencéfalo, alcanza el núcleo geniculado medial del tálamo. Desde esta región talámica la información auditiva llega a la corteza auditiva primaria, situada en el lóbulo temporal.



- c) Percepción gustativa: La información gustativa es conducida al SNC a través de los nervios craneales desde los receptores que están situados en las papilas gustativas hasta el núcleo del tracto solitario, en el bulbo raquídeo. Estas fibras ascienden ipsilateralmente hasta el núcleo medial ventral posterior del tálamo. Desde esta región talámica se dirigen a la ínsula y a la corteza orbitofrontal.



- d) Percepción somatosensorial: Los receptores somatosensoriales envían información muy diversa a través de los mecanorreceptores; el dolor, a través nociceptores; los cambios en la temperatura, a través de termorreceptores; la posición y el movimiento de diferentes partes del cuerpo a través de los propioceptores, a través de los axones aferentes que alcanzan la médula espinal (raíces dorsales de nervios periféricos) y asciende hasta la región ventral posterolateral del tálamo a través del tracto del lemnisco medial. En el caso de los receptores somatosensoriales de la cara, llegan al tronco del encéfalo a través del nervio trigémino y desde ahí a la región ventral posteromedial del tálamo. Desde ambas regiones talámicas se envían proyecciones a la corteza somatosensorial primaria, que se encuentra en la parte anterior del lóbulo parietal.

3.3. La hipótesis del marcador somático

Otro punto de vista sobre las vías del procesamiento de la emoción la proporciona Damasio a partir sus investigaciones. La hipótesis del marcador somático, formulada por este autor y sus colaboradores, propone que los sentimientos son experiencias mentales de los estados corporales, por lo que, según esta teoría, los sentimientos serían, en primera instancia, un fenómeno corporal (Damasio y cols., 2013b).

El cuerpo reacciona de una forma u otra según el entorno y las circunstancias y una vez que el cuerpo ha reaccionado, el cerebro asimila estos cambios realizando mapas topográficos cerebrales asociados a cada cambio corporal (figura 24).

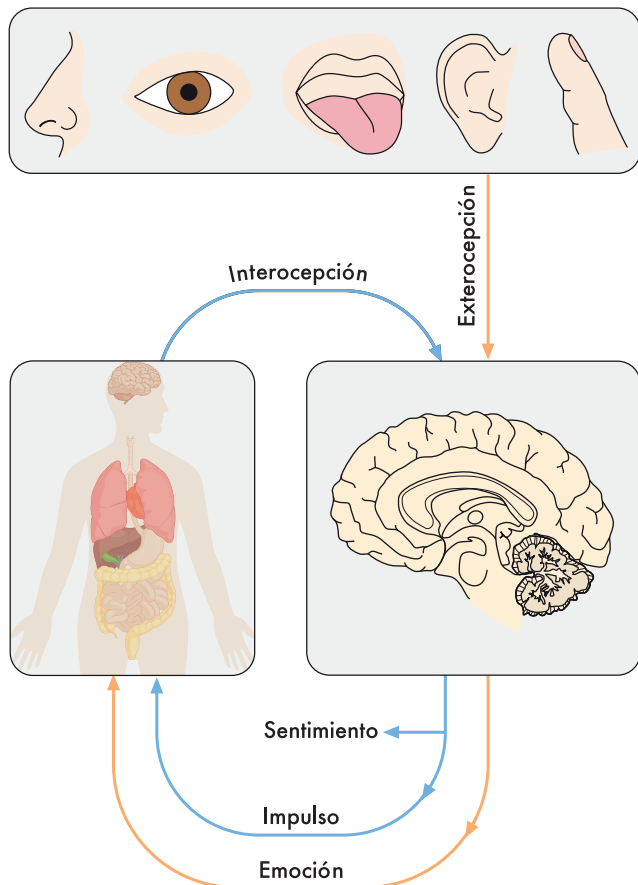


Figura 24. Los cambios en el ambiente interno son detectados por el sistema interoceptivo, proporcionando las señales con las que el cerebro realiza los mapas corporales. Estos pueden disparar comportamientos de modo inconsciente o sentimientos, que son, según esta hipótesis, las experiencias mentales de estos cambios corporales.

Los cambios corporales grabados como mapas topográficos en el cerebro también tendrían la función de desencadenar respuestas fisiológicas encaminadas a la recuperación de la homeostasis fisiológica y a regular la respuesta corporal una vez que los recursos del organismo se han puesto en marcha. Cuando estas sensaciones corporales llegan a la consciencia se producen los sentimientos. Según esta hipótesis se puede deducir que Damasio considera que mientras que las emociones son unos programas de acción, los sentimientos son las percepciones del estado del cuerpo durante la emoción. Curiosamente esta concepción es muy similar a la planteada ya por W. James y que ha sido expuesta en un apartado anterior de este capítulo.

La hipótesis del *marcador somático* no se refiere sólo a los estados corporales que se producen en el momento de la experiencia, ya que las experiencias previas quedan grabadas en la memoria en forma de sensaciones agradables o desagradables relacionadas con ciertos estímulos. Así, cuando una persona se enfrenta a la tarea de tomar una decisión en un contexto nuevo, o a un estímulo similar al de experiencias anteriores, desencadenaría en su cuerpo el recuerdo de un determinado marcador somático relacionado con las experiencias pasadas. Las opciones por las que se decantaría una persona serían aquellas asociadas a marcadores somáticos agradables y evitaría aquellas cuyo marcador somático se asocia con resultados adversos.

Hipótesis del marcador somático: los sentimientos son experiencias mentales de los estados corporales, por lo que serían un fenómeno corporal.

Desde el punto de vista evolutivo, los sentimientos parecen prevenir al organismo de las consecuencias de determinados estados corporales mediante la *experiencia sentida*, ya que ésta facilita el aprendizaje de las consecuencias positivas o negativas de esos estados. Damasio señala que, de este modo, los sentimientos proporcionan un nivel adicional de regulación de la conducta y aportan datos y reflexiones interesantes con respecto a la comprensión de la consciencia. Las emociones son las reacciones corporales y la acción que promueve determinado estímulo, mientras que los sentimientos se producen cuando la persona es consciente y toma perspectiva sobre éstas sensaciones corporales. Es decir, los sentimientos implican la consciencia de

uno mismo y por ello, según este autor, podrían ser los precursores más primitivos de la consciencia.

Los *marcadores somáticos* serían las respuestas anticipadas que tienen un componente heredado y otro aprendido como consecuencia de las decisiones o sentimientos previos, por lo que proporcionan información muy valiosa para responder rápidamente a una situación de demanda externa al permitir anticipar las consecuencias positivas o negativas de diferentes decisiones. Según Damasio, estas señales están al servicio de la mejor toma de decisiones y constituyen un mecanismo rápido de valoración emocional.

Además, Damasio plantea que estas señales (cambios vegetativos, musculares, neuroendocrinos, etc.) pueden ser percibidas de forma inconsciente y, no obstante, influir en la toma de decisiones facilitándola y haciéndola más rápida en momentos cruciales, incluso si la persona no puede argumentar conscientemente en ese instante la decisión tomada ni las razones por las que la toma. Mediante esta teoría del *marcador somático*, el autor intenta explicar el modo en el que las emociones influyen en los procesos de decisiones y razonamientos.

3.4. Procesos psicológicos que intervienen en la toma decisiones

También los cambios neuroendocrinos y vegetativos que producen determinados procesos y estados psicológicos como el estrés o la atención pueden influir en la toma de decisiones.

Shansky y Lipps (2013) realizaron una revisión de los datos experimentales obtenidos en estudios llevados

a cabo con animales de experimentación que apoyan el hecho de que los cambios neuroendocrinos y vegetativos pueden alterar la toma de decisiones. La evidencia experimental sobre los efectos del estrés, pone de manifiesto que éste interfiere en los procesos cognitivos, a través de la perturbación en la actividad normal de la Corteza Prefrontal (CPF), que como ya se ha visto está implicada en las funciones que guían las emociones y la conducta y cuyas funciones se ven alteradas en situaciones de estrés (Arnsten y Castellanos, 2002). La exposición al estrés altera la función de la CPF actuando sobre la memoria de trabajo (Arnsten, 2009; Arnsten y cols., 2012; Golmand-Rakic, 1995, 1996). El mecanismo que se ha propuesto para explicar esta interacción es el siguiente: ante situaciones estresantes el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) hace que el área tegmental ventral y el *locus coeruleus*, envíen un exceso de catecolaminas (dopamina, la primera y noradrenalina, la segunda) a la CPF interfiriendo en su funcionalidad (Brozoski y cols., 1979); tanto la deficiencia como el exceso de catecolaminas interfiere en el funcionamiento adecuado de la CPF. Por otra parte, un exceso de liberación de glucocorticoides también afecta la actividad normal de la CPF (De Kloet y cols., 2005).

No sólo las catecolaminas y los glucocorticoides son capaces de afectar los procesos cognitivos (Mitsushima y cols., 2003), también se ha demostrado que el nivel de estrógenos es clave para que los estímulos estresantes interfieran más o menos en la actividad de la CPF a través de la señalización de la dopamina (Xiao y Becker, 1994). Como se muestra en la figura 25, ante una situación de no estrés, el grupo de hembras con niveles bajos

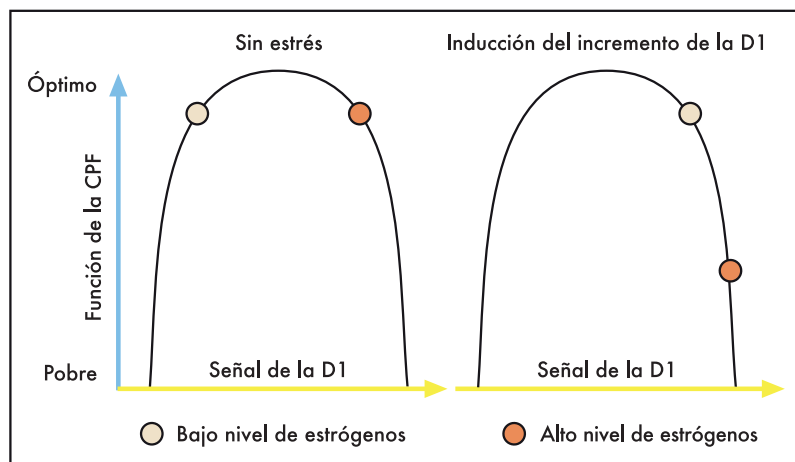


Figura 25. Relación de los niveles de estrógenos con la función de la CPF.

y altos de estrógenos presentan los mismos niveles de ejecución ante una tarea de memoria de trabajo, pero ante situaciones estresantes, las que tienen un nivel de estrógenos mayor se sitúan en el extremo final de la «U invertida» donde la ejecución de la CPF es inferior. En la imagen puede observarse que el estrógeno podría amplificar la respuesta de estrés de las hembras incrementando los niveles basales de señalización del receptor D1 de dopamina, el papel de este receptor, que se acopla proteína G, parece ser clave para la memoria de trabajo ya que tanto su carencia como su exceso interfieren en el normal funcionamiento de la CPF.

A modo de resumen, y como ya se ha indicado, ante situaciones estresantes el eje HHA estimula la liberación de dopamina, el área tegmental ventral, causando un exceso del neurotransmisor dopamina en la CPF, y cuando esta dopamina se une al receptor D1 provoca una cascada de señalización que interfiere en la memoria de trabajo. Las hembras con niveles bajos y altos de estrógenos ejecutan igual en tarea de memoria de trabajo en situación de no estrés, pero ante situaciones estresantes, los sujetos con un nivel de estrógenos mayor se ven «empujados» hacia el extremo final de la «U invertida» donde la ejecución de la CPF es inferior (Shansky y Lipps, 2013).

Estos datos ponen de manifiesto que el funcionamiento de la CPF requiere de niveles adecuados de catecolaminas y estrógenos, y que una activación excesiva o deficitaria de éstos interfiere en su actividad.

Con respecto a la interacción entre los procesos emocionales y atencionales, se han realizado interesantes trabajos con humanos que demuestran la interacción entre los procesos emocionales y los cognitivos (Pessoa, 2013; Braver y cols., 2014; Dolcos y Denkova, 2014). Recientemente se está estudiando de qué modo la atención puede estar influida y guiada por motivaciones endógenas, tanto cognitivas (normas, objetivos, metas), como emocionales. En el estudio de la interacción de los procesos atencionales y emocionales hay evidencia de que los estímulos externos que son emocionalmente significativos captan más la atención y que la atención puede estar influenciada por estímulos internos significativos, como planes o metas, el estado de ánimo y los estados motivacionales (McHugo y cols., 2013).

También las motivaciones pueden guiar la atención y con ello, influir en los estados emocionales. Mohanty y Sussman en 2013 mostraron que la emoción y las motivaciones pueden guiar la atención hacia los estímulos que ayuden a satisfacerlas. En particular, mostraron que

regiones subcorticales implicadas en la valoración y orquestación de los estados emocionales, como la amígdala y la sustancia negra, pueden facilitar procesos atencionales endógenos que, a su vez, dependen de la activación de regiones frontoparietales para dirigir esta atención hacia los estímulos relevantes en un momento motivacional concreto. Esta red que involucra y armoniza circuitos sensoriales, atencionales y emocionales facilitan la detección rápida de la información emocionalmente significativa. La influencia de la emoción en los procesos cognitivos queda patente en la rapidez con que influyen en la memoria de trabajo, interrumpen o favorecen el control cognitivo y promueven pensamientos (Mohanty y Sussman, 2013).

Como ya se ha señalado, la manera en que la atención puede regular la emoción pone de manifiesto que esta influencia es bidireccional. Es ya sabido que una forma muy eficaz de reducir un determinado estado emocional es centrar la atención en otros estímulos distractores. Aue y cols. (2013) utilizando técnicas para detectar los movimientos oculares y resonancia magnética funcional para explorar la evitación visual de arañas en personas fóbicas, demostraron que un incremento en la activación de la amígdala y en el núcleo estriado dorsal predecía el aumento de la evitación visual en personas que presentaban esta patología. Medidas periféricas sobre la activación autonómica también mostraron un patrón parecido, sugiriendo que esta fobia redirige internamente la atención con el fin de regular el estado emocional. Lo que ejemplifica cómo las regiones emocionales se influyen mutuamente en una compleja red de conexiones que contribuye a la conducta adaptada y que cuando alguna de ellas se encuentra dañada probablemente derive en procesos inadaptados o patológicos.

La capacidad autorreguladora de los estados emocionales posibilita que las personas no se encuentren a merced de los estímulos externos y/o internos de un modo mecánico. Las personas pueden autorregular sus emociones utilizando diferentes estrategias de control voluntario (Okon-Singer y cols., 2015a). Por ejemplo, la utilización de estrategias de regulación del estado emocional pone en marcha procesos de autorregulación consciente que regulan la activación emocional. Estos datos conducen a Okon-Singer y cols. (2015b) a sugerir que la división tradicional entre «un cerebro emocional» y un «cerebro cognitivo» necesita ser reformulada.

En esta misma línea y como ya se ha señalado en este capítulo Broche-Pérez y cols. (2016) concluyen que

la evidencia que existe hasta el momento confirma la importancia tanto de estructuras corticales y subcorticales en la toma de decisiones. El daño en cualquier región de esta red dificultaría la toma óptima de decisiones, dificultando la adaptación del organismo a su contexto cotidiano e impidiendo un funcionamiento adaptado. Una vez más, y con nuevos datos, puede de-

ducirse que el factor emocional, ya sea de forma consciente o inconsciente, constituye un elemento esencial e imprescindible, en el proceso de toma de decisiones y, en esta línea, investigaciones recientes están poniendo de manifiesto la importancia de la CPF en este proceso (Walton y cols., 2015; Broche-Pérez y cols., 2016; Damasio, 2000).

RESUMEN INTERMEDIO

En este apartado se han descrito los datos principales que han permitido definir con más precisión las funciones de la corteza prefrontal y su relación con el procesamiento emocional.

Las principales estructuras prefrontales implicadas en el procesamiento emocional son la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm), la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl) y la corteza cingulada anterior (CCA).

La CPFvm por sus conexiones con la corteza frontal y otras estructuras corticales y subcorticales, recibe la información necesaria para la planificación conductual y el procesamiento sensorial del entorno, lo que le permite actuar sobre el desarrollo de determinadas conductas y respuestas fisiológicas. Mientras que la CPFdl desempeña un papel crítico en el mantenimiento y la manipulación activa de la información y parece formar parte del sistema neural encargado de integrar la información emocional generada por el conocimiento del contexto, necesario en la selección de una respuesta en los juicios morales.

La CCA constituye el lugar de confluencia de los procesos atencionales y mnésicos y de los sistemas neurales implicados en las emociones, está implicada en diferentes funciones cognitivas como la evaluación y la implementación de estrategias, la memoria de trabajo y la verificación de la información recuperada desde la memoria a largo plazo. En este sentido las conexiones recíprocas con los lóbulos frontales relacionan este sistema con la toma de decisiones, por lo que se cree que constituye un área de nexo anatómico entre los procesos funcionales de la toma de decisiones, las emociones y la memoria. La ínsula se ha considerado una estructura implicada en diversos estados emocionales de carácter tanto positivo como negativo. Una de las maneras en las que participa la ínsula en los procesos emocionales es mediante la interocepción y percepción de los estados emocionales.

Con respecto a la participación de la amígdala en el condicionamiento del miedo y en la detección de estímulos amenazantes, se ha demostrado tanto en humanos como en animales de experimentación. En esta línea son fundamentales los trabajos de LeDoux sobre el *miedo condicionado*. Este autor propuso un sistema de memoria independiente de los sistemas cognitivos y del hipocampo al producirse el aprendizaje de una respuesta emocional condicionada dependiente de la amígdala, y llegó a la conclusión de que la estructura central para el desarrollo del miedo condicionado es justamente esta estructura, la amígdala, ya que almacena la información sobre los estímulos que son peligrosos. Según este autor, esta memoria de la amígdala recoge tanto la historia filogenética de la especie como la historia ontogenética, conformada por las experiencias vitales de cada individuo.

Sin embargo, LeDoux ha observado que en las personas que no tienen ningún daño cerebral en la amígdala también se incrementaban las respuestas corporales de miedo, incluso si no son conscientes de la presencia del estímulo amenazante, y por tanto sin experimentar conscientemente el sentimiento de «miedo». Este hecho sugiere que la activación de la amígdala no implica la experiencia del sentimiento de «miedo». Si bien es necesaria para detectar y responder a los estímulos amenazantes, no lo es para «sentir miedo». LeDoux sugiere la aparición del sentimiento de miedo, depende de los procesos, atencionales, perceptivos, memorísticos y activadores de las respuestas físicas.

LeDoux también describió las vías a través de las cuales la información sensorial que advierte de un peligro inminente, llegan hasta la amígdala. Sus trabajos le han permitido describir un doble circuito de procesamiento lo que apoya su hipótesis de que el procesamiento emocional está puesto al servicio de la supervivencia. El procesamiento «rápido» de los estímulos es básicamente inconsciente; el «lento» posibilita la integración entre la reacción emocional, el aprendizaje, las experiencias previas y la adecuación de las reacciones a las circunstancias en las que se produce el disparo emocional.

Según la hipótesis del marcador somático, propuesta por Damasio y sus colaboradores, los sentimientos son experiencias mentales de los estados corporales. Según esta teoría, los sentimientos serían, en primera instancia, un fenómeno corporal. La hipótesis del marcador somático no se refiere sólo a los estados corporales que se producen en el momento de la experiencia, sino que tiene en cuenta las experiencias previas de las personas que han quedado grabadas en la memoria en forma de sensaciones agradables o desagradables.

La capacidad autorreguladora de los estados emocionales posibilita que las personas no se encuentren a merced de los estímulos externos y/o internos de un modo mecánico. Las personas pueden autorregular sus emociones utilizando diferentes estrategias de autocontrol.

4. PSICOBIOLOGÍA DE LA EXPRESIÓN EMOCIONAL

4.1. ¿Se puede controlar la expresión emocional?

Aunque las expresiones de las emociones son automáticas e involuntarias, pueden modificarse en función de la educación, de la voluntad, de las normas sociales y del contexto en el que se producen.

No obstante, y como ya se ha visto en el apartado 2 de este capítulo, Ekman y Davidson (1993) propusieron que es difícil fingir una emoción y confirmaron esta idea basándose en los estudios preliminares de un neurólogo del siglo XIX, Duchenne, que demostraban que las sonrisas de felicidad auténtica podían diferenciarse de las sonrisas fingidas. También parece que en la expresión voluntaria o involuntaria de las emociones están implicadas estructuras diferentes. Dos trastornos neurológicos que producen síntomas complementarios permiten deducir estas conclusiones.

Por un lado, la *parálisis facial intencional*, que consiste en la dificultad para mover de forma voluntaria los músculos faciales, es producida por una lesión en la corteza motora primaria, en la zona en la que está representada la cara (ver figura 26) o en las conexiones de esta zona con el núcleo motor del nervio facial, que controla los músculos responsables de la expresión facial. Los pacientes que tienen esta lesión no pueden simular una expresión facial, pero los músculos de su

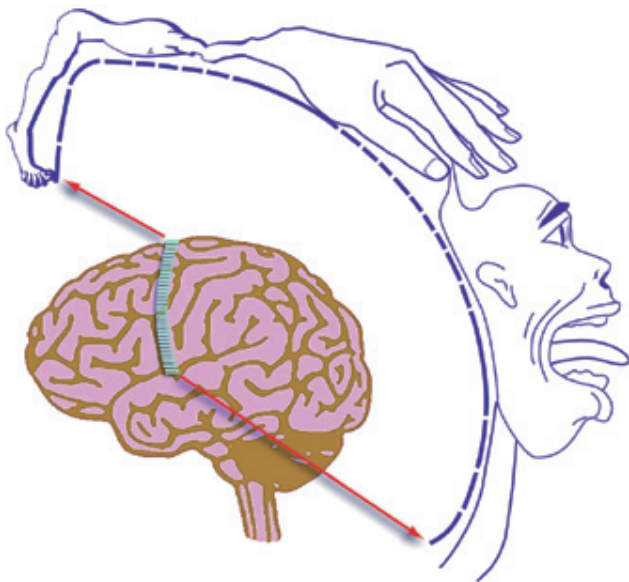


Figura 26. Representación de la corteza motora primaria en la que puede observarse que tanto la cara como las manos ocupan una gran parte de la misma.

rostro sí pueden moverse y expresar emociones si éstas son genuinas.

Por otro lado, la *parálisis facial emocional*, que consiste en la ausencia de movimientos en los músculos faciales cuando la persona está sintiendo una emoción genuina sin que presenten ninguna dificultad para mover voluntariamente los músculos de la cara. Se puede producir por lesiones de diferentes estructuras cerebrales; de la corteza de la ínsula; de la sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal o de regiones del tálamo. Lo que tienen en común estas estructuras es que conectan con el sistema responsable de los movimientos voluntarios de los músculos faciales localizados en el bulbo raquídeo o en la región caudal de la protuberancia.

Estos dos trastornos neurológicos muestran que los mecanismos que controlan la expresión voluntaria y la expresión involuntaria de los músculos faciales son diferentes.

4.2. Lateralización de la expresión emocional

Como ocurre en muchas funciones cerebrales, también parece haber una asimetría lateral en el procesamiento de las emociones. Sackheim y Gur (1978) realizaron un experimento en el que prepararon imágenes de rostros que expresaban diferentes emociones, para ello realizaron una composición en la que unieron los dos lados izquierdos o derechos de la cara produciendo caras híbridas o quiméricas. Encontraron que las mitades compuestas por los lados izquierdos eran más expresivas que las compuestas por los lados derechos, y como el control motor de los músculos de la cara es contralateral, dedujeron que el hemisferio derecho es más expresivo que el izquierdo.

Actualmente hay dos teorías sobre la dominancia cerebral en la expresión emocional: la «hipótesis del hemisferio derecho» indica que este hemisferio es superior al izquierdo en el análisis de todas las emociones y la «hipótesis de la valencia» que señala que en función de la valencia de la emoción, esto es, si es una emoción positiva o negativa, parece dominar un hemisferio diferente. Así, el hemisferio derecho parece estar especializado en el procesamiento de las emociones negativas y el izquierdo en el procesamiento de las positivas.

Ambas hipótesis fueron completadas con la «hipótesis de la valencia modificada» (Davidson, 1984; Borod y cols., 1998) que expresa que la corteza prefrontal presentaría una especialización en función de la valencia, así la corteza prefrontal izquierda estaría

especializada en el procesamiento de las emociones con valencia positiva, y la corteza prefrontal derecha, en el procesamiento de las emociones con valencia negativa como la ira, el miedo... Sin embargo, las estructuras posteriores a la corteza prefrontal, es decir, el resto de estructuras corticales y subcorticales implicadas en el procesamiento de las emociones, presentarían superioridad del hemisferio derecho para el procesamiento de las mismas (Davidson, 1984; Borod y cols., 1998; Killgore y Yurgelun-Tood, 2007).

Thomas y cols. (2014) y Prete, y cols (2015a y b) apoyan la validez de la coexistencia de las dos alternativas presentadas, es decir, que los dos hemisferios cerebrales participan en el procesamiento de las emociones. En esta misma línea, Najt y cols., 2013 propusieron que la superioridad del hemisferio derecho para las emociones negativas sólo se produce en algunas de ellas, así en el miedo, ansiedad y tristeza existiría superioridad de- recha, pero no en el desagrado o repugnancia.

4.3. ¿La expresión emocional está culturalmente determinada?

Antes de los trabajos de Ekman, se pensaba que las expresiones faciales y las emociones estaban culturalmente determinadas, de hecho, la comunidad científica, muy influenciada por el punto de vista de Margaret Mead que creía que la expresión emocional era producto exclusivo de la cultura.

Ekman se dispuso a comprobar esta hipótesis de Mead, en un principio buscando datos que la avalaran y viajó a Papúa Nueva Guinea con el fin de estudiar las expresiones faciales de los miembros de la tribu Fore, una tribu apartada de la civilización. Allí comprobó con sorpresa que los miembros de la citada tribu podían identificar las emociones en las expresiones faciales al mirar fotos de personas de otras culturas, a pesar de que la tribu no había sido expuesta a otras influencias culturales. Estos datos le llevaron a concluir que existían al menos ciertas expresiones faciales cuya expresión y reconocimiento eran independientes de la cultura, y por eso las llamó universales.

En 1972, Ekman publicó su trabajo de campo en el que concluyó que había seis expresiones faciales universales, a las que denominó básicas por esta razón. La primera lista de emociones básicas que elaboró Ekman englobaba: felicidad, ira, miedo, tristeza, repugnancia y sorpresa. Como ya se ha señalado, antes de que publicara sus conclusiones, en la década de 1970, se creía

que las expresiones faciales y sus significados eran específicas de cada cultura.

En la década de 1990 amplió esta lista incluyendo un rango más extenso de emociones (Ekman, 1999), pero estas ya se producen por la combinación de varias emociones y no cumplen tan estrictamente el requisito para ser básicas y universales.

CUADRO 8. Breve presentación de la trayectoria investigadora de Ekman.

Paul Ekman, es profesor emérito de psicología en la Universidad de California (UCSF), fue pionero en la investigación de la conducta no verbal y de las expresiones faciales, temas sobre los que ha escrito más de 100 publicaciones. Junto con Friesen, Haggard and Isaacs participó en el descubrimiento de las microexpresiones faciales de las emociones. Ha sido reconocido como uno de los psicólogos más relevantes del siglo XX.



Ekman se especializó en el análisis de la expresión de las emociones para lo cual estudió muy pormenorizadamente las microexpresiones faciales. Su trabajo ha llegado a ser tan relevante que llegó a colaborar con los servicios de seguridad nacional en los EEUU y con terapeutas para ayudarles a comprender el lenguaje no verbal de sus pacientes. Las microexpresiones son movimientos involuntarios de los músculos de la cara, se llaman de este modo, no porque sean expresiones muy sutiles o pequeñas, sino por su cortísima duración. Se producen en momentos especialmente significativos para la persona, normalmente relacionados con una situación que pueda provocar ansiedad, y no pueden ser «falsificadas», ya que, en la mayoría de los casos, movilizan los músculos faciales de manera automática e involuntaria y su duración es de entre 1/25 a 1/15 milésimas de segundo.

Si bien los trabajos realizados por Ekman durante más de 40 años muestran que hay un patrón común, universal e innato con respecto a la expresión facial de las emociones (Ekman, 2014), en los últimos años está trabajando sobre la idea de que también se puede aprender a comprender las emociones de los demás entrenando esta capacidad con el objeto de desarrollar las capacidades de comprensión y de empatía de los seres humanos (Ekman, 2014). El descubrimiento de estas capacidades es realmente importante en muchos ámbitos de la vida, sobre todo en el desarrollo de la empatía y en la mejora de las relaciones humanas, y se relaciona con el tercer componente de la emoción que se explicaba en el primer apartado de este capítulo.

Sus últimos trabajos están demostrando que es posible el aprendizaje en la expresión, inhibición y percepción de las emociones. Ekman postula que puede existir un mundo mejor si todo el mundo desarrolla en sí mismo la *Compasión Global* hacia todos los seres humanos. Una de las propuestas fundamentales de sus últimos trabajos es que las emociones, que deben y pueden ser comprendidas psicológica y evolutivamente y explicadas desde la teoría evolucionista, no son inmutables (Ekman, 2014).

RESUMEN INTERMEDIO

Los síntomas que presentan las personas con *parálisis facial emocional* y con *parálisis facial intencional* ponen de manifiesto que en la expresión voluntaria e involuntaria de las emociones están implicadas estructuras diferentes.

Parece haber una asimetría lateral en el procesamiento de las emociones siendo el hemisferio derecho más expresivo que el izquierdo. Sin embargo, actualmente existen dos teorías sobre la dominancia cerebral en la expresión emocional: la «hipótesis del hemisferio derecho» que indica que este hemisferio es superior al izquierdo en el análisis de las emociones; y la «hipótesis de la valencia» que señala la especialización depende de la valencia de la emoción. Así, el hemisferio derecho parece estar especializado en el procesamiento de las emociones negativas y el izquierdo en el de las positivas. Aunque las expresiones de las emociones son automáticas e involuntarias, pueden modificarse en función de la educación, de la voluntad y de las normas sociales del contexto en el que se producen. No obstante, es difícil fingir una emoción que no se siente como ponen de manifiesto los estudios de Duchenne, al demostrar que las sonrisas de felicidad auténtica podían diferenciarse de las sonrisas fingidas.

Según los estudios de Ekman parece que existen al menos ciertas expresiones faciales cuya expresión y reconocimiento son independientes de la cultura, y por eso las llamó universales. Las expresiones faciales universales, son seis: felicidad, ira, miedo, tristeza, repugnancia y sorpresa. Antes de que publicara sus conclusiones en la década de 1970, se creía que las expresiones faciales y sus significados eran específicos de cada cultura. Sin embargo, los últimos trabajos de Ekman muestran que es posible el aprendizaje en la expresión, inhibición y percepción de las emociones. Las microexpresiones son movimientos involuntarios de los músculos de la cara que se producen en momentos especialmente significativos para la persona, normalmente relacionados con una situación que pueda provocarnos ansiedad.

5. PSICOBIOLOGÍA DE LAS EMOCIONES MÁS DIRECTAMENTE IMPLICADAS EN LA SUPERVIVENCIA DEL INDIVIDUO Y DE LA ESPECIE

Una de las líneas de trabajo en las que se está investigando actualmente intenta conocer si existe una especificidad de activación fisiológica y anatómica para cada emoción. Esta línea de investigación, que en sus comienzos generó polémica, fue iniciada por James y Lange (1884), que abogaban por la especificidad del patrón de activación autonómica de cada emoción, y por Cannon y Bard (1915), que defendían la existencia de una activación general inespecífica para todas las emociones. Actualmente, las técnicas de neuroimagen han permitido, como ya se ha señalado un gran avance en esta línea.

En este apartado van a estudiarse las bases neurales de las emociones que están más relacionadas con la supervivencia de la especie y del individuo: el miedo, que posibilita la evitación de situaciones peligrosas para la integridad física y psicológica del individuo; el enfado, que facilita la defensa individual y colectiva cuando el bienestar o incluso la supervivencia pueden llegar a estar en peligro; el asco, que permite reconocer y apartarse de los alimentos y situaciones que pueden enfermar al individuo; y el amor, la empatía y la alegría, que posibilitan la unión y el cuidado mutuos entre todos los miembros de la especie.

Algunos autores dividen a las emociones en positivas o negativas dependiendo del significado que se les otorga en función del mayor o menor bienestar con el

que se las asocia. Sin embargo, en este apartado se va a considerar que todas las emociones son igualmente *positivas*, en el sentido en el que son igualmente informativas acerca de las necesidades del que las experimenta y, por tanto, igualmente necesarias y adaptativas. Se considera, por tanto, que lo adecuado o no adecuado, lo ético o no ético, es el manejo que se hace de las emociones y de las actuaciones a las que dan lugar. Estar enfadado, reconocerlo, sentirlo, y validarlo internamente no es lo mismo que agredir a la persona que causó el enfado. Sin embargo, esta emoción informa de lo que agrede y de lo que se necesita; y esta información puede ser utilizada para favorecer la supervivencia física y psicológica del individuo. Lo más importante, es poder acceder conscientemente a la emoción, comprender su significado psicológico en los contextos social e intrapersonal en el que se producen y actuar de forma consciente, integrada y adaptada a la situación y al código de valores de cada persona. Este modo de concebir las emociones, que ya se describió al comienzo de este capítulo, ahonda en el valor comunicativo de las mismas, tanto desde el punto de vista interpersonal como intrapersonal.

El estudio neurobiológico de las emociones con valencia positiva es relativamente reciente y se encuentra en plena expansión. Burgdorf y Panksepp (2006) consideran que las emociones positivas están relacionadas fundamentalmente con señales corporales que indican que el organismo está recuperando la homeostasis y con la facilitación de la aparición de sensaciones agradables necesarias también para la supervivencia, como se verá en los apartados correspondientes al amor y la empatía.

5.1. Miedo

Levy (2001) describe el miedo como una señal que indica una desproporción entre la amenaza percibida y los recursos con los que se cuenta para resolverla. Greenberg y Paivio (2000) señalan la función del miedo en la supervivencia, ya que permite escapar del peligro o afrontarlo, si se percibe que se tienen suficientes recursos para ello.

Como toda emoción, el miedo lleva asociada una tendencia hacia la acción, tal y como describía Darwin, que controla el entorno para poder elaborar planes de afrontamiento, evitación o huida y, para ello, se produce la activación del sistema nervioso periférico con el fin de facilitar las acciones preparatorias para afrontar

la situación. Se produce un aumento de los niveles de adrenalina, la focalización de la atención producida por un aumento de la capacidad visual, un aumento del latido cardíaco, el incremento en la respiración que permite inspirar una mayor cantidad de oxígeno, la evacuación de la vejiga y el intestino para que el organismo pueda poner todos sus recursos en el afrontamiento de la situación de peligro y la elevación del umbral del dolor para que no éste no paralice la acción. Se liberan hormonas del estrés y, al mismo tiempo, el miedo se refleja en las expresiones emocionales (para revisión, Rodrigues, LeDoux y Sapolsky, 2009). Todos estos cambios posibilitan un estado de alerta generalizado y preparan al organismo para la lucha o la huida de la situación amenazante.

La relevancia que tiene un adecuado aprendizaje de las situaciones peligrosas es tan importante para la supervivencia que incluso con una sola exposición a las mismas el sujeto es capaz de aprender a reaccionar ante ellas. Esta rapidez en el aprendizaje fue puesta de manifiesto por los estudios de LeDoux (1999). En un experimento, este autor emparejó un sonido con una descarga eléctrica en las patas de los animales experimentales, provocando un aprendizaje de miedo al sonido en tan solo un ensayo. En este aprendizaje intervienen diferentes estructuras: el tálamo, como núcleo de relevo donde llega la información sonora del sonido y desde dicho núcleo la información sigue dos vías (como ya se ha explicado): una rápida que va desde el tálamo a la amígdala y que permite reaccionar rápidamente al estímulo que produce miedo, y otra más lenta que va desde el tálamo a la corteza de asociación correspondiente. Aunque esta vía es más lenta, tiene la ventaja de ser más precisa, como ya se ha explicado en los apartados 3.3 y 3.4.

El estudio de las bases neurobiológicas del miedo se ha centrado fundamentalmente en la amígdala ya que las personas que tienen alguna lesión en esta estructura o que padecen la enfermedad de Urbach-Wiethe, que produce una calcificación de esta estructura, no sienten miedo (Ávila y Fullana, 2016).

Estudios recientes realizados también con sujetos experimentales humanos han mostrado que otras estructuras contribuyen de forma muy relevante a esta emoción. Ávila y Fullana (2016) han realizado un meta-análisis de 27 estudios en los que se realizaron pruebas de RMF a un total de 677 personas. Los resultados de estos trabajos pusieron de manifiesto que en los mecanismos neurales que intervienen en el aprendizaje del

miedo intervienen la ínsula bilateral, la CCAAd (Corteza Cingulada Anterior Dorsal) y la CPdl (Corteza Prefrontal Dorsolateral).

Según las conclusiones de estos autores, cada una de estas estructuras cumple una función relevante. La ínsula integra la información cognitiva, las sensaciones fisiológicas y las predicciones sobre lo que podría ocurrir, así como la información de los órganos de los sentidos y las emociones que provienen de la amígdala.

La CCAAd resulta fundamental en el aprendizaje del miedo y en la conducta de evitación, y en la experiencia subjetiva de ansiedad. Como ya se ha visto en otros apartados de este capítulo, las regiones prefrontales tienen una función de integración y de autorregulación de las informaciones emocionales, racionales y de los recuerdos, por lo que resulta congruente que tenga también, en el caso del miedo, una función relevante a la hora de determinar la gravedad de los estímulos y dirigir las respuestas. De hecho, Ávila y Fullana (2016) concluyen de su estudio meta-análisis que cuanto más se activa esa área, mayor es la atención que se dedica al estímulo.

Por último, concluyen que la CPFdl participa en la regulación emocional del miedo dando una respuesta a las primeras informaciones procesadas en la ínsula.

5.2. Enfado

Para Levy (2001), el enfado es la reacción emocional ante una frustración. Esta emoción parece tener una de sus raíces en una tendencia biológica que conlleva y facilita la defensa ante el ataque o las intrusiones de extraños (Greenberg y Paivio, 2000).

En cualquiera de las situaciones mencionadas, la defensa frente a un ataque o la protección frente a una amenaza, existe un factor común, la frustración, que varía en intensidad en función de los motivos que han desencadenado el enfado. Levy (2001) describe muy claramente el proceso. Cuando alguien desea algo con mucha intensidad, pone mucho esfuerzo para conseguirlo y si se encuentra con un obstáculo, se produce una sobrecarga energética psicológica y física a la que se denomina enfado, con el objeto resolver la situación. El problema con esta emoción surge cuando esta sobreactivación se descontrola y la respuesta de la persona y los mecanismos psicobiológicos que se desencadenan, no facilitan, e incluso impiden, la autorregulación de la respuesta adecuada y de los comportamientos subsiguientes.

La tendencia hacia la acción asociada con el enfado conlleva alteraciones en la respiración, cambios vasculares, alteraciones en el tono de voz y cambios musculares y faciales que preparan a la persona para defenderse del objeto de ataque. Es importante tener en cuenta que, aunque todos estos cambios fisiológicos preparan para la acción, no producen en sí mismos de forma irrevocable la acción, ya que la respuesta es consecuencia de una compleja interacción entre estos procesos fisiológicos y los procesos cognitivos que también pueden ponerse en funcionamiento.

Los estudios de lesión y de neuroimagen funcional y estructural han mostrado que las estructuras implicadas en las conductas agresivas e impulsivas están reguladas fundamentalmente por regiones frontales y límbicas, en concreto, por la corteza orbitofrontal, la CPFvm, la amígdala y el hipocampo.

Coccaro y cols. (2016) analizaron con la técnica de resonancia magnética de alta resolución los cerebros de 168 sujetos que se distribuían de la siguiente manera: 57 tenían un desorden psiquiátrico que se mostraba con la aparición de episodios explosivos intermitentes, 53 eran controles sanos y el resto eran personas con trastornos psiquiátricos diferentes al que presentaban los sujetos del primer grupo. Los resultados mostraron que los sujetos que padecían un desorden de episodios explosivos intermitentes tenían, a su vez, una cantidad menor de materia gris en estructuras fronto-límbicas como la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior y en estructuras subcorticales relacionadas con el procesamiento emocional, tales como la amígdala, la ínsula y el *uncus* (extremo del giro parahipocampal). Es más, la cantidad de materia gris en estas estructuras correlacionaba de forma inversa con los niveles de agresión; es decir, en regiones asociadas al control de los impulsos y de la agresividad entre las que también se encuentran las regiones frontolímbicas (Lyoo y cols., 1998; Soloff y cols., 2008; van Elst y cols., 2001; Zetzsche y cols., 2007; Nunes y cols., 2009; Raine y cols., 2000; Tiihonen y cols., 2000; Coccaro y cols., 2011; Bushak, 2016).

Como estas regiones se asocian al control de los impulsos y la agresividad, una menor cantidad de materia gris es señal de que puede haber un número más reducido de neuronas en ellas y, por lo tanto, una falta de capacidad inhibitoria de estos comportamientos.

La causa de este menor volumen de materia gris aún no se conoce con exactitud, aunque es probable que factores tanto constitucionales como ambientales

contribuyan a ello. Un entorno social y educativo que no enseñe a la persona la autorregulación por parte de los sistemas frontales de los impulsos puede fomentar una disminución de sinapsis inhibitoras de los mismos (siguiendo el principio de Hebb) y, en último término, una disminución morfológica en estas estructuras. Los hábitos educativos inadecuados, los traumas, el estrés crónico pueden afectar al desarrollo normal de estas interconexiones y hacer que las personas que los sufren sean más propensas a sufrir problemas de agresividad.

5.3. Asco

El asco se dirige normalmente a un objeto que se ve como ofensivo o dañino (Greenberg y Paivio, 2000), que se asocia con tendencias de acción encaminadas a expulsar lo que daña, como, por ejemplo, arcadas, vómitos... en el caso de alimentos perjudiciales. Pero también el asco «se siente en relación con cualquier cosa que se perciba como ofensiva o sucia, incluyendo pensamientos, valores y personas» (Greenberg y Paivio, 2000), y sirve a la misma función adaptativa que el enfado, que es eliminar del entorno inmediato aquello que daña, tanto física como psicológicamente.

El asco y la repugnancia a alimentos o situaciones dañinas para la persona han permitido la supervivencia de la especie gracias a la presencia de un mecanismo que ayuda a alejar a las personas casi de modo inconsciente de estos estímulos, informando así a las personas de aquello que les daña. Los estímulos que provocan asco se acompañan normalmente de náuseas, alteraciones en la frecuencia cardíaca (Vrana, 1993; Levenson y cols., 1992) y un incremento en la conductancia de la piel (Levenson y cols., 1992), indicadores de que también se activa la respuesta de estrés frente a estos estímulos.

Con respecto a las estructuras implicadas, algunos autores han podido comprobar que las lesiones en la corteza de la ínsula y en los núcleos basales interfieren con la capacidad de las personas para reconocer las expresiones faciales de asco (Sprengelmeyer y cols., 1997; Calder y cols., 2000). En un estudio llevado a cabo por Thielscher y Pessoa (2007) en el que se pidió a un grupo de sujetos que presionaran una palanca si reconocían en otra persona la expresión de desagrado o asco, encontraron que cuando éstos reconocían esta expresión se activaba en ellos la corteza de la ínsula y parte de los ganglios basales. Del mismo modo, la percepción de un olor desagradable también activa la corteza de la ínsula (Wicker y cols., 2003), la corteza

prefrontal y la amígdala (Davidson, 2002) y el aumento en la activación de la corteza frontal y temporal anterior derecha (Lane y cols., 1997).

5.4. Amor

El amor y el afecto son fundamentales para la supervivencia física y psicológica humana, de lo que puede deducirse que el amor en sus orígenes filogenéticos ha sido uno de los recursos fundamentales de la especie para sobrevivir ya que promueve tanto la cohesión grupal como el cuidado de los congéneres.

Sin embargo, la primera dificultad que surge al investigar y estudiar las bases neurobiológicas del amor es la definición de este concepto, ya que puede ser entendido como atracción sexual, como amor romántico, como apego/cuidado a la progenie, como cuidado de los demás miembros del clan familiar, como sentimiento hacia todos los miembros de la especie, como sentimiento de conexión universal o como amor místico.

No obstante, y aunque existen muchos tipos de amor, en general, esta emoción activa una respuesta de relajación, incrementa el apoyo social y, por tanto, la sensación de bienestar que protege y lleva a proteger a otros miembros de la especie (Greenberg y Paivio, 2000). Por ello, esta emoción informa al ser humano de la interdependencia de las necesidades humanas y es probablemente es uno de los principales cimientos de la construcción social.

Según Fisher (2004), la humanidad ha desarrollado tres sistemas cerebrales diferentes, aunque interrelacionados, con el fin de promover el apareamiento y la reproducción: el impulso sexual, el amor romántico y el apego que conlleva el cuidado de las crías y la afiliación con un compañero sentimental.

Zeki (2007) ha estudiado las estructuras implicadas en el amor romántico y en el amor hacia el cuidado de las crías, partiendo también del presupuesto de que estos dos tipos de amor están íntimamente implicados en la supervivencia de la especie y que presentan un alto grado de satisfacción o recompensa.

Descubrió, utilizando RMF, que cada uno de ellos activan regiones específicas, tanto corticales como subcorticales, y que algunas de estas estructuras están integradas en los sistemas de refuerzo del cerebro, coincidiendo también con áreas que expresan altos niveles de receptores de oxitocina y vasopresina. También encontró que ambas emociones desactivaban regiones asociadas con emociones con valencia negativa y de juicio social.

Encontró que el amor romántico está asociado a una activación en el núcleo caudado y el área tegmental ventral, de la ínsula medial, del núcleo cingulado anterior y del hipocampo. Además, de un incremento en los niveles de dopamina y noradrenalina.

En el apego, encontró un aumento de actividad en la corteza insular medial, el cíngulo anterior, el hipocampo, el núcleo estriado y el núcleo acumbens. Así como un aumento de los niveles de oxitocina y vasopresina (Fisher, 2004).

Como ya se ha señalado, el amor maternal y el romántico comparten dos propósitos comunes: por un lado, el mantenimiento de la especie y, por otro, un propósito funcional, ya que este mantenimiento requiere crear lazos de unión duraderos. Por lo que no es extraño que compartan áreas cerebrales, aunque no idénticas, porque también cumplen funciones diferentes.

Según esta autora, el impulso sexual está asociado con una activación del hipotálamo y de la CCA y otras regiones subcorticales, al tiempo que produce una desactivación de la corteza frontal. Aunque este apartado se trata en toda su extensión en el capítulo dedicado a las *Conductas Reproductoras* de este texto.

5.5. Empatía

Decety (2011), uno de los investigadores pioneros en el estudio de la empatía, la define como la capacidad natural de compartir, comprender, y responder con cuidado a los estados afectivos de otros, y señala que tiene una función fundamental en la mayoría de las interacciones, desde el nacimiento hasta el final de la vida. Erskine, Moursund y Trautmann (2012) sostienen la idea de que el contacto humano constituye la piedra angular de todas las relaciones y que la empatía es una de las formas más eficaces para establecer y mantener este contacto y señalan que el malestar psíquico surge en gran medida del fracaso relacional, es decir, que es resultado de un modo reiterado en el que las relaciones personales significativas no satisfacen las necesidades básicas de comunicación e intimidad. El valor adaptativo de la misma es pues el mantenimiento de la salud física y psicológica que permite el ser capaz de establecer y mantener el contacto para poder convivir y participar en relaciones que mejoren el bienestar y la supervivencia.

La tendencia de acción asociada a esta emoción es, por tanto, el movimiento hacia el contacto humano, que puede observarse en los bebés desde los primeros instantes de su vida extrauterina. El contacto con los

demás constituye una experiencia gratificante y necesaria, ya que sin él los bebés no podrían desarrollarse. Es importante tener en cuenta que para que pueda establecerse este contacto es necesario poder sentir empatía hacia los demás y que los demás también la sientan hacia nosotros. Esta necesidad, ayuda a comprender, como en el caso de las otras emociones que fomentan la unión y la cohesión social, la necesidad humana de la relación personal para su desarrollo, como ya se ha señalado, en todos los niveles de su vida.

Rizzolatti y Sinigaglia (2006) han descubierto la posible base cerebral de la capacidad humana de la empatía y de la sintonía emocional ya que ha podido comprobar que en nuestro cerebro se activan las mismas neuronas tanto al sentir nosotros mismos una determinada emoción como al percibir que otra persona la siente. Rizzolatti denominó a estas neuronas las *neuronas especulares*. Y, según este autor, parece que estas neuronas permiten la compenetración con los congéneres. Parece que los circuitos neuronales simulan subliminalmente las acciones completas que observamos y este reflejo permite la identificación con los otros, ya que parece que tanto el *actor* como el *observador* se hallan en estados neuronales muy semejantes. Según estos autores, «esto demuestra cuán arraigado y profundo es eso que nos une a los demás y cuán raro resulta concebir un yo sin un nosotros» (Rizzolatti y Sinigaglia, 2006, p. 14).

Rizzolatti y Sinigaglia proponen que la ínsula sería el centro de este mecanismo espejo porque es la región cortical en la que están representados los estados internos del cuerpo y constituye un centro de integración visceromotora cuya activación provoca la transformación de los *inputs* sensoriales en reacciones viscerales. Sin la participación de la ínsula se podría comprender *racionalmente* la emoción pero no sentirla.

De este modo, las percepciones de los actos y reacciones emotivas de los demás parecen ir emparejadas con un mecanismo espejo que permite al cerebro reconocer inmediatamente todo lo que vemos, sentimos o imaginamos que hacen los demás, pues pone en marcha las mismas estructuras neurales (motoras o visceromotoras, respectivamente) responsables de nuestras acciones y emociones.

Hein y cols. (2016) han mostrado recientemente que la empatía aumenta el comportamiento altruista en personas egoístas. Realizaron un estudio en el que los participantes, colocados en un escáner de RMF, tenían que tomar decisiones altruistas, o sea impulsados por el deseo de ayudar a una persona con la que uno se siente empatía, o

por un motivo de reciprocidad, o sea, el deseo de corresponder a la bondad anterior de un individuo al que tenían que ayudar. En cuanto a las regiones cerebrales implicadas descubrieron que los actos altruistas motivados por una reacción empática mostraban una ligera inhibición en la conexión que une la ínsula anterior y el núcleo estriado ventral del cerebro, mientras que los actos motivados por reciprocidad activaban la conexión entre estas regiones. Es más, las personas calificadas como más egoístas mostraban una conexión baja o nula entre la corteza del cíngulo anterior y la ínsula anterior, mientras que aquellos sujetos los calificados como prosociales mostraban una mayor activación en la conexión entre estas áreas.

5.6. Alegría

La felicidad y la alegría están asociadas a reír y sonreír (Greenberg y Paivio, 2000) y las conductas asociadas más habituales son la disponibilidad para el contacto con los demás, el aumento de la vinculación afectiva y el entusiasmo en lo que se emprende.

La alegría, al intensificar el vínculo entre las personas constituye una de las motivaciones más poderosas para el mantenimiento de las relaciones y de la supervivencia. Además, se encuentra fuertemente unida a la necesidad humana de expansión, de relación y de exploración de nuevas experiencias.

La alegría se acompaña de un aumento en los niveles de dopamina y una activación de los circuitos de recompensa. Subjetivamente se manifiesta con la sensación de ser capaz, la necesidad de expandirse, de conocer y de vincularse a otras personas. Por sí mismas, estas emociones actúan como fuente de motivación y de recompensa (Greenberg y Paivio, 2000).

Sato y cols. (2015) demostraron que las personas que se describían a sí mismas como felices tenían una mayor cantidad de materia gris en el precúneo. El precúneo (o precuña) es una parte del lóbulo parietal superior que está oculto en la fisura longitudinal medial entre los dos hemisferios cerebrales. También recibe el nombre de zona media de la corteza parietal superior (ver figura 27).

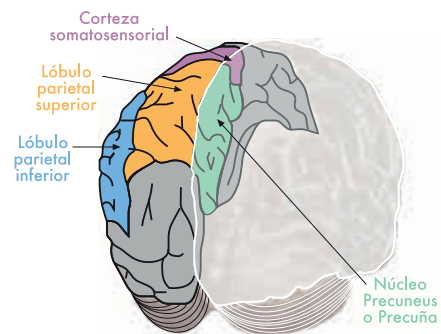


Figura 27. Precúneo o precuña.

Estos investigadores llegaron a esta conclusión utilizando la técnica de Resonancia Magnética con un grupo de voluntarios a los que antes se le había pasado un cuestionario en el que se les preguntaba por su nivel de felicidad subjetiva, la intensidad con la que sentían sus emociones y su nivel de satisfacción vital. Los datos revelaron que los sujetos que mostraban un mayor grado de felicidad también presentaban una mayor cantidad de materia gris en el precúneo. A la vez, estas personas sentían la tristeza con menos intensidad y reportaron que tenían una sensación subjetiva de que la vida tenía un sentido vital profundo para ellas.

RESUMEN INTERMEDIO

Desde el marco interpretativo que ofrece la teoría de la evolución, las emociones se desarrollaron para favorecer la supervivencia de la especie.

El miedo produce la activación del sistema nervioso periférico con el fin de facilitar las acciones preparatorias para afrontar la situación. El estudio de las bases neurobiológicas del miedo se ha centrado fundamentalmente en la amígdala, aunque los últimos datos apuntan a que la amígdala también interviene en otros procesos emocionales y que se activa ante la presentación de estímulos emocionalmente intensos, independientemente de su valencia positiva o negativa. Las regiones prefrontales tienen una función de integración y de autorregulación de las informaciones emocionales, racionales y de los recuerdos, y tienen también, en el caso del miedo, una función relevante a la hora de determinar la gravedad de los estímulos y dirigir las respuestas. La ínsula integra la información cognitiva, las sensaciones fisiológicas y las predicciones sobre lo que podría ocurrir, así como la información de los órganos de los sentidos y las emociones que provienen de la amígdala. La CCAd es fundamental en el aprendizaje del miedo, en la conducta de evitación, y en la experiencia subjetiva de ansiedad. Por último, la CPFdl participa en la regulación emocional del miedo dando una respuesta a las primeras informaciones procesadas en la ínsula.

El enfado, que es la reacción emocional ante una frustración, conlleva alteraciones en la respiración, cambios vasculares, alteraciones en el tono de voz y cambios musculares y faciales que preparan a la persona para defenderse del objeto de ataque. Los estudios de lesión y de neuroimagen funcional y estructural han mostrado que las estructuras implicadas en las conductas agresivas e impulsivas están reguladas fundamentalmente por regiones frontales y límbicas, en concreto, por la corteza orbitofrontal, la CPFvm, la amígdala y el hipocampo.

El asco se siente normalmente hacia un objeto que se ve como ofensivo o dañino, un mecanismo que ayuda a alejarse de estos estímulos, informando así a las personas de aquello que les daña. Los estímulos que provocan asco se acompañan normalmente de náuseas, alteraciones en la frecuencia cardíaca y un incremento en la conductancia de la piel, indicadores que también activan la respuesta de estrés frente a estos estímulos. Con respecto a las estructuras implicadas, se ha comprobado que las lesiones en la corteza de la ínsula y en los núcleos basales interfieren con la capacidad de las personas para reconocer las expresiones faciales de asco. La percepción de un olor desagradable también activa la corteza de la ínsula, la corteza prefrontal, la amígdala, la corteza frontal y temporal anterior derecha.

El amor y el afecto promueven tanto la cohesión grupal como el cuidado de los congéneres. Activa una respuesta de relajación, incrementa el apoyo social y una sensación de bienestar que protege y lleva a proteger a otros miembros de la especie. En el amor romántico se produce una activación en el núcleo caudado, el área tegmental ventral, la ínsula medial, el núcleo cingulado anterior y el hipocampo; además, de un incremento en los niveles de dopamina y noradrenalina. Y en el apego, se produce un aumento de actividad en la corteza insular medial, el cíngulo anterior, el hipocampo, el núcleo estriado y el núcleo acumbens; así como un aumento de los niveles de oxitocina y vasopresina.

La empatía, definida como la capacidad natural de comprender, y responder a los estados afectivos de otros, tiene una función fundamental en la mayoría de las interacciones, desde el nacimiento hasta el final de la vida. Rizzolatti ha propuesto que la base cerebral de la capacidad humana de la empatía y de la sintonía emocional está constituida por las *neuronas espejo o especulares* ya que ha mostrado que se activan en el cerebro las mismas neuronas tanto al sentir nosotros mismos una determinada emoción como al percibir que otra persona la siente. Las informaciones procedentes de las zonas visuales que describen las caras que expresan una emoción llegan directamente a la ínsula, estructura que sería el centro de este mecanismo espejo.

La felicidad y la alegría están asociadas a la disponibilidad para el contacto con los demás, el aumento de la vinculación afectiva y el entusiasmo en lo que se emprende. La alegría se acompaña de un aumento en los niveles de dopamina y una activación de los circuitos de recompensa. Según las investigaciones más recientes, los sujetos que muestran un mayor grado de felicidad también presentan una mayor cantidad de materia gris en el precúneo.

6. PROPUESTAS TEÓRICAS INTEGRADORAS ACTUALES

Según Kurt Lewin (1951), no hay nada más práctico que una buena teoría. Desde este presupuesto y con la intención de ofrecer modelos integradores y heurísticos que guíen futuras investigaciones, se presentan en este apartado las dos teorías integradoras sobre las emociones más recientes.

6.1. Una teoría neurofuncional e integradora de las emociones humanas

Recientemente Koelsch y cols., 2015 han propuesto una teoría neurofuncional e integradora de las emociones humanas a la que han denominado *Teoría del cuarteto de las emociones humanas* (*The quartet theory of human emotions*). Es una teoría que integra la psicología, la neurobiología, la sociología, la antropología y la psi-

colingüística con el objeto de avanzar en el conocimiento de las emociones humanas y sus correlatos neurales. Aunque se basa en datos experimentales ya comprobados, la teoría en sí aún no está comprobada experimentalmente; por lo que se presenta en este apartado con el objeto de que los alumnos conozcan los últimos planteamientos en este campo de investigación. Además, estos planteamientos tienen un alto valor heurístico e intelectual al proporcionar una visión integrada del procesamiento emocional.

Estos autores, proponen que hay cuatro tipos de emociones (las de activación ascendente, el miedo/placer, el apego y las relacionadas con los aspectos morales) que se originan en cuatro regiones neuroanatómicas diferentes (tronco cerebral, diencefalo, hipocampo y corteza orbitofrontal). Postulan que estos cuatro *sistemas afectivos* han surgido en momentos evolutivos diferentes y que cada uno de ellos es capaz de generar una clase específica o una cualidad de los afectos. Sugieren

que estos sistemas interactuarían entre ellos y que la actividad resultante también interactuaría con los *sistemas emocionales efectores*.

Estos *sistemas emocionales efectores* incluyen sistemas motores (que producen acciones, tendencias hacia la acción y la expresión motora de las emociones), procesos de activación fisiológica periférica y sistemas de memoria y atención. La actividad de los *sistemas afectivos y efectores* estaría integrada en un sentimiento subjetivo preverbal que puede ser transformado o reconfigurado en un código simbólico como es el lenguaje. Además, la evaluación cognitiva consciente, que involucraría al pensamiento racional, lógico y normalmente al lenguaje, podría regular, modular e iniciar en parte la actividad de los dos sistemas.

El sistema afectivo centrado en la corteza orbitofrontal, transformaría de modo rápido y automático la información que le llega (tanto interna como externa) en una primera valoración cognitiva y generaría de modo automático y no consciente los marcadores somáticos descritos en los apartados correspondientes de este capítulo. Tendría una función crucial en el procesamiento rápido, automático de las emociones y en la generación de afectos morales. El sistema afectivo centrado en el hipocampo estaría relacionado con las emociones implicadas en el apego, y por tanto en el cuidado de los miembros de la especie y la creación de vínculos sociales. El sistema afectivo centrado en el diencéfalo, el tálamo y el hipotálamo controlaría y regularía las funciones endocrinas y los componentes vegetativos de las reacciones emocionales, así como la motivación necesaria para la satisfacción de las necesidades corporales. Y, por último, el sistema afectivo centrado en el tronco del encéfalo, tendría una función relevante en la activación ascendente a través de las proyecciones colinérgicas y monoaminérgicas, modulando la atención, la alerta y los ciclos de vigilia y sueño. Su activación también proporcionaría las sensaciones de fuerza y coraje para el emprendimiento de las acciones correspondientes.

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

Aunque el estudio de los estados emocionales ha recibido mucha atención en las ciencias cognitivas y en las neurociencias, aún no existe un modelo que sintetice e interrelacione la creciente literatura dentro de un marco neurocognitivo. Con el propósito de proponer una hipótesis que integre este marco, Smith y Lane (2015) sugie-

ren un modelo que integra los modelos basados en la valoración cognitiva, en la experiencia emocional y en la regulación emocional que se basa en la idea de que las emociones se producen a través de una serie de mecanismos de valoración, algunos de los cuales requieren un sistema de procesamiento cognitivo más sofisticado y, por tanto, más tiempo de procesamiento.

Estos autores sugieren que la percepción de las propias emociones implica un proceso interoceptivo/somatosensorial a través del cual los patrones de los estados corporales son detectados y asignados a un significado conceptual emocional y proponen que la regulación de la emoción puede ser comprendida como un sistema de control jerárquico que, a varios niveles, modula las reacciones autonómicas, los mecanismos de valoración, la atención, los contenidos de la memoria de trabajo, y la selección de acciones con un fin determinado.

Teorías cognitivas de la emoción: Proponen la necesidad de procesos cognitivos complejos, conscientes o inconscientes y que la cognición es una parte necesaria de las emociones.

Este modelo se inscribe dentro de lo que los autores describen como *Las teorías corporales de la emoción*. Estas teorías, en contraste con las cognitivas, están más relacionadas con las percepciones que con los pensamientos, aunque no niegan que las emociones pueden ser elicidadas por pensamientos, constructos, o juicios evaluativos no asumen que *siempre* los pensamientos conllevan emociones (Zajon, 1984); aunque proponen que emociones y pensamientos tienen diferentes circuitos, señalan que hay que tener en cuenta que aunque se produzcan procesos emocionales a nivel subcortical, también la cognición es necesaria en otros procesos emocionales más complejos (recuérdese la doble ruta descrita por LeDoux). Estas teorías tienen sus antecedentes en las planteadas por James-Lange que han sido desarrollados por Damasio (recuérdese la *hipótesis somatosensorial* propuesta por este autor).

El modelo integrador que proponen Smith y Lane (2015) se basa en las siguientes premisas: 1) la experiencia emocional incluye sistemas perceptuales y reguladores; 2) cada uno de esos sistemas está organizado jerárquicamente; 3) los sistemas de valoración emocional requieren mecanismos iterativos de ajuste de los estados cognitivos y somáticos; 4) los estados emocionales corporales son detectados a través de una vía jerár-

quica interoceptiva y 5) la regulación emocional tiene lugar a través de un control jerárquico de control de los estados somáticos y de mecanismos de valoración.

Proponen que cuando una representación sensorial o conceptual de un estímulo es activada, se representa un proceso jerárquico de valoración retroalimentativo (Brosch y Sander, 2013). Estas representaciones sensoriales o conceptuales pueden ser iniciadas por la percepción de un estímulo externo o por la imaginación de un estímulo, como puede ser el recuerdo de un episodio que reactive los mismos procesos sensoriales y conceptuales almacenados (Danker y Anderson, 2010). Cuando los mecanismos de valoración detectan un contenido emocionalmente relevante pueden disparar un mecanismo de feedback que reajuste el estado corporal así como las maneras de procesar cognitivamente la emoción, por ejemplo, desviando la atención, tomando una decisión, etc., a través de las interacciones con diferentes niveles de regulación de la jerarquía.

Smith y Lane (2015) consideran que en los niveles más bajos de regulación de la jerarquía las valoraciones de la relevancia de un estímulo disparan muy rápidamente tanto una reacción corporal como cambios atencionales a través de la amígdala y su influencia moduladora sobre el hipotálamo, el bulbo raquídeo y las cortezas sensoriales.

Por otra parte, los mecanismos de valoración mediados por procesos frontales y que tienen en cuenta la congruencia con los objetivos y los valores de la persona, requieren un proceso más lento de procesamiento por lo que tienen lugar una vez que el primer mecanismo más automático ya se ha puesto en marcha. Este segundo proceso puede redefinir y modular las primeras valoraciones y modificar las primeras respuestas corporales vía interacciones descendentes y puede concluir con una representación estable del significado afectivo mediado por la CPFvm (Roy y cols., 2012), que puede ser utilizado para dirigir la acción hacia un objetivo concreto en los niveles más altos de la jerarquía.

Finalmente, mientras ese mecanismo de valoración puede disparar un conjunto de procesos cognitivos para cambiar la situación y el estado corporal asociado a una emoción determinada, también es posible que estos mecanismos activen, de modo predictivo, representaciones de percepciones de estados corporales o representaciones de conceptos emocionales («como si») (Damasio, 1996), lo que puede permitir a la CPFvm generar diferentes representaciones corporales, basadas en los mecanismos de aprendizaje, con diferentes valencias que

guen la toma de decisiones incluso en ausencia de suficiente feedback corporal (Guptaet y cols., 2011).

Siguiendo el modelo de Smith y Lane (2015), la jerarquía de percepción corporal puede también considerarse una jerarquía de percepción de las emociones. Cuando se dispara un cambio en un estado emocional corporal y éste es posteriormente modulado por la valoración jerárquica y los mecanismos reguladores, señales aferentes transmiten esos cambios al momento a través de varias regiones cerebrales cuyo nivel de representación puede ser conceptualmente resumido en tres niveles: en el primer nivel de la jerarquía, las representaciones de la actividad de diferentes partes del cuerpo parecen tener lugar en los núcleos del bulbo raquídeo y en la ínsula posterior (Craig, 2002, 2003; Saper, 2002). En el segundo nivel, los patrones de actividad de toda la actividad corporal son generados a través de la integración de todas las representaciones del primer nivel en la ínsula medial y anterior, estas representaciones corresponderían a sentimientos fenomenológicamente diferentes cuando estas sensaciones son conscientes (Craig, 2009, 2011; Critchley y cols., 2004; Medford y Critchley, 2010). En el tercer nivel, las representaciones son derivadas a la CCA rostral, a la CPF medial y a la Corteza Temporal Lateral Anterior a través de la integración de los múltiples procesos del segundo nivel. Esto es, mientras que cada patrón corporal puede asociarse a una categoría de emociones, puede haber más de un patrón corporal en cada categoría conceptual de las emociones. También las expectativas pueden modular de modo descendente qué tipo de representaciones del tercer nivel son seleccionadas y por tanto influir en cómo cada persona interpreta el significado emocional de sus sensaciones corporales.

Así, en este modelo, mientras que la CPFvm estaría involucrada en la valoración a un nivel más alto de procesamiento del estímulo en su contexto y sus influencias asociadas sobre la actividad autonómica, selección de la acción, etc., la CCA rostral y la CPF medial estarían involucradas en un nivel más alto de evaluación sobre el significado emocional del estado corporal sentido. Aunque las representaciones de cada uno de estos tres niveles perceptuales podrían ser activadas inconsciente y automáticamente, también podrían llegar a ser conscientes en virtud de procesos atencionales moduladores y seleccionadores de determinados estímulos (Dehaene, 2014). Esto es, si los procesos atencionales frontales y parietales y los mecanismos asociados relacionados con la memoria de trabajo

seleccionan esas representaciones como relevantes para la persona, las representaciones de los niveles segundo y tercero podrían mantenerse en un estado activo y sus señales ser utilizadas por regiones de control ejecutivo como la CPFvl, la CPFdl, la CPFdm, la CCAd y la Corteza Parietal posterior, que, a su vez, guiarían los pensamientos y las acciones conscientes.

Según Smith y Lane (2015), en todos los niveles de la jerarquía existirían mecanismos autorreguladores, hasta llegar al último nivel, el cual se asocia al control voluntario de la regulación emocional y con la consciencia. Este sistema sería entonces capaz de utilizar toda la información en una cognición secuencial y controlada para adoptar voluntariamente estrategias cognitivas y conductuales para regular las respuestas emocionales.

RESUMEN INTERMEDIO

En este apartado se han expuesto dos modelos teóricos que proponen una visión integradora del procesamiento emocional. La primera de ellas, propuesta por Koelsch y cols. (2015) a la que han denominado *Teoría del cuarteto de las emociones* propone que hay cuatro tipos de emociones (las de activación ascendente, el miedo/placer, el apego y las relacionadas con los aspectos morales) que se originan en cuatro regiones neuroanatómicas diferentes (tronco cerebral, diencefalo, hipocampo y corteza orbitofrontal) que interactúan entre ellos. Según esta teoría estos cuatro sistemas afectivos habrían surgido en momentos evolutivos diferentes y su también interactuaría con los *sistemas emocionales efectores*. Estos *sistemas emocionales efectores* incluyen sistemas motores, procesos de activación fisiológica periférica y sistemas de memoria y atención.

El segundo modelo teórico expuesto, el modelo integrador multi-jerárquico de los de los procesos corporales de la emoción propuesto por Smith y Lane (2015) intenta sintetizar los conocimientos existentes sobre el procesamiento emocional dentro de un marco neurocognitivo.

Proponen un modelo jerárquico en el que cada nivel tiene funciones específicas e involucra diferentes regiones cerebrales, cada uno de éstos constaría de sus propios mecanismos autorreguladores, hasta llegar al último nivel, el cual se asocia al control voluntario de la regulación emocional y con la consciencia. De tal modo que el sistema, considerado en su globalidad, sería capaz de utilizar toda la información en una cognición secuencial y controlada para adoptar voluntariamente estrategias cognitivas y conductuales para regular las respuestas emocionales.

REFLEXIONES FINALES

Las emociones parecen formar parte de unos circuitos neurobiológicos complejos ligados a la supervivencia del organismo y, por ello, a la adaptación de los mismos. Aunque la experiencia emocional y la experiencia cognitiva pueden parecer diferentes, la evidencia experimental pone ya claramente de manifiesto que no lo son, al mostrar el solapamiento y la bidireccionalidad entre los procesos emocionales y cognitivos.

Relacionando las teorías sobre la emoción, se podría llegar a la conclusión de que tanto las hipótesis de James-Lange como las de Cannon y Bard reciben actualmente un considerable apoyo experimental, si se considera que la de James-Lange podría estar haciendo referencia a la vía rápida que describe LeDoux y que la de Cannon y Bard haría referencia a la vía lenta y a la importancia de la retroalimentación corporal en la configuración del sentimiento consciente.

También las aportaciones de Damasio sobre la hipótesis del *marcador somático* conjugan bien con la tesis de James sobre la necesidad de percibir conscientemente las reacciones corporales para que se configure el sentimiento. Asimismo, la necesidad de la integración de la información cognitiva y racional con el aprendizaje emocional y la percepción de las emociones en el momento también complementan las hipótesis propuestas por Schachter y Arnold que actualmente están siendo avaladas desde la perspectiva neurobiológica. Es importante remarcar que las propuestas de todos estos autores tienen en común la noción de la necesidad de la integración entre la información emocional o visceral con la valoración cognitiva de la misma para que se produzcan los sentimientos.

Es importante que pueda entenderse la situación actual en el estudio de las emociones como una derivación congruente con las teorías anteriores, comenzando con los planteamientos de Darwin sobre el valor adaptativo de las emociones y su función comunicativa. Quizá, aunque este ha sido siempre un campo de muy difícil abordaje desde la psicobiología, actualmente todas las aportaciones que se han ido realizando cobran sentido en un puzzle que ayuda a comprender la función de las emociones.

Davidson (2003) hace un énfasis especial en señalar que la plasticidad del sistema nervioso aplicada al circuito emocional puede modular las conexiones neuronales gracias a experiencias específicas de entrenamiento. Estas pueden promover un estilo más resiliente y positivo tanto en los casos de personas que necesitan aprender a autorregular sus estados emocionales como en aquellas que buscan potenciar estados más positivos en su afrontamiento de sus emociones.

Todas estas aportaciones han dado lugar a que algunos autores hayan sentido la necesidad de denominar al campo de estudio de las emociones que integra los componentes neuroanatómicos, fisiológicos, afectivos y cognitivos como *Neurociencia afectiva* (Panksepp, 1998) o *Neurociencia cognitiva de la emoción* (Lane y Nadel, 2000).

BIBLIOGRAFÍA

- ADELMANN, P. K. & ZAJONC, R. B. (1989). Facial efference and the experience of emotion. *Annual Review of Psychology*, 40, 249-280.
- ANDERSON, V.; SPENCER-SMITH, M.; COLEMAN, L.; ANDERSON, P.; WILLIAMS, J., GREENHAM, M. *et al.*, (2010). Children's executive functions: Are they poorer after very early brain insult. *Neuropsychologia*, 48(7), 2041-2050.
- ANDERSON, V.; SPENCER-SMITH, M., LEVENTER, R., COLEMAN, L., ANDERSON, P., WILLIAMS, J. *et al.*, (2009). Childhood brain insult: Can age at insult help us predict outcome? *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 1), 45-56.
- ARNOLD, M. B. (1960). *Emotion and personality*. vol. I: Psychological aspects; vol. II: Neurological and physiological aspects. New York: Columbia university press (publicado en español por la editorial Losada, Buenos Aires, 1969-1970).
- ARNSTEN, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews of Neuroscience*, 10(6), 410-422.
- ARNSTEN, A. F. y CASTELLANOS, F. X. (2002). Neurobiology of attention regulation and its disorders. En Martin A. Scahill, L., Charney, D., Leckman, J. (Eds.): *Textbook of child and adolescent psychopharmacology*. New York: Oxford University Press.
- ARNSTEN, A. F.; WANG, M. J. & PASPALAS, C. D. (2012). Neuromodulation of thought: Flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron*, 76(1), 223-239.
- AUE, T.; HOEPLI, M. E.; PIGUET, C.; STERPENICH, V. & VUILLEUMIER, P. (2013). Visual avoidance in phobia: Particularities in neural activity, autonomic responding, and cognitive risk evaluations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 194.
- ÁVILA, A. Y FULLANA, M.A. (2016). El miedo en el cerebro humano. La sensación de temor depende de una compleja red cerebral, no solo de la amígdala, como se pensaba hasta ahora. *Mente y Cerebro*, 78, 50-51.
- BACH, D. R. (2015). El estudio del miedo. *Mente y Cerebro*, 75, 58-63.
- BARD, P. (1928). A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, 84(3), 490-515.
- BAR-ON, R.; TRANEL, D.; DENBURG, N. L. & BECHARA, A. (2003). Exploring the neurological substrate of emotional and social intelligence. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 8), 1790-1800.
- BECHARA, A.; DAMASIO, A. R.; DAMASIO, H. & ANDERSON, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7-15.
- BECHARA, A. & DAMASIO, A. R. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, 52(2), 336-372.
- BELFI, A. M.; KOSCIK, T. R. & TRANEL, D. (2015). Damage to the insula is associated with abnormal interpersonal trust. *Neuropsychologia*, 71, 165-172.
- BERNTSON, G. G.; NORMAN, G. J.; BECHARA, A.; BRUSS, J.; TRANEL, D. & CACIOPPO, J. T. (2011). The insula and evaluative processes. *Psychological Science*, 22(1), 80-86.
- BLAIR, R. J.; MORRIS, J. S.; FRITH, C. D.; PERRETT, D. I. & DOLAN, R. J. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain: A Journal of Neurology*, 122 (Pt 5)(Pt 5), 883-893.
- BONNET, L.; COMTE, A.; TATU, L.; MILLOT, J. L.; MOULIN, T. & MEDEIROS DE BUSTOS, E. (2015). The role of the amygdala in the perception of positive emotions: An «intensity detector». *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 178.
- BOROD, J. C.; KOFF, E.; YECKER, S.; SANTSCHI, C. & SCHMIDT, J. M. (1998). Facial asymmetry during emotional expression: Gender, valence, and measurement technique. *Neuropsychologia*, 36(11), 1209-1215.
- BRAVER, T. S.; KRUG, M. K.; CHIEW, K. S.; KOOL, W.; WESTBROOK, J. A.; CLEMENT, N. J. *et al.*, (2014). Mechanisms of motivation-cognition interaction: Challenges and opportunities. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 14(2), 443-472.
- BROCHE-PEREZ, Y.; HERRERA JIMENEZ, L. F. & OMAR-MARTINEZ, E. (2016). Neural substrates of decision-making. [Bases neurales de la toma de decisiones] *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 31(5), 319-325.
- BROSCH, T. & SANDER, D. (2013). Comment: The appraising brain: Towards a neuro-cognitive model of appraisal processes in emotion. *Emotion Review*, 5(2), 163-168.
- BROZOSKI, T. J.; BROWN, R. M.; ROSVOLD, H. E. & GOLDMAN, P. S. (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science (New York, N.Y.)*, 205(4409), 929-932.
- BURGDORF, J. & PANKSEPP, J. (2006). The neurobiology of positive emotions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(2), 173-187.
- BUSHAK, L. (2016). *Emotional brain: More rage, temper tantrums may be result of smaller brain size*. <http://www.medicaldaily.com/emotional-brain-more-rage-temper-tantrums-may-be-result-smaller-brain-size-369288>

- CALDER, A. J.; KEANE, J.; MANES, F.; ANTOUN, N. & YOUNG, A. W. (2000). Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature Neuroscience*, 3(11), 1077-1078.
- CANNON, W. B. (1927). The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative theory. *The American Journal of Psychology*, 39(1/4), 106-124.
- CANNON, W. B. (1929). In D. Appleton and Company, 1929 (Ed.), *Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage, an account of recent researches into the function of emotional excitement* (2nd ed.). New York and London.
- CANNON, W. B. (1931). Again the James-Lange and the thalamic theories of emotion. *Psychological Review*, 38(4), 281.
- CLARK, L.; BECHARA, A.; DAMASIO, H.; AITKEN, M. R.; SAHAKIAN, B. J. & ROBBINS, T. W. (2008). Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 5), 1311-1322.
- CAPPELLA, J. N. (1993). The Facial Feedback Hypothesis in Human Interaction: Review and Speculation. *Journal of Language and Social Psychology*, 12, 13-29.
- COCCARO, E. F.; FITZGERALD, D. A.; LEE, R.; MCCLOSKEY, M. & PHAN, K. L. (2016). Frontolimbic morphometric abnormalities in intermittent explosive disorder and aggression. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(1), 32-38.
- COCCARO, E. F.; SRIPADA, C. S.; YANOWITZ, R. N. & PHAN, K. L. (2011). Corticolimbic function in impulsive aggressive behavior. *Biological Psychiatry*, 69(12), 1153-1159.
- CRAIG, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews of Neuroscience*, 3(8), 655-666.
- CRAIG, A. D. (2003). Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(4), 500-505.
- CRAIG, A. D. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews of Neuroscience*, 10(1), 59-70.
- CRAIG, A. D. (2011). Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1225, 72-82.
- CRITCHLEY, H. D.; WIENS, S.; ROTSHTEIN, P.; OHMAN, A. & DOLAN, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7(2), 189-195.
- DAMASIO, A. R. (1996). *El error de descartes*. Madrid: Crítica.
- (2000). Creación cerebral de la mente. *Investigación y Ciencia: Edición Española De Scientific American*, (280), 66-71.
- DAMASIO, A.; DAMASIO, H. & TRANEL, D. (2013a). Persistence of feelings and sentience after bilateral damage of the insula. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 23(4), 833-846.
- DAMASIO, A. & CARVALHO, G. B. (2013b). The nature of feelings: Evolutionary and neurobiological origins. *Nature Reviews of Neuroscience*, 14(2), 143-152.
- DAMASIO, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 351(1346), 1413-1420.
- DAMASIO, A. R.; GRABOWSKI, T. J.; BECHARA, A.; DAMASIO, H.; PONTO, L. L.; PARVIZI, J. *et al.*, (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3(10), 1049-1056.
- DANKER, J. F. & ANDERSON, J. R. (2010). The ghosts of brain states past: Remembering reactivates the brain regions engaged during encoding. *Psychological Bulletin*, 136(1), 87-102.
- DARWIN, CH. (2009). *La expresión de las emociones*. Editor: Laetoli. Colección: Las Dos Culturas.
- DAVIDSON, R. J. (1984). Affect, cognition, and hemispheric specialization. En Izard, C.E., Kagan, J., Zajonc, R. (Ed.), *Emotion, cognition, and behaviour*. Cambridge University Press, New York.
- DAVIDSON, R. J. (2002). Anxiety and affective style: Role of prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry*, 51(1), 68-80.
- DAVIDSON, R. J. (2003). Affective neuroscience and psychophysiology: Toward a synthesis. *Psychophysiology*, 40(5), 655-665.
- DE KLOET, E. R.; JOELS, M. & HOLSBOER, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews of Neuroscience*, 6(6), 463-475.
- DECETY, J. (2011). *Empathy: From bench to bedside*. Mit Press.
- DEHAENE, S. (2014). *Consciousness and the brain: Deciphering how the brain codes our thoughts*. Penguin.
- DENTON, D. (2009). *El despertar de la consciencia: La neurociencia de las emociones primarias*. Barcelona: Paidós Ibérica.
- DOLCOS, F. & DENKOVA, E. (2014). Current emotion research in cognitive neuroscience: Linking enhancing and impairing effects of emotion on cognition. *Emotion Review*, 6(4), 362-375.
- EISENBERGER, N. I.; LIEBERMAN, M. D. & WILLIAMS, K. D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, 302(5643), 290-292.
- EKMANN, P. (1972). Universals and cultural differences in facial expressions of emotions. En: *Darwin and facial*

PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA

- expression: A century of research in review*. Ekman, P. (ed.), New York, 169-222.
- EKMAN, P. (2007). *Emotions revealed, second edition: Recognizing faces and feelings to improve communication and emotional life*. Holt Paperbacks.
- (1999). <http://www.paulekman.com/journal-articles/> (2016). <http://www.paulekman.com/paul-ekman/>
- (1999). Facial expressions. In Dalglish, T. & Power, M. J. (Ed.), *The handbook of cognition and emotion* (pp. 301-320) New York: John Wiley & Sons Ltd.
- (2008). In Ekman P. (Ed.), *Emotional awareness: Overcoming the obstacles to psychological balance and compassion* Henry Holt Books: New York.
- (2014). *Moving toward global compassion*. Paul Ekman Group.
- EKMAN, P. & DAVIDSON, R. J. (1993). Voluntary smiling changes regional brain activity. *Psychological Science*, 4(5), 342-345.
- ERSKINE, R. G.; MOURSUND, J. P. & TRAUTMAN, R. (2012). Más allá de la empatía. Bilbao: Descleé De Brouwer.
- FEINSTEIN, J. S.; ADOLPHS, R.; DAMASIO, A. & TRANEL, D. (2011). The human amygdala and the induction and experience of fear. *Current Biology*, CB, 21(1), 34-38.
- FINGER, S. (1994). Origins of neuroscience: A history of explorations into brain function.
- (2004). *Por qué amamos: Naturaleza y química del amor romántico*. Santa Fe de Bogotá: Taurus Pensamiento.
- (2016). *Anatomy of love: A natural history of mating, marriage, and why we stray (completely revised and updated with a new introduction)* WW Norton & Company.
- FISHER, H. (2004). *Why We Love: The Nature and Chemistry of Romantic Love*. Owl Paperbacks.
- FOSSATI, P. (2012). Neural correlates of emotion processing: From emotional to social brain. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22 Suppl 3, S487-91.
- FUSAR-POLI, P.; PLACENTINO, A.; CARLETTI, F.; LANDI, P.; ALLEN, P.; SURGULADZE, S. Y COLS., (2009). Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 34, 6, 418-32.
- GOLDMAN-RAKIC, P. S. (1995). Cellular basis of working memory. *Neuron*, 14(3), 477-485.
- GOLDMAN-RAKIC, P. S. (1996). The prefrontal landscape: Implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 351(1346), 1445-1453.
- GOLEMAN, D. (1995). *La inteligencia emocional*. Kairós.
- GREENBERG, L., & PAIVIO, S. (2000). *Trabajar con las emociones en psicoterapia*. Barcelona: Paidós.
- GREENE, J. D., NYSTROM, L. E., ENGELL, A. D., DARLEY, J. M., & COHEN, J. D. (2004). The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment. *Neuron*, 44(2), 389-400.
- GRIMM, S.; SCHMIDT, C. F.; BERMPHOHL, F.; HEINZEL, A.; DAHLEM, Y.; WYSS, M. (2006). Segregated neural representation of distinct emotion dimensions in the prefrontal cortex-an fMRI study. *Neuroimage*, 30(1), 325-340.
- GU, X.; HOF, P. R.; FRISTON, K. J. & FAN, J. (2013). Anterior insular cortex and emotional awareness. *The Journal of Comparative Neurology*, 521(15), 3371-3388.
- GUPTA, R., KOSCIK, T. R., BECHARA, A., & TRANEL, D. (2011). The amygdala and decision-making. *Neuropsychologia*, 49(4), 760-766.
- HARLOW, J. M. (1848). Passage of an iron bar through the head. *Boston Medical and Surgical Journal*, 39, 389-393.
- (1868). Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Publications of the Massachusetts Medical Society*, 2(3), 327-246.
- HEIN, G.; MORISHIMA, Y.; LEIBERG, S.; SUL, S. & FEHR, E. (2016). The brain's functional network architecture reveals human motives. *Science*, 351(6277), 1074-1078.
- HESS, W. R. (1932). *Beiträge zur physiologie des hirnstammes: Die methodik der lokalisierten reizung und ausschaltung subkortikaler hirnschnitte* Georg Thieme.
- *Historia de la psicocirugía. lobotomía: Del premio nobel al oprobio*. en: <https://elbauldelsapsique.wordpress.com/2015/01/22/el-hombre-del-picahielo/>.
- HOGVEEN, J.; BIRD, G.; CHAU, A.; KRUEGER, F. & GRAFMAN, J. (2016). Acquired alexithymia following damage to the anterior insula. *Neuropsychologia*, 82, 142-148.
- *The international neuropsychosocianalysis society*. (2016). <https://npsa-association.org/>
- JACK, R. E.; GARROD, O. G. & SCHYNS, P. G. (2014). Dynamic facial expressions of emotion transmit an evolving hierarchy of signals over time. *Current Biology*, 24(2), 187-192.
- JAKOB, C. (1907). *Localización del alma y de la inteligencia*. El Libro: Buenos Aires.
- JAMES, W. (1989). *Principios de psicología*. México: Fondo de Cultura Económica.
- KILLGORE, W. D. & YURGELUN-TODD, D. A. (2007). The right-hemisphere and valence hypotheses: Could they both be right (and sometimes left)? *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(3), 240-250.

- KLEINKE, CH. L.; PETERSON, TH.R. & RUTLEDGE, TH.R. (1998). Effects of Self-Generated Facial Expressions on Mood. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74(1), 272-279.
- KLÜVER, H. & BUCY, P. C. (1939). Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 42, 6, 979-1000.
- KOELSCH, S.; JACOBS, A. M.; MENNINGHAUS, W.; LIEBAL, K., KLANN-DELIUS, G.; VON SCHEVE, C. *et al.*, (2015). The quartet theory of human emotions: An integrative and neurofunctional model. *Physics of Life Reviews*, 13, 1-27.
- KOENIGS, M.; YOUNG, L.; ADOLPHS, R.; TRANEL, D.; CUSHMAN, F.; HAUSER, M. *et al.*, (2007). Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature*, 446(7138), 908-911.
- KOLB, B. W. & CAP, I. (2006). Desarrollo y plasticidad del cerebro. *Neuropsicología Humana*. Madrid: Editorial Panamericana, 609-641.
- KROSS, E.; EGNER, T.; OCHSNER, K.; HIRSCH, J. & DOWNEY, G. (2007). Neural dynamics of rejection sensitivity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(6), 945-956.
- LANE, R. D. & NADEL, L. (2002). *Cognitive neuroscience of emotion*. Oxford University Press, USA.
- LANE, R. D.; REIMAN, E. M.; AHERN, G. L.; SCHWARTZ, G. E. & DAVIDSON, R. J. (1997). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *The American Journal of Psychiatry*, 154(7), 926-933.
- LEDoux, J. (1999). *El cerebro emocional*. Planeta.
- (2015). *The amygdala is NOT the brain's fear center*. http://www.huffingtonpost.com/joseph-ledoux/the-amygdala-is-not-the-b_b_7977278.html
- LEDoux, J. E. (1994). Emoción, memoria y cerebro. *Investigación y Ciencia*, (215), 38-45.
- LEVENSON, R. W.; EKMAN, P.; HEIDER, K. & FRIESEN, W. V. (1992). Emotion and autonomic nervous system activity in the minangkabau of west sumatra. *Journal of Personality and Social Psychology*, 62(6), 972-988.
- LEVY, N. (2001). *La sabiduría de las emociones*. Debolsillo: Madrid.
- LEWIN, K. (1951). *Field Theory in Social Science: Selected Teoretical Papers*. University of Chicago Press. Chicago.
- LYOO, I. K.; HAN, M. H. & CHO, D. Y. (1998). A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *Journal of Affective Disorders*, 50(2-3), 235-243.
- MACLEAN, P. D. (1990). *The triune brain in evolution: Role in paleocerebral functions*. Springer Science & Business Media.
- MCHUGO, M.; OLATUNJI, B. O. & ZALD, D. H. (2013). The emotional attentional blink: What we know so far. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 151.
- MEDFORD, N. & CRITCHLEY, H. D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: Awareness and response. *Brain Structure & Function*, 214(5-6), 535-549.
- MILLER, E. K. & COHEN, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167-202.
- MITSUSHIMA, D.; MASUDA, J. & KIMURA, F. (2003). Sex differences in the stress-induced release of acetylcholine in the hippocampus and corticosterone from the adrenal cortex in rats. *Neuroendocrinology*, 78(4), 234-240.
- MOHANTY, A. & SUSSMAN, T. J. (2013). Top-down modulation of attention by emotion. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 102.
- MONIZ, E. (1937). Prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 93, 1379-1385.
- NAJT, P.; BAYER, U. & HAUSMANN, M. (2013). Models of hemispheric specialization in facial emotion perception—a reevaluation. *Emotion*, 13(1), 159-167.
- NUNES, P. M.; WENZEL, A.; BORGES, K. T.; PORTO, C. R.; CAMINHA, R. M. & DE OLIVEIRA, I. R. (2009). Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: A meta-analysis. *Journal of Personality Disorders*, 23(4), 333-345.
- OCHSNER, K. N. & GROSS, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(5), 242-249.
- OKON-SINGER, H.; HENDLER, T.; PESSOA, L. & SHACKMAN, A. J. (2015a). Introduction to the special research topic on the neurobiology of emotion-cognition interactions. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 1051.
- OKON-SINGER, H.; HENDLER, T.; PESSOA, L. & SHACKMAN, A. J. (2015b). The neurobiology of emotion-cognition interactions: Fundamental questions and strategies for future research. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 58.
- PANKSEPP, J. (1998). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions* Oxford University Press.
- PAPEZ, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 38(4), 725-743.
- PESSOA, L. (2013). *The cognitive-emotional brain: From interactions to integration*. MIT press.
- PHILLIPS, M. L.; YOUNG, A. W.; SENIOR, C.; BRAMMER, M.; ANDREW, C.; CALDER, A. J. *et al.*, (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 389(6650), 495-498.
- PRETE, G.; D'ASCENZO, S.; LAENG, B.; FABRI, M.; FOSCHI, N. & TOMMASI, L. (2015a). Conscious and unconscious processing of facial expressions: Evidence from two split-brain patients. *Journal of Neuropsychology*, 9(1), 45-63.

PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA

- PRETE, G.; LAENG, B.; FABRI, M.; FOSCHI, N. & TOMMASI, L. (2015b). Right hemisphere or valence hypothesis, or both? the processing of hybrid faces in the intact and callosotomized brain. *Neuropsychologia*, 68, 94-106.
- PRINZ, J. J. (2004). *Gut reactions: A perceptual theory of emotion*. Oxford University Press.
- PRZYBYLSKI, J.; RESNIK, M.; CORSI, M.; SUEZ, V.; DERVICH, R.; BEVACQUA, R. y cols. (2004). Cardiovascular response to mental and physical stress in hyper-reactive normotensive subjects. Beta blockade effect. *Medicina*, 64, 5, 390-394.
- QUATTROCKI, E. & FRISTON, K. (2014). Autism, oxytocin and interoception. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 47, 410-430.
- RAINE, A.; LENCZ, T.; BIHRLE, S.; LACASSE, L. & COLLETTI, P. (2000). Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57(2), 119-27; discussion 128-9.
- RATTU, P.; TALOS, I. F.; HAKER, S.; LIEBERMAN, D. & EVERETT, P. (2004). The tale of phineas gage, digitally remastered. *Journal of Neurotrauma*, 21(5), 637-643.
- REDOLAR, D. (2015). *Neurociencia cognitiva*. Madrid: Panamericana.
- RIZZOLATTI, G. & SINIGAGLIA, C. (2006). *Las neuronas espejo: Los mecanismos de la empatía emocional*. Barcelona: Paidós.
- RODRIGUES, S. M.; LEDOUX, J. E. & SAPOLSKY, R. M. (2009). The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 289-313.
- ROY, M.; SHOHAMY, D. & WAGER, T. D. (2012). Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(3), 147-156.
- RUTLEDGE, L. L. & HUPKA, R. B. (1985). The facial feedback hypothesis: Methodological concerns and new supporting evidence. *Motivation and Emotion*, 9(3), 219-240.
- SACKHEIM, H.A. & GUR, R.C. (1978). Self-deception, self-confrontation, and consciousness. En: G.E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.) *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory*. New York, Plenum, vol. 2, 139-197.
- SANDER, D.; GRAFMAN, J. & ZALLA, T. (2003). The human amygdala: An evolved system for relevance detection. *Reviews in the Neurosciences*, 14(4), 303-316.
- SAPER, C. B. (2002). The central autonomic nervous system: Conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 433-469.
- SATO, W.; KOCHIYAMA, T.; UONO, S.; KUBOTA, Y.; SAWADA, R.; YOSHIMURA, S. (2015). The structural neural substrate of subjective happiness. *Scientific Reports*, 5, 16891.
- SCHACHTER, S. & SINGER, J. E. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, 69, 379-399.
- SHANSKY, R. M. & LIPPS, J. (2013). Stress-induced cognitive dysfunction: hormone-neurotransmitter interactions in the prefrontal cortex. *Frontiers in human neuroscience*, 7.
- SELYE, I. H. (1974). Stress without distress. In G. Serban (Ed.), *Psychopathology of human adaptation*. Springer SCIENCE & BUSINESS MEDIA (P. 137-146).
- SERGERIE, K.; CHOCHOL, C. & ARMONY, J. L. (2008). The role of the amygdala in emotional processing: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(4), 811-830.
- SETH, A. K. (2013). Interoceptive inference, emotion, and the embodied self. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(11), 565-573.
- SINGER, T.; SEYMOUR, B.; O'DOHERTY, J. P.; STEPHAN, K. E.; DOLAN, R. J. & FRITH, C. D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature*, 439(7075), 466-469.
- SMITH, R. & LANE, R. D. (2015). The neural basis of one's own conscious and unconscious emotional states. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 57, 1-29.
- SOLOFF, P.; NUTCHE, J.; GORADIA, D. & DIWADKAR, V. (2008). Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research*, 164(3), 223-236.
- SPRENGELMEYER, R.; YOUNG, A. W.; PUNDT, I.; SPRENGELMEYER, A.; CALDER, A. J.; BERRIOS, G. *et al.*, (1997). Disgust implicated in obsessive-compulsive disorder. *Proceedings. Biological Sciences / the Royal Society*, 264(1389), 1767-1773.
- TRIARHOU, L. C. (2008). Alfons Maria Jakob (1884–1931), Neuropathologist par Excellence. *European neurology*, 61(1), 52-58.
- THIELSCHER, A. & PESSOA, L. (2007). Neural correlates of perceptual choice and decision making during fear-disgust discrimination. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(11), 2908-2917.
- THOMAS, A. C.; DELFABBRO, P. H. & ARMSTRONG, A. R. (2014). *Validation study of in-venue problem gambler indicators*. Victorian Government.
- TIHONEN, J.; HODGINS, S.; VAURIO, O.; LAAKSO, M.; REPO, E.; SOININEN, H. *et al.*, (2000). Amygdaloid volume loss in psychopathy. *Society for Neuroscience Abstracts*, 628-646.
- TODOROV, A.; BARON, S. G. & OOSTERHOF, N. N. (2008). Evaluating face trustworthiness: A model based approach. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 3(2), 119-127.

- VAN ELST, L. T.; THIEL, T.; HESSLINGER, B.; LIEB, K.; BOHUS, M.; HENNIG, J. *et al.*, (2001). Subtle prefrontal neuropathology in a pilot magnetic resonance spectroscopy study in patients with borderline personality disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13(4), 511-514.
- VRANA, S. R. (1994). Startle reflex response during sensory modality specific disgust, anger and neutral imagery. *Journal of Psychophysiology*, 8, 211-211.
- WALTON, M. E.; CHAU, B. K. & KENNERLEY, S. W. (2015). Prioritising the relevant information for learning and decision making within orbital and ventromedial prefrontal cortex. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 1, 78-85.
- WHALEN, P. J.; SHIN, L. M.; MCINERNEY, S. C.; FISCHER, H.; WRIGHT, C. I. & RAUCH, S. L. (2001). A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion*, 1(1), 70-83.
- WICKER, B.; KEYSERS, C.; PLAILLY, J.; ROYET, J. P.; GALLESE, V. & RIZZOLATTI, G. (2003). Both of us disgusted in my insula: The common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 40(3), 655-664.
- WINSTON, J. S.; STRANGE, B. A.; O'DOHERTY, J. & DOLAN, R. J. (2002). Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nature Neuroscience*, 5(3), 277-283.
- XIAO, L. & BECKER, J. B. (1994). Quantitative microdialysis determination of extracellular striatal dopamine concentration in male and female rats: Effects of estrous cycle and gonadectomy. *Neuroscience Letters*, 180(2), 155-158.
- YOUNG, L.; CAMPRODON, J. A.; HAUSER, M.; PASCUAL-LEONE, A. & SAXE, R. (2010). Disruption of the right temporoparietal junction with transcranial magnetic stimulation reduces the role of beliefs in moral judgments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(15), 6753-6758.
- Zajonc, R. (1984). On the primacy of affect. *American Psychologist*, 39, 1 17-123.
- ZEKI, S. (2007). The neurobiology of love. *FEBS Letters*, 581(14), 2575-2579.
- ZETZSCHE, T.; PREUSS, U. W.; FRODL, T.; SCHMITT, G.; SEIFERT, D.; MUNCHHAUSEN, E. *et al.* (2007). Hippocampal volume reduction and history of aggressive behaviour in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 154(2), 157-170. ■

Capítulo 6

Comunicación humana

Helena Pinos

El lenguaje surge (biológicamente) de abajo, de la necesidad irreprimible que tiene el ser humano de pensar y comunicarse. Pero se genera también y se transmite (culturalmente) desde arriba, es una encarnación viva e indispensable de la historia, las visiones del mundo, las imágenes y las pasiones de un pueblo. *Veo una voz* (1989). Oliver Sacks (1993-2015)

Lenguaje. (Del prov. *lenguatge*.)

1. m. Conjunto de sonidos articulados con que el hombre manifiesta lo que piensa o siente. 2. m. **lengua** (|| sistema de comunicación verbal). 3. m. Manera de expresarse. *Lenguaje culto, grosero, sencillo, técnico, forense, vulgar*. 4. m. Estilo y modo de hablar y escribir de cada persona en particular. 5. m. Uso del habla o facultad de hablar. 6. m. Conjunto de señales que dan a entender algo. *El lenguaje de los ojos, el de las flores*. 7. m. *Inform.* Conjunto de signos y reglas que permite la comunicación con un ordenador.

1. INTRODUCCIÓN

La comunicación, entendida como un proceso mediante el cual se trasfiere la información desde un emisor hasta un receptor, es un hecho común que se produce en todos los seres vivos, desde los menos a los más evolucionados. Se puede comunicar de formas diferentes a través de distintos códigos que son comunes al emisor y al receptor. Por ejemplo en el caso de los animales, existe una comunicación que sirve para transmitir información relevante para la supervivencia del individuo que se realiza mediante signos, como el repertorio de posturas típicas o de gestos e incluso de vocalizaciones que son específicos de cada especie. Con estos patrones típicos posturales se regula, por ejemplo, la agresión entre los machos, como se ha explicado en el capítulo 5. También en el capítulo 3 se ha revisado la conducta reproductora, que en muchas especies está regulada por la adopción de una serie de posturas rituales unidas a otro tipo de comunicación, la comunicación química, a base de feromonas. Y también es de sobra conocida la danza que realizan las

abejas para informar a sus compañeras de colmena de la localización de la comida o, en el caso de mamíferos las vocalizaciones de las ballenas que utilizan como forma de comunicación con otros individuos de su especie con diferentes propósitos como el apareamiento o como ecolocalizador para desplazarse por el medio marino.

Dentro de los sistemas que hacen posible la comunicación, el lenguaje humano constituye una singularidad de nuestra especie que ha permitido la transmisión de la cultura. Según explican los psicolingüistas, el lenguaje humano es una característica exclusivamente humana que permite expresar un número infinito de ideas a partir de unos elementos finitos, como son los fonemas o los grafemas que se combinan entre sí para transmitir información o transmitir emociones o sentimientos (Hauser y cols., 2002; Fitch y cols., 2005). Por tanto, el lenguaje tiene una fuerte dimensión social (Pinker, 2012), siendo la conducta verbal, que permite la comunicación humana, uno de los tipos más importantes de conducta social de nuestra especie (Carlson, 2014). Según Ramachandran (2011), el lenguaje humano presenta varias características que hacen que sea único y diferente a otras formas de comunicación animal:

1. El número de las palabras del vocabulario (lexicón) es muy grande y además, únicamente el lenguaje humano presenta palabras de función que solo existen en el contexto del lenguaje.
2. Se pueden usar palabras para referirse a cosas o eventos que son del pasado, futuro o de una realidad hipotética.
3. La metáfora y la analogía. El lenguaje figurado es único en nuestra especie.

4. La utilización de una sintaxis flexible y recursiva, que solo aparece en el lenguaje humano.

Si el lenguaje es una capacidad singular del ser humano, debe requerir por tanto una organización cerebral única que permita procesar tres tipos de información fundamentales para el lenguaje, como son el sonido, la sintaxis y el significado. Debido en gran medida a las posibilidades que ofrecen las técnicas de neuroimagen cerebral, actualmente, existe una investigación muy intensa del lenguaje desde diferentes disciplinas de la Psicología. Por ejemplo, la psicolingüística que se centra en conocer los mecanismos para la comprensión y producción del lenguaje. Desde una orientación clínica, la neuropsicología se ocupa de estudiar los efectos de las lesiones en el lenguaje y ha dado lugar a un campo de estudio muy extenso y con una larga tradición que comienza con la afasiología o el estudio de las afasias. Y la psicobiología (o neurología del comportamiento o neurociencia de la conducta o psicología fisiológica) que se interesa por las bases neurales del lenguaje. El conjunto de los datos obtenidos por estas disciplinas y otras, a veces aparentemente lejanas como la genética, son fundamentales para intentar explicar los mecanismos del complejo lenguaje humano.

2. LENGUAJE HUMANO Y HOMONIZACIÓN

2.1. Definición y componentes del lenguaje

Lo primero que llama la atención cuando se aborda el estudio del lenguaje es que existan diferentes definiciones del mismo. Es comúnmente aceptado que el lenguaje es el medio de comunicación humana más importante, ya que posibilita la emisión y la comprensión de ideas, sentimientos y pensamientos. Según Kolb y Wishaw (2006), hay que diferenciar entre lenguaje, que sería todo aquel sistema que se utiliza para expresar ideas ya sea mediante sonidos o signos, la lengua, que es el sistema de signos y reglas que emplea un grupo de personas para comunicarse y el habla que es la forma audible del lenguaje comunicativo, aunque también se refiere al uso particular que se hace del lenguaje.

El lenguaje es un sistema jerárquico en el que los componentes más pequeños del lenguaje hablado son los fonemas (/n/, /i/, /ñ/, /a/), que son unidades individuales de sonido que se agrupan en un orden concreto para producir palabras. En el caso del lenguaje escrito, los fonemas tienen correspondencia con los grafemas, es decir con las letras. Para formar las palabras, los

fonemas se agrupan en los morfemas y lexemas, que son unidades con sentido más pequeñas que las palabras y que al combinarse producen palabras (*lexema: niño; morfema: -a; palabra: niña*). Además de estos componentes estructurales, el lenguaje presenta cinco dimensiones:

1. Fonológica: se ocuparía de la comprensión y de la producción de los sonidos del habla. En esta dimensión del lenguaje se incluiría la prosodia, que es la entonación vocal que es característica de un idioma y que puede modificar el sentido literal de palabras y oraciones.
2. Semántica: que se refiere a la comprensión del significado de las palabras y de las combinaciones entre ellas.
3. Gramatical: que se ocuparía de la sintaxis, es decir de las reglas por las que se colocan las palabras en las frases, y de la morfología, es decir el uso de las marcas gramaticales que indican tiempo, género, etc.
4. Pragmática: o los principios que rigen el uso del lenguaje en un contexto comunicativo apropiado.
5. A ellas habría que añadir el lexicon, que es un componente de la memoria en el que se almacenan los significados de las palabras.

El lenguaje puede ser oral o escrito y tal como se verá más adelante, existen diferencias en el procesamiento de la información e incluso en la organización cerebral dependiendo de la modalidad. El lenguaje oral constituye el principal medio de comunicación humana y, dentro del estudio del lenguaje, ha sido a este aspecto al que se le ha dedicado más investigación.

Lenguaje: sistema que se emplea para expresar ideas y que puede tener diversas modalidades.

Lengua: sistema de signos y reglas que emplea un grupo de personas para comunicarse.

Habla: forma audible del lenguaje comunicativo, aunque también se refiere al uso particular que se hace del lenguaje.

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

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

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

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

2.2. Cuándo y cómo aparece el lenguaje

Cuándo, cómo y porqué surge el lenguaje, siguen siendo preguntas que no tienen una respuesta fácil. Pudo haber evolucionado como una característica más, porque suponía una adaptación beneficiosa para la supervivencia del individuo y en definitiva de la especie, o pudo haber sido un efecto colateral de la evolución de algún otro rasgo como por ejemplo del tamaño del cerebro o de la inteligencia general (Hauser *et al.*, 2002).

La investigación sobre la aparición del lenguaje hablado se ha basado en datos proporcionados por la paleontología. Según los datos aportados por los estudios realizados en el registro fósil a partir de estudio de los endocastos, que son moldes que se sacan del interior de la cavidad craneal de los fósiles, ya el primer representante del género Homo (figura 1), el *Homo habilis*, que vivió hace unos 2 millones de años aproximadamente, tendría un centro de Broca, una de las áreas clave del lenguaje, como se verá posteriormente y que serviría en estos homínidos para interpretar gestos, por lo que se supone que este homínido se comunicaba a base de gestos (Wilkins y Wakenfield, 1995). Pero esto no parece haber sido suficiente para que se produjera la aparición del lenguaje tal y como es hoy en día. El siguiente representante del género Homo, el *Homo erectus*, tenía un mayor volumen craneal que su antecesor, por lo que algunos investigadores como Bickerton (2007) piensan

que de la evolución del *Homo erectus*, que entre otros aspectos supuso un aumento de la capacidad craneal, habría surgido un protolenguaje, del que posteriormente habría evolucionado el lenguaje.

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

Existen dos condiciones que deben darse para que el lenguaje se desarrolle, la aparición del pensamiento simbólico y el desarrollo de un aparato fonador lo suficientemente sofisticado como para poder producir los sonidos del lenguaje. Estas dos características aparecen ya en el *Homo heidelbergensis* que vivió hace 600.000 años aproximadamente y cuyos fósiles se han encontrado en el yacimiento arqueológico de la sierra de Atapuerca, en Burgos. Este homínido ya tenía un volumen craneal grande, que permitió la aparición del pensamiento simbólico, como se pone de manifiesto en los enterramientos funerarios encontrados y en las herramientas descubiertas en ellos. Además, en esta especie, se producen unos cambios en el aparato fonador que son imprescindibles para la producción de los sonidos articulados del habla como son la modificación del hueso hioides y el descenso de la laringe (Martínez y cols., 2004) que están representados en la figura 2.

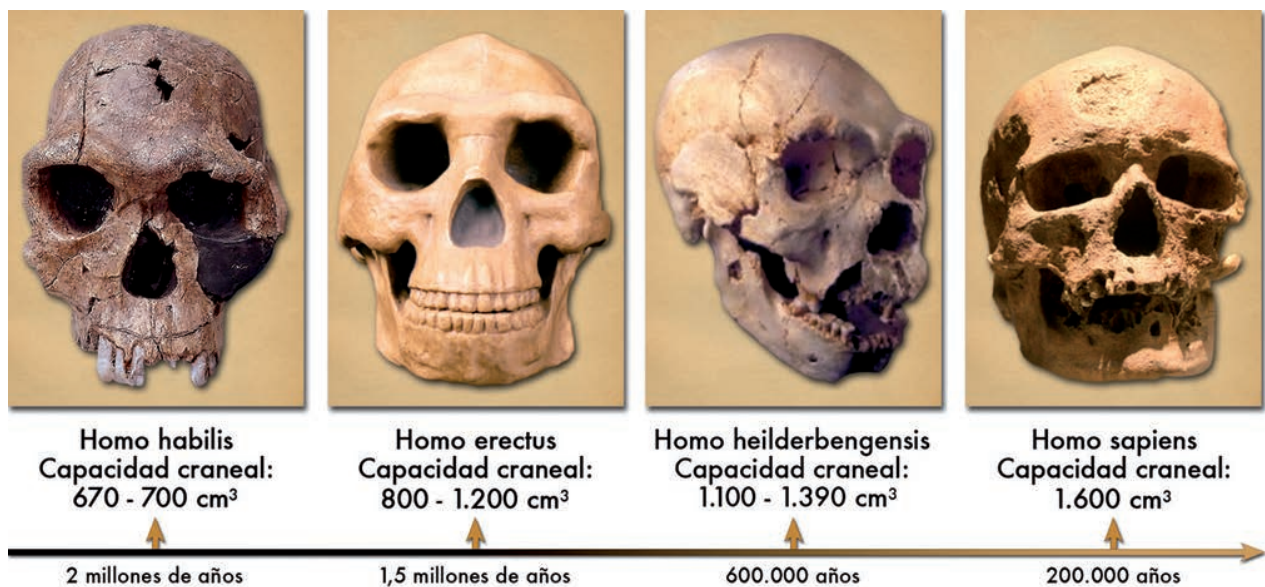


Figura 1. Evolución de la capacidad craneal del género Homo. Se piensa que el incremento en la capacidad craneal ha sido fundamental para el desarrollo del lenguaje.



Figura 2. Comparación del hueso Hioides en el chimpancé (A) y en los seres humanos (B). En la parte inferior de la figura se muestra la posición de la laringe en los chimpancés y en los seres humanos.

Pensamiento simbólico: capacidad para crear y utilizar representaciones abstractas de la realidad. Para algunos autores, es la capacidad que diferencia a los *Sapiens* de otros homínidos.

El hioides es un hueso pequeño con forma de herradura que está colocado en el cuello y que en las personas posibilita una articulación comprensible. El hueso hioides está presente también en algunos animales, como los grandes simios, y les posibilita realizar una gran gama de sonidos que utilizan como mensajes, por ejemplo de alerta en caso de peligro. Además, es necesario que la laringe cambie de posición y descienda para poder producir lenguaje. Una laringe más baja hace posible la aparición de los sonidos propios del habla, algo que no sucede en los chimpancés, que tienen la laringe más alta. Sin embargo, esta nueva posición de la laringe hace que sea más peligroso alimentarse porque hay mayor facilidad para atragantarse con la comida, lo que aumenta el riesgo de morir por asfixia debido a un atragantamiento. Y si con la laringe más baja aumenta el riesgo de morir por asfixia, entonces la aparición del lenguaje hubo de proporcionar una ventaja evolutiva grande al género *Homo*,

ya que se hace a costa de una mayor probabilidad de muerte por asfixia. Estos cambios anatómicos en el aparato fonador, a la vez que la aparición de un cerebro de mayor tamaño y complejidad, posibilitaron la aparición y desarrollo del lenguaje en los *Homo sapiens* hace 200.000 años, que anatómicamente ya era muy parecido al hombre moderno. Los grandes avances tecnológicos que se producen desde la aparición del *Homo sapiens* se piensa que están provocados en gran parte por el desarrollo del lenguaje (Hauser y cols., 2014).

Pero, ¿cómo surge el lenguaje? ¿Desde dónde evoluciona a su forma actual? Como ya se ha indicado anteriormente, una teoría postula que el lenguaje surge a partir de los gestos. El *Homo habilis* tenía un centro de Broca que utilizaría para interpretar gestos y este hallazgo ha dado lugar a la primera teoría que postula que el lenguaje gestual, los signos, estaría en la base del lenguaje oral, puesto que los primeros homínidos ya contaban con una estructura cerebral para entenderlo (Corballis, 2003). Además, los grandes simios presentan cerebros especializados con características muy parecidas a las de los humanos, como por ejemplo asimetría entre los dos hemisferios cerebrales en áreas clave para el lenguaje como el área de Brodmann 44 (AB 44), que es mayor en el hemisferio izquierdo, lo que hace que estos simios tengan un repertorio gestual amplio que pudo evolucionar hasta el lenguaje en el caso de los humanos. A medida que fuera evolucionando este lenguaje gestual se irían incorporando vocalizaciones hasta llegar al lenguaje definitivo (Corballis, 2014).

Otros investigadores proponen que el lenguaje se ha desarrollado paso a paso a partir de otras formas primitivas de comunicación, de un protolenguaje (para ampliar información Bickerton, 2007), en las que los movimientos de la mandíbula para acciones como masticar y succionar y los chasquidos de los labios podrían haber sido los primeros signos de la comunicación que podría haber dado origen a la sílaba y pudo haber precedido al lenguaje gramatical (Pinker, 2012).

Protolenguaje: un sistema arbitrario de vocalizaciones que etiquetan un pequeño número de conceptos preexistentes generalmente referidos a objetos.

Aunque no se sepa con seguridad de dónde surge o cómo evoluciona, el lenguaje humano primitivo servía para intercambiar información o para fomentar la cooperación entre los individuos en aspectos que eran

CUADRO C.1. Aves y lenguaje.

Entre los sonidos que se pueden escuchar en la ciudad o en el campo, están casi siempre presentes los producidos por las aves. Casi todas las aves emiten unos sonidos simples y cortos, que se denominan reclamos y que se utilizan como señales de alarma, o para mantener junta a la bandada. Pero otras especies de aves, los pájaros canoros, tienen además otro tipo de vocalizaciones más complejas y que resultan armoniosas al oído humano, que denominamos canto de los pájaros y que se han utilizado como modelo para entender la evolución del lenguaje humano.

Charles Darwin había notado un marcado paralelismo entre los mecanismos del aprendizaje del canto de las aves y el aprendizaje de las vocalizaciones en los niños. En las más de 5000 especies de pájaros canoros identificadas, generalmente cantan los machos, que aprenden a cantar por imitación. Este mecanismo, la imitación, es el mismo que utilizan los bebés humanos de ambos sexos para el aprendizaje del lenguaje. Y este aprendizaje se hace en las aves mediante la memorización durante los primeros meses de vida, de partes de canciones propias del hábitat donde viven. En los niños, se imitan los sonidos de los adultos que darán lugar al balbuceo. Posteriormente en el desarrollo en las aves empiezan a cantar y el canto se utiliza con dos propósitos, el apareamiento y la defensa del territorio. En las personas, el balbuceo dará lugar al lenguaje adulto, con toda la singularidad que se explica en este capítulo.

Los pájaros canoros son un modelo para estudiar la evolución de la comunicación vocal, ya que, entre las especies de este grupo, se producen variaciones en el tipo de canto tanto en la complejidad del mismo como en el número de canciones que componen el repertorio de cada una. Como señalan Woolley y Moore (2011) las características tan heterogéneas, incluso entre especies emparentadas muy estrechamente, proporcionan un marco de estudio para investigar cómo las propiedades físicas de una señal de comunicación han evolucionado en relación al sistema sensorial que se utiliza para percibir dicha señal. Además, el hecho de que los pájaros aprendan a cantar, ofrece un marco de estudio para investigar el papel de las influencias sociales y ambientales durante el desarrollo en el canto de las aves.

El canto de las aves se utiliza en la selección sexual, en la competición intrasexual y en el reconocimiento individual. Como ya se ha dicho, en la mayoría de las especies, el macho canta y la hembra utiliza el canto como una pista para elegir pareja para el apareamiento, ya que las canciones más complejas resultan más atractivas para las hembras. Además, el canto se utiliza para el reconocimiento de los individuos de una especie, puesto que las características acústicas del mismo son específicas no solo de la especie sino también de cada individuo. Esta especificidad permite a cada individuo reconocer a su pareja o a sus vecinos dentro de un territorio y así mantener la cohesión social. Del análisis de la utilización del canto, han surgido diferentes hipótesis que intentan explicar la evolución de las vocalizaciones en las aves (para una revisión en profundidad consultar Nowicki y Searcy, 2014). Una de ellas es la **Hipótesis del dialecto vocal**, que explica que el aprendizaje vocal evoluciona para promover la adaptación geográfica a las condiciones ambientales locales, de manera que los machos aprenden a cantar en patrones típicos de sus lugares de origen y, las hembras aprenden a preferir como parejas a machos que cantan en los dialectos locales. Otra hipótesis que proviene de los pájaros es la **Hipótesis de las adaptaciones al ambiente** que postula la adaptación a las señales acústicas del hábitat local, ya que en determinados ambientes hay señales acústicas que se oyen mejor que otras y los pájaros preferirían aquellas que se oyen mejor. Los especialistas consideran que si esta hipótesis opera en el que aprende independientemente de si otros aprenden, esta podría explicar el origen y el mantenimiento del aprendizaje de las vocalizaciones.

Sin embargo, la hipótesis que recibe más apoyo es la **Hipótesis de la selección sexual** que postula que el aprendizaje vocal promueve la complejidad del repertorio vocal porque las hembras prefieren la complejidad vocal, que estaría asociada a una mejor calidad en los genes del macho. Esto se explicaría puesto que las estructuras que controlan el canto se desarrollan en periodos en los que el ave es más susceptible al estrés durante el desarrollo. Aquellos individuos con genotipos más resistentes desarrollan mejores fenotipos y cantos y, son por tanto preferidos por las hembras. Sin embargo, otros autores dicen que al ser parte de los rituales de apareamiento de las aves, el canto podría considerarse como un mecanismo de aislamiento reproductivo que favorece la reproducción selectiva. La selección sexual en sí misma, sería la responsable de la evolución del lenguaje humano mediante la elaboración de un protolenguaje que daría lugar al lenguaje como lo conocemos.

Otros autores han señalado la existencia de estructuras neurales similares en los pájaros y en las personas que están implicadas en la comunicación así como la conservación de los mecanismos de codificación auditiva entre las diferentes especies, que junto con la presencia del gen FOXP2 en estos pájaros, hacen de las aves un buen modelo de estudio para la evolución del aprendizaje de las vocalizaciones que se puede aplicar también al lenguaje humano (Woolley y Portfors, 2013).

Así que por si acaso, la próxima vez que oiga el canto de un pájaro escuche con atención. A lo mejor está tratando de decirle algo.

importantes para la supervivencia, como por ejemplo la caza (algunos de estos propósitos son también aplicables en el caso de las aves, como se explica en el cuadro de texto 1). Así el lenguaje podría haber evolucionado hasta su forma actual mediante la selección natural, porque representaba una adaptación beneficiosa que favorecía la supervivencia, especialmente cuando los individuos forman grupos grandes para convivir, puesto que una comunicación más rica les confería una ventaja evolutiva sobre aquellas otras especies que también estaban agrupadas para sobrevivir (Bickerton, 2007). Tal y como explica Pinker (2010), el producto final del aprendizaje de las habilidades que posibilitan la supervivencia se almacena en el cerebro y el lenguaje es el medio a través del cual se puede transmitir esta información de un cerebro a otro sin tener que pasar por todas las experiencias uno mismo, ya que se pueden aprovechar las experiencias de los otros. En este sentido la habilidad de compartir los conocimientos y la aplicación de la «tecnología» a través del lenguaje podría haber sido el principal elemento en la evolución de la cooperación entre los homínidos que, teniendo una combinación de precondiciones (ser bípedos, vivir en grupo, tener alimentación omnívora), se incrementaría en complejidad en aquellas especies que usaban herramientas y tenían además adaptaciones al lenguaje, dando lugar al moderno *Homo sapiens*.

2.3. ¿Existe un gen del lenguaje?

En las personas, el lenguaje se despliega sin aparente esfuerzo en los tres primeros años de vida, de tal forma que a los 2 años y medio aproximadamente un niño puede hacer frases completas y utilizar 500 palabras (Harvey, 2014). Sin embargo, la habilidad para diferenciar los sonidos del lenguaje oral cambia en el primer año de vida. Entre los 6 y los 12 meses, el niño puede discriminar todos los sonidos de distintas lenguas pero, en este periodo, se produce un incremento en la discriminación de los sonidos del habla materna y un deterioro en la percepción de los sonidos de lenguas extranjeras. Este patrón es universal, ya que no depende de la lengua materna y además se corresponde con el periodo crítico de desarrollo del lenguaje (Khul, 2011), aunque esto no significa que después de los tres años no se puedan aprender nuevas palabras, ya que lo largo de la vida se pueden aprender nuevas palabras e incluso nuevas lenguas.

La facilidad en el desarrollo del lenguaje hablado ha sido la base para suponer que es un rasgo innato de la

especie humana que tendría que estar codificado en los genes, por lo que se ha intentado identificar al gen o los genes que posibilitan el desarrollo del lenguaje. En la actualidad, gran parte del conocimiento sobre las bases genéticas del lenguaje proviene de los estudios realizados en los pacientes que presentan un Trastorno Específico del Lenguaje (TEL). Bajo este término se agrupa un rango heterogéneo de desórdenes que implican el retraso o la imposibilidad del desarrollo de las habilidades tanto de lenguaje hablado como del escrito, que con frecuencia van asociados a otros trastornos tales como la dislexia, los trastornos del espectro autista y los trastornos de atención e hiperactividad (ver figura 3) (van der Lely y Pinker, 2014).

Trastorno específico del lenguaje: está constituido por un grupo de desórdenes que implican el retraso o la imposibilidad del desarrollo de las habilidades tanto de lenguaje hablado como del escrito.

En general, las personas afectadas con el TEL presentan diferentes grados de deterioro en las funciones gramaticales, morfológicas e incluso fonológicas. El estudio de los genes que participan en el TEL ha constituido la base de la investigación para tratar de determinar las bases genéticas del lenguaje debido a la cual se han identificado cuatro genes, dos en el cromosoma 7 y dos en el cromosoma 16, que están implicados en algún aspecto del lenguaje oral. El primero de los genes fue identificado en una familia inglesa que se denominó familia KE en la que se producía un tipo de TEL. En esta familia, en la que prácticamente la mitad de los miembros están afectados en 4 generaciones, las personas afectadas presentaban dispraxia verbal o dificultades en la articulación que tienen como consecuencia una incapacidad para realizar los movimientos musculares coordinados que se necesitan para el habla. Además, presentaban problemas gramaticales como por ejemplo dificultad con la regla de formación de plurales o con el uso adecuado de pronombres.

Dislexia: es una dificultad para leer que no es consecuencia de un déficit visual, motor o intelectual.

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

En 2001, Lai y col. identificaron una mutación del gen Forkheas Box P2 (*FOXP2*), que está presente en el brazo largo del cromosoma 7 en los afectados de TEL de la familia KE. El gen *FOXP2* codifica un factor de transcripción que regula la traducción de otros segmentos del ADN en sus productos génicos, de tal forma que controla la activación o inactivación de otros genes y está implicado en la coordinación de la información sensorial y motora y en la realización de movimientos complejos. Este gen es de expresión temprana en el embrión, en la corteza cerebral y en otras regiones que posteriormente conformarán el cerebelo, el tálamo y los ganglios basales. De hecho, en los escáneres cerebrales realizados a las personas de la familia KE afectadas por la mutación de este gen, se vieron anomalías estructurales cerebrales, tales como una menor densidad de materia gris en el núcleo caudado, el cerebelo, el giro frontal inferior y en el área de Broca. Además, en las mismas personas se daban también anomalías funcionales en lo que respecta a la lateralización del lenguaje, puesto que estas personas no muestran activación de las áreas que participan en el lenguaje hablado, como el área de Broca y, a la vez, muestran sobreactivación de otras áreas que no están implicadas en tareas lingüísticas.

Este gen está presente también en los animales y se ha demostrado que está altamente conservado, es decir, que el gen es muy similar en varias especies incluyendo las aves. La estructura actual del gen *FOXP2* en los humanos surgió hace 100.000 años, periodo en el que como ya se ha explicado aparece el hombre moderno. Corballis (2009) establece un vínculo entre la

mutación del gen *FOXP2* y el desarrollo de la cultura humana. Según su teoría, la expansión del *Homo sapiens* se debe en parte a la mutación del gen *FOXP2*, que hizo que el lenguaje se hiciera completamente autónomo de los gestos, es decir que se liberaran las manos para hacer una comunicación más eficiente, acompañada de un desarrollo del área de Broca y de una capacidad mayor para coordinar movimientos complejos. Aunque no se puede afirmar que el gen *FOXP2* sea «el gen responsable del lenguaje», si que tiene una influencia en el mismo ya que es suficiente la mutación de una de sus copias para provocar diferentes trastornos en el lenguaje. Además su posición como regulador de otros genes, que también intervienen en el lenguaje, como se verá a continuación, hace que sea imprescindible para la producción y comprensión del lenguaje.

El otro gen relacionado con el lenguaje que está en el cromosoma 7, en el brazo corto, es el *CNTNAP2* (del inglés *Contactin-associated protein-like 2*). Se expresa fundamentalmente en la corteza frontal y ha sido asociado a formas complejas de TEL. Este gen, que está directamente regulado por el gen *FOXP2*, es el responsable de la localización de los canales de potasio en las neuronas en desarrollo y tiene un papel relevante en la facilitación de las interacciones entre las neuronas y la glía durante este periodo. Las personas que presentan una mutación en este gen, sin que se den otras condiciones médicas, no pueden realizar la tarea de repetición de pseudopalabras, que son secuencias de letras que parecen palabras pero que no tienen significado (como por ejemplo PECRO, LIDRO, DOMBERO). Esta

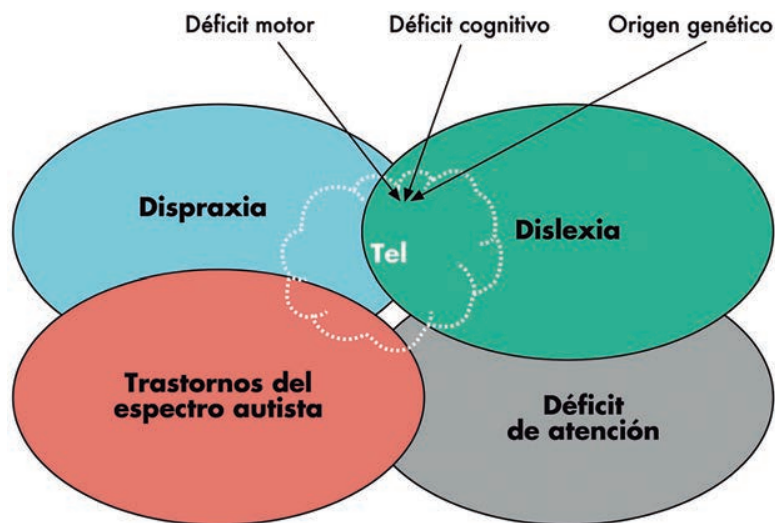


Figura 3. Representación de la relación del TEL con otros trastornos del desarrollo.

tarea consiste en la repetición de listas de pseudopalabras, que se realiza en ensayos sucesivos en los que se van incrementando la longitud y complejidad de las mismas. Para realizar la tarea de repetición de pseudopalabras se requiere la utilización de la memoria a corto plazo fonológica, por lo que se considera una buena medida de este tipo de memoria, que se piensa que está también afectada en las personas que presentan estas formas complejas de TEL (Aguado y cols., 2006). En la actualidad, este gen se ha asociado a distintos trastornos del neurodesarrollo incluido el síndrome de Tourette, la esquizofrenia y los trastornos del espectro autista, por lo que parece que el gen *CNTNAP2* tiene una función principal en el desarrollo del sistema nervioso y que sus alteraciones dan como resultado diferentes neuropatologías, en las que el lenguaje también está afectado (Alarcon y cols., 2008).

Por último, los genes *ATP2C2* (del inglés *calcium-transporting ATPase 2C2*) y el *CMIP* (del inglés *c-MAF inducing protein*), situados ambos en el brazo largo del cromosoma 16, también parecen estar implicados en algún aspecto del lenguaje. El gen *CMIP* participa en la remodelación del citoesqueleto de las células, que es imprescindible para la migración neuronal y la formación de sinapsis. La actividad del gen *ATP2C2* está implicada en la regulación del ion de calcio. Las personas con alguna mutación en estos genes también muestran dificultades en la tarea de repetición de pseudopalabras, por lo que al igual que el gen anterior parecen estar implicados en las tareas de memoria más que en el lenguaje en sí mismo.

El estudio de los genes que están en la base del lenguaje es muy complejo debido en parte a que los genes que participan en alguna de las funciones del lenguaje están involucrados en muchos otros procesos. Sin embargo, los genes que están relacionados con el TEL tienen algunas características comunes:

- Son genes de expresión temprana.
- Se expresan en las mismas zonas del cerebro.
- Están involucrados en tareas cruciales para el correcto desarrollo del sistema nervioso.

Por lo expuesto anteriormente, no se puede decir de forma inequívoca que los genes aquí descritos son los genes responsables del lenguaje oral, aunque sí se puede afirmar que tienen una función importante en el mismo.

Pseudopalabras: agrupación de letras con apariencia de palabra pero sin significado.

RESUMEN INTERMEDIO.

El lenguaje humano es una característica especial de nuestra especie. Es un sistema jerárquico en el que los elementos se combinan entre sí para producir las palabras y las frases con la intención de comunicarse. Tiene dos formas principales, la forma oral y la forma escrita que presentan características diferentes pero que comparten el objetivo de transmitir información.

No se sabe con certeza cuando, ni como o porqué surge el lenguaje en el linaje evolutivo del hombre. Diversos cambios anatómicos, como el aumento de la capacidad craneal y modificaciones en el aparato fonador junto con el desarrollo del pensamiento simbólico, son fundamentales para la aparición del lenguaje. Estos cambios están ya presentes en el *Homo heidelbergensis* que vivió hace unos 600.000 años aproximadamente y del que se han encontrado restos fósiles en el yacimiento de Atapuerca en Burgos. Todavía en la actualidad existe un intenso debate acerca de si el origen del lenguaje está en los gestos o en las primeras vocalizaciones que posibilitaron la aparición de un protolenguaje que evolucionó posteriormente. Pero lo que no se discute es que la aparición del lenguaje en los homínidos debió suponer una ventaja evolutiva, no exenta de riesgos y se podría decir que gran parte del éxito en la supervivencia de nuestra especie se debe al lenguaje ya que el aprendizaje de las habilidades que posibilitan la supervivencia se puede transmitir a los otros miembros de la especie. A través del lenguaje por tanto, se pueden transmitir los conocimientos y también la tecnología que propiciaría la cooperación entre los homínidos y que junto con otras capacidades que también han evolucionado han dado lugar al moderno *Homo Sapiens*.

Puesto que el lenguaje se desarrolla de manera natural en los niños en condiciones normales, se ha supuesto que podría tener un origen genético y se han intentado identificar los genes del lenguaje a partir del estudio de personas que están afectadas por un trastorno específico del lenguaje. El primer gen identificado el gen *FOXP2* tuvo gran repercusión entre los estudiosos del lenguaje, puesto que se pensaba que podría ser el gen clave para el desarrollo del mismo. En la actualidad se han descubierto varios genes que están implicados en el lenguaje que comparten algunas características comunes aunque ninguno de ellos parece ser el responsable directo de dicha capacidad.

3. LATERALIZACIÓN CEREBRAL EN EL LENGUAJE

El cerebro humano está dividido en dos estructuras denominadas hemisferios cerebrales que presentan diferencias anatómicas y funcionales entre ellos. Cada uno de los dos hemisferios recibe la información y controla

los movimientos de la parte contraria del cuerpo, es decir, el hemisferio derecho controla el lado izquierdo del cuerpo y, el hemisferio izquierdo lo hace con el lado derecho del cuerpo. Los dos hemisferios están conectados por las comisuras, que son haces de fibras que conectan unas regiones cerebrales de un hemisferio con las del otro. Existen tres comisuras principales que son, la comisura anterior, la comisura posterior y el cuerpo calloso. Este último, contiene más de 200 millones de fibras y es la mayor vía de comunicación entre los hemisferios. A través del cuerpo calloso se lleva a cabo el traspaso de información de un hemisferio a otro, produciéndose una integración de la información que proviene de cada hemisferio. Como se verá más adelante, el cuerpo calloso ha sido ampliamente estudiado desde los años 60 del siglo pasado, y de su estudio se han obtenido datos muy importantes sobre la lateralización cerebral.

El interés por conocer si diferentes funciones residen en un lugar concreto del cerebro es muy antiguo. Muchos años antes de la existencia de las técnicas de neuroimagen, Korbinian Brodmann (1909) mediante la observación de la corteza cerebral en tejido *post mortem*, realizó un mapa citoarquitectónico de la misma en el que definió 43 áreas diferentes mediante la agrupación de células, basándose en la tipología que presentaban, como se puede ver en la figura 4. Así que a cada área de la corteza con una citoarquitectura común, se le asignó un número, ya que Brodmann suponía que las áreas corticales que presentan un aspecto diferente realizarían funciones diferentes (Amunts y Zilles, 2015). Aunque las áreas que definió

Brodman han sido posteriormente revisadas y ampliadas, esta clasificación funcional de la corteza continúa siendo muy utilizada especialmente en el estudio del lenguaje.

En la actualidad, se está llevando a cabo una intensa investigación en este campo fuertemente apoyada por los datos que proceden de los estudios realizados con las modernas técnicas de neuroimagen, que también se han empleado para el estudio de las asimetrías morfológicas y funcionales entre las áreas homólogas de los hemisferios derecho e izquierdo. La Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) y la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP), se han utilizado para describir la asimetría cerebral a un nivel macroscópico mientras que a nivel molecular se ha estudiado con técnicas neurohistológicas como la autorradiografía y la inmunohistoquímica, para analizar diferencias entre los hemisferios en la expresión de genes o de proteínas (Rentería, 2012). Las principales asimetrías que se han descrito son de dos tipos: las asimetrías estructurales o morfológicas, que se refieren a las diferencias en la estructura del cerebro y, las asimetrías funcionales que se refieren a la lateralización cerebral de las funciones cognitivas. Entre las asimetrías estructurales, se han encontrado diferencias en el tamaño y densidad de materia gris de áreas determinadas, en el grosor de la corteza cerebral, o en la asociación de zonas cerebrales con funciones cognitivas superiores, pero en este epígrafe se van a revisar aquellas que tienen especial relevancia para el lenguaje (para una revisión de las asimetrías, consultar Rentería, 2012).

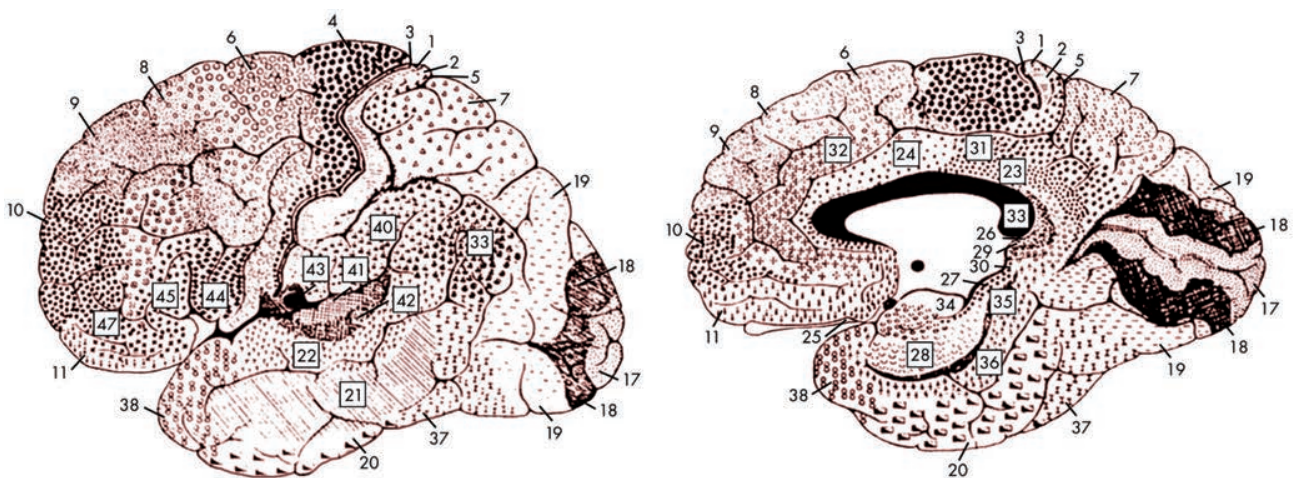


Figura 4. Reproducción de los dibujos originales de K. Brodmann en los que se muestra la división de la corteza en diferentes áreas funcionales identificadas con números.

3.1. Asimetrías morfológicas relacionadas con el lenguaje

Una de las principales asimetrías estructurales que han sido descritas en el cerebro es la asimetría frontooccipital. Esta asimetría se produce porque los volúmenes de las regiones frontal y occipital de los dos hemisferios son diferentes, debido a que existe una protrusión de un hemisferio con respecto al otro, que tiene como resultado una configuración cerebral característica que se conoce como petalia. La petalia frontal se produce porque el lóbulo frontal del hemisferio derecho sobresale por la parte anterior y es más ancho que el izquierdo, mientras que el lóbulo occipital muestra el patrón contrario, produciéndose la petalia occipital (Toga y Thompson, 2003). Así, el lado derecho del cerebro está ligeramente deformado hacia delante con relación al hemisferio izquierdo, en un patrón que se conoce como Torsión de Yakovlev (Toga y Thompson 2003), representado en la figura 5. Varios estudios realizados con neuroimagen, han demostrado que aunque el hemisferio izquierdo de los recién nacidos es más grande que el derecho en las primeras semanas de vida, la asimetría frontooccipital que se encuentra en adultos no está presente al nacimiento, ni antes del primer año de vida. Además, estos trabajos también revelaron que la sustancia gris del cerebro se desarrolla de manera diferente, siendo las regiones occipitales y parietales las que crecen más deprisa en comparación con las prefrontales. En los dos siguientes años sin embargo, el lóbulo frontal derecho se desarrolla más rápido que el izquierdo, pero el lóbulo izquierdo parece crecer durante más tiempo que el derecho, de tal manera que a la edad de 3 años se han establecido las asimetrías estructurales y funcionales que se observarán en la vida adulta (Chiron y cols., 1997; Gilmore y cols., 2007; Homae, 2014). Esta asimetría se ha relacionado con el grado de dominancia de la mano derecha, y está presente en los humanos modernos y en los grandes simios, pero no en ninguna otra especie de primates (Hopkins y cols., 2007).

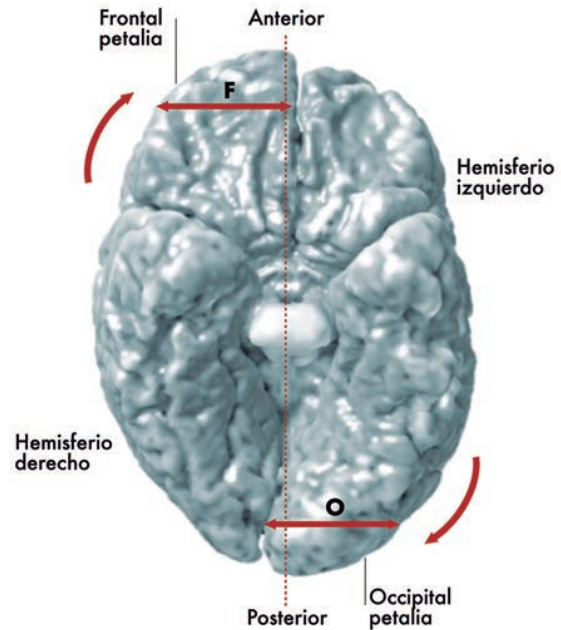


Figura 5. Petalias cerebrales

En lo que se refiere a las asimetrías morfológicas relacionadas con el lenguaje, diferentes estudios las han identificado en varias zonas del cerebro (para revisión, Toga y Thompson, 2003). Una de las asimetrías más descritas es la que se presenta en la cisura lateral o cisura de Silvio, en torno a la que se agrupan las áreas clásicas del lenguaje, que es más larga y más horizontal en el hemisferio izquierdo que en el derecho. Sin embargo, la asimetría más prominente del cerebro humano fue descrita por Geschwind y Levitsky en 1968, y está localizada en el giro temporal superior, concretamente en el *Planum Temporale* que, como se explicará más adelante, desempeña una función muy destacada en el procesamiento fonológico del lenguaje. El *Planum Temporale* es significativamente mayor en el hemisferio izquierdo que en el derecho en aproximadamente dos tercios de la población (figura 6), y esta diferencia de tamaño es evidente incluso en el feto humano a las 31 semanas de gestación (Corballis 2003). Esta asimetría, que también ha sido demostrada en otros primates ha sido confirmada por estudios que utilizan resonancia magnética (para revisión Specht, 2014; Rentería, 2012; Corballis, 2014). Relacionada con la asimetría del *Planum Temporale* se encuentra la asimetría en el giro de Heschl, que se puede observar en la figura 6, ya que se ha comprobado que el giro de Heschl del hemisferio izquierdo es más grande en personas diestras (Penhune y cols., 1996).

Asimetría estructural: se refiere a diferencias en la morfología del cerebro entre los dos hemisferios.

Asimetría funcional: se refiere a diferencias en la funcionalidad de los dos hemisferios.

Petalia: son las impresiones que deja el cerebro en la base del cráneo y que constituyen una impresión del volumen del cerebro.

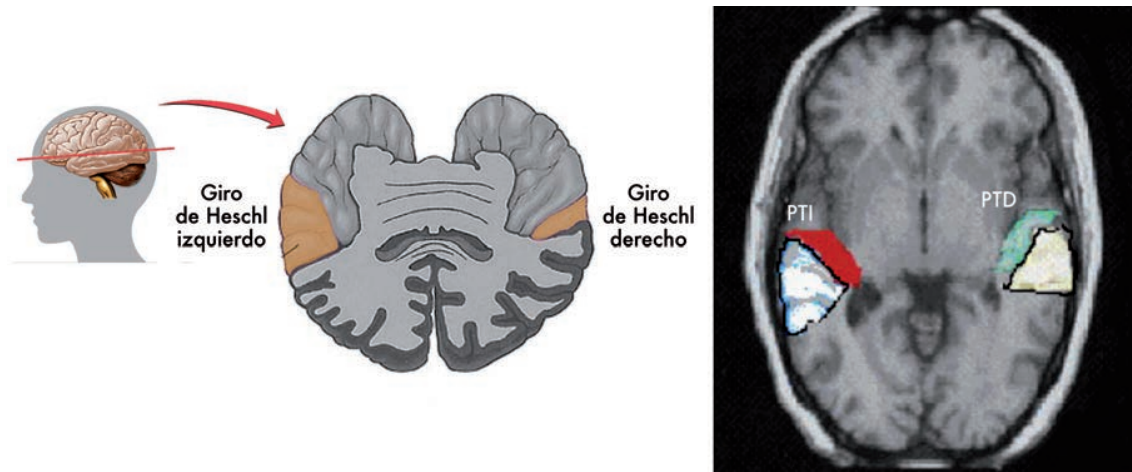


Figura 6. En el dibujo se puede observar la asimetría en el Giro de Heschl, (marcada en marrón), que es doble en el hemisferio izquierdo en comparación con el derecho. A la derecha, una imagen de RM que muestra la asimetría del *Planum Temporale*.

El área de Broca, que es otra zona importante relacionada con el lenguaje como se verá posteriormente, también es asimétrica. El área de Broca, que se corresponde con las áreas de Brodmann 44/45 (AB 44/45) (figura 9), está localizada en el giro inferior frontal y, es estructuralmente más larga en el hemisferio izquierdo que en el derecho. Esta diferencia está propiciada por un área 44 más asimétrica y con una distribución de neurotransmisores también asimétrica en esta zona (Keller y cols., 2009; Amunts y cols., 2010).

Otra estructura relacionada con el lenguaje en la que está presente la asimetría es en el fascículo arquea-

do, que es una de las vías de conexión entre el lóbulo temporal posterior y la corteza inferior frontal y, en el que usando Imágenes con tensores de difusión (ITD) se han descrito tres segmentos, que se pueden apreciar en la figura 7 (Catani y Mesulam, 2008; Thiebaut de Schotten y cols., 2011).

El primer segmento, representado en rojo en la figura, es una conexión directa temporo frontal que se correspondería con las descripciones clásicas del fascículo arqueado. El fascículo arqueado tiene también dos segmentos indirectos: el segmento anterior, representado en verde en la figura, que conecta el área de Broca

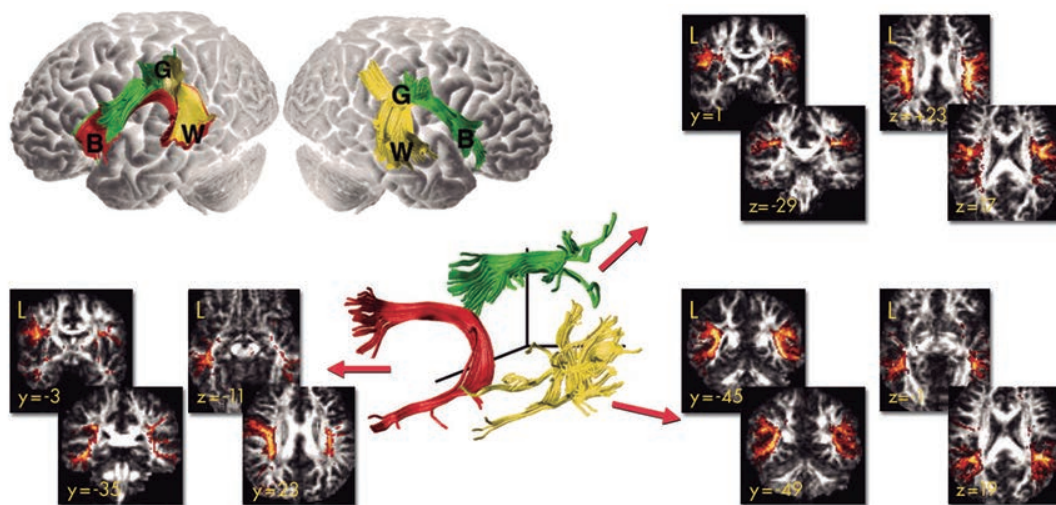


Figura 7. Representación de los tres segmentos del Fascículo arqueado (FA). B: área de Broca; G: área de Geschwind; W: área de Wernicke. Adaptada de Thiebaut de Schotten y cols., 2011.

con la corteza parietal inferior (área de Geschwind) y el segmento posterior, marcado en amarillo en la figura 7, que conecta el área de Wernicke con la corteza parietal inferior. El segmento directo del fascículo arqueado está lateralizado en el hemisferio izquierdo en el 60% de la población (Catani y Mesulam, 2008). Por otra parte, un 17.5% de la población general, mostraron una simetría bilateral en el segmento directo (Berthier y cols., 2012). Esta representación asimétrica del fascículo arqueado es diferente además en hombres y mujeres, siendo más frecuente la asimetría en los hombres (85% de los hombres) que en las mujeres (40% de las mujeres). Además, se ha demostrado que, el grado de lateralización influye en la capacidad de recuperación del lenguaje de los pacientes después de una isquemia cerebral. Forkel y colaboradores (2014) han demostrado que los pacientes con afasia por lesión en el hemisferio izquierdo después de una isquemia, tienen más probabilidad de recuperar una capacidad normal para el lenguaje si tienen un mayor volumen del segmento largo del fascículo arqueado, en el hemisferio derecho que no está afectado.

Afasia: se define como una alteración básica de la producción o de la comprensión del habla producida por una lesión cerebral.

Las asimetrías encontradas en las zonas relacionadas con el lenguaje parecen estar altamente conservadas, como se ha observado en personas que presentan un síndrome denominado *situs inversus totalis*. En las personas que padecen este síndrome, los órganos del cuerpo están colocados en una disposición contraria a la encontrada normalmente y, tienen también invertida la asimetría encontrada en las petalias. Sin embargo, tanto la dominancia izquierda para el lenguaje como las otras asimetrías relacionadas con el lenguaje están conservadas (Rentería, 2012). ¿Y cuál podría ser la razón de la existencia de estas asimetrías? La respuesta parece ser que, la lateralización podría tener alguna ventaja evolutiva encaminada a aumentar la velocidad y la capacidad de procesamiento de la información, ya que la especialización hemisférica permite un incremento en la eficacia, puesto que es más eficiente el trabajo de las neuronas si están concentradas en una función en particular en un hemisferio determinado. Además, al estar especializados, los hemisferios pueden llevar a cabo procesos simultáneos que no interfieren entre sí al no utilizar los mismos circuitos cerebrales (Badzakova-Trajkov y cols., 2016).

3.2. Asimetrías funcionales

Todavía más llamativa que estas asimetrías morfológicas es la existencia de asimetrías funcionales o lo que es lo mismo la lateralización de funciones. La lateralización hace referencia a que una función está especialmente representada en un hemisferio, por lo que se dice que un hemisferio es dominante para esa función. Entre las lateralizaciones más evidentes se encuentra la preferencia manual y, en el caso de funciones cognitivas superiores, el lenguaje, que ya presenta lateralización en niños de un año de edad (Holowka y Petito, 2002). Tanto en uno como en otro caso, se ha demostrado que el hemisferio izquierdo es dominante.

Gran parte del conocimiento que se tiene sobre las funciones de cada hemisferio, y en concreto sobre la implicación del hemisferio izquierdo en el lenguaje proviene de datos sobre pacientes que tienen el cuerpo calloso seccionado, como se verá más adelante.

En cuanto a la preferencia manual por el uso de la mano derecha, está ampliamente representada con un 90% de la población diestra comparada con el 10% de la población que es zurda (Ooki, 2014). Se ha relacionado a la Torsión de Yakovlev anteriormente mencionada con el grado de dominancia de la mano derecha, y se ha comprobado que las personas con una alta dominancia de dicha mano muestran esta torsión con más claridad que las personas zurdas, las cuales pueden llegar incluso a carecer de la petalia frontal derecha (Leask y Crow, 2001). La preferencia manual por el uso de la mano derecha, puede haber surgido de la preferencia del uso de la parte derecha del cuerpo para alimentarse, que ha sido demostrada para los cinco grupos de vertebrados (peces, reptiles, pájaros, anfibios y mamíferos). Algunos autores han propuesto que esta preferencia se quedó fija en los animales que desarrollaron manos (MacNeilage *et al.*, 2009) y, por eso se sugiere que las asimetrías representan un principio general de organización del sistema nervioso (Badzakova-Trajkov y cols., 2015). Se sabe que la preferencia manual está determinada en parte genéticamente y es dependiente de los genes que están involucrados en la diferenciación y organización de la simetría bilateral (Van Aghmael y cols., 2002). Esta preferencia ha sido también demostrada en simios y además, se ha sugerido que al ir aumentando la complejidad de las tareas para conseguir alimento, se hacía más necesario que el cerebro transmitiera la información lo más directamente posible a la mano más experta, y por eso la mano derecha se utiliza de forma

preferente para abordar tareas rutinarias, aunque especializadas. A partir de aquí, se propone que el control del lenguaje por el hemisferio izquierdo se produce por su especialización en la comunicación rutinaria vocal y no vocal. Un dato significativo es que los simios y nosotros mismos tendemos a gesticular con la mano derecha en las comunicaciones (Corballis, 2009).

Las primeras constataciones de la lateralización del lenguaje provienen de mediados del siglo XIX. En 1836, Marc Dax presentó una comunicación a una reunión de una sociedad médica en Francia, en la que recogía 40 casos de pacientes con problemas del lenguaje, y con la característica común de que todos presentaban una lesión en el hemisferio izquierdo. En 1864, Paul Broca presentó informes sobre pacientes con una lesión hemisférica en la corteza frontal, en concreto en la corteza inferior prefrontal, que recibió el nombre de área de Broca, que habían tenido trastornos graves del lenguaje. En 1868, John Hughlings Jackson introduce el término «dominancia cerebral», proponiendo que existiría un hemisferio dominante o mayor que sería el izquierdo mientras que el derecho sería el hemisferio mudo o menor. En esta misma línea, en 1900 Hugo Karl Liepmann describió que la apraxia, que consiste en la dificultad para realizar movimientos intencionados cuando se pide que se hagan fuera de contexto, estaba asociada a lesiones en el hemisferio izquierdo. Con estos y otros datos, que se iban encontrando en las diferentes investigaciones o en la práctica clínica, se llegó a la conclusión de que en el caso del lenguaje uno de los hemisferios, el izquierdo, es el que tenía mayor participación y se le llamó «dominante».

La confirmación de que esta lateralización en el lenguaje existía, vino de los estudios realizados a los pacientes comisurotomizados, a los que se les había realizado una operación, denominada comisurotomía, en la que se secciona el cuerpo caloso, provocando la desconexión hemisférica. Hay que tener presente que hasta entonces no se había podido demostrar una función importante para el cuerpo caloso. Esta operación se había realizado desde los años 40 del siglo pasado, a personas que sufrían crisis epilépticas especialmente graves e incapacitantes y, que no respondían al tratamiento farmacológico, para intentar frenar la propagación de dichas crisis. En estos pacientes no se observó ningún efecto que alterara significativamente su vida diaria, por lo que no se sabía qué función podría tener el cuerpo caloso. Posteriormente, se amplió la sección del cuerpo caloso a la comisura anterior, produciéndose los primeros casos de cerebro dividido (en inglés *Split brain*). Roger Sperry,

que obtendría el premio Nobel en Medicina en 1981 por sus trabajos en la especialización hemisférica, estudió la actividad de cada hemisferio en estos pacientes, a través de un procedimiento que permite analizar cada hemisferio por separado dependiendo de la modalidad de estímulos que se presente. Posteriormente, Michel Gazzaniga, estudió a pacientes con desconexión hemisférica utilizando un paradigma de presentación de estímulos a un solo hemisferio cerebral. Debido a la organización cerebral la información visual se cruza en el quiasma óptico así, cuando los ojos miran para enfocar un objeto, el hemisferio derecho ve objetos del campo visual izquierdo y el hemisferio izquierdo ve objetos del campo visual derecho mientras que los ojos no hagan un movimiento sacádico para enfocar otros objetos diferentes (figura 8A).

En los experimentos de Gazzaniga, se proyectaba un estímulo en el campo visual derecho por lo que la información llegaba al hemisferio izquierdo del cerebro y la persona podía nombrar el objeto que estaba viendo, ya que el hemisferio izquierdo «puede hablar». Si la proyección del estímulo se realizaba sobre el campo visual izquierdo, entonces la información llegaba al hemisferio derecho y la persona no podía nombrar lo que estaba

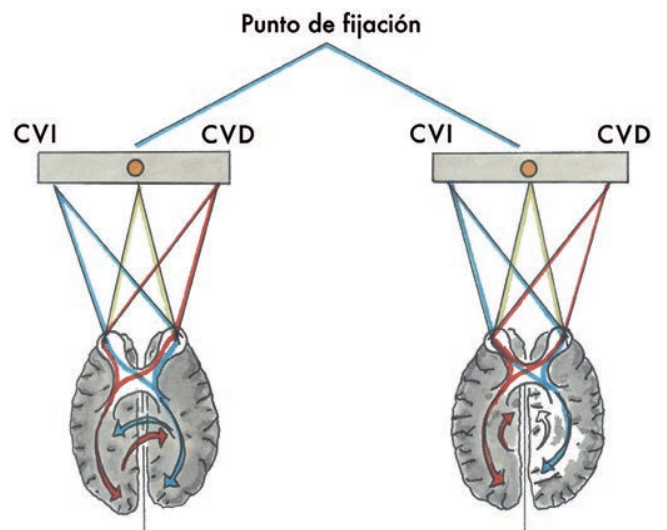


Figura 8A. Representación esquemática de cómo se produce el cruce de información visual en el cerebro. En el dibujo izquierdo, al estar el cuerpo caloso intacto, la información que procede del campo visual derecho (CVD) (flechas rojas) y del campo visual izquierdo (CVI) (flechas azules) se proyecta a su hemisferio correspondiente y además se produce una comunicación interhemisférica. En el dibujo de la derecha, que representa un cerebro con el cuerpo caloso seccionado, este cruce de información interhemisférico no se produce.

PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA

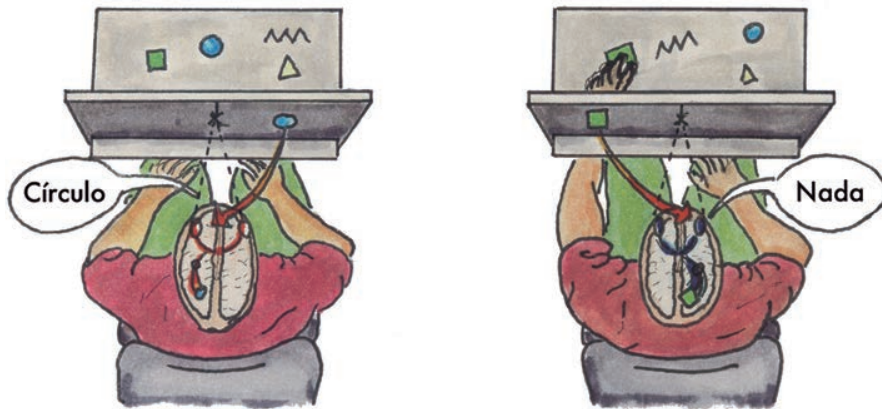


Figura 8B. Representación esquemática de los experimentos de Gazzaniga de selección de estímulos en pacientes con cerebro dividido. En la izquierda, al llegar la información visual al hemisferio izquierdo, la persona puede nombrar lo que está viendo. En la situación de la derecha, al llegarla información al hemisferio derecho, la persona no puede nombrar lo que está viendo, pero puede seleccionarlo correctamente de entre varios estímulos.

viendo, ya que el hemisferio derecho «es mudo» pero lo podía seleccionar correctamente entre varios estímulos que se le presentaban (figura 8B). Además, si se le pedía a los sujetos que nombraran un objeto que estaban explorando pero que no veían, solo podían hacerlo si estaba en la mano derecha, mientras que si lo exploraban con la mano izquierda no lo podían nombrar pero lo emparejaban correctamente.

A partir de estos datos se concluyó que el hemisferio izquierdo era el dominante para el lenguaje mientras que en el hemisferio derecho residían otras funciones no relacionadas con el lenguaje que se resumen en la tabla 1.

Comisurotomía: operación que se realiza en el cerebro en la que se secciona el cuerpo caloso, provocando la desconexión hemisférica.

Los estudios basados en las técnicas de neuroimagen han dado lugar a una revisión de lo que se conoce con respecto a la lateralización del lenguaje. Se ha demostrado que la lateralización del lenguaje no está presente al nacimiento sino que es producto de los procesos madurativos. Al nacimiento, el patrón que está presente es una interconectividad hemisférica, mientras que con la edad lo que se desarrolla es la conectividad intrahemisférica, especialmente en el hemisferio izquierdo en las tareas relacionadas con el lenguaje (Friederici *et al.*, 2011). En niños de dos años, a los que se les ha medido la conectividad funcional y la materia blanca durante la escucha de tareas de lenguaje, el patrón se caracteriza por una conectividad interhemisférica, mientras que en los adultos es más prominente una especialización en el hemisferio izquierdo (Perani y cols., 2011). A los 6 años, todavía el patrón predominante es bilateral mientras que la conectividad entre los giros superior frontal e inferior frontal durante las tareas

Tabla 1. Funciones principales que se relacionan con el hemisferio derecho e izquierdo

Hemisferio izquierdo	Hemisferio derecho
Lenguaje, comprensión y producción del discurso	Habilidades espaciales, perceptivas y visuales
Escritura	Reconocimiento de patrones o caras
Cálculo	Emoción
Ritmo	Elementos no verbales del lenguaje: prosodia
Sentido del tiempo	Pragmática del lenguaje
Secuencia de movimientos complejos	

de escucha de historias se incrementa entre los 5 y los 18 años. Por otra parte, entre los 6 y los 24 años de edad, la asimetría frontal está presente en la articulación de palabras pero no durante la escucha de narraciones, por lo que se ha sugerido la existencia de diferentes procesos madurativos para la capacidad de comprensión y producción del lenguaje (Hervé y cols., 2013).

3.3 ¿Qué hace el hemisferio derecho con respecto al lenguaje?

En el caso del cerebro adulto el hemisferio izquierdo tiene una función dominante en el lenguaje, sin embargo esto no parece estar tan establecido para el cerebro en desarrollo, ya que por ejemplo en los casos en los que se produce una lesión cerebral en edades muy tempranas que afecta al hemisferio izquierdo, el hemisferio derecho asume las funciones típicas del lenguaje (Staudt y cols., 2001). Esta reorganización cerebral que se produce en el caso de las lesiones en un hemisferio, se ha visto incluso en los casos en los que se produce la extirpación temprana de un hemisferio cerebral en niños menores de 5 años. El hemisferio que queda, independientemente de que sea el derecho o el izquierdo, es capaz de asumir las funciones completas del lenguaje, ocupándose en muchos casos las estructuras homólogas en el hemisferio derecho de las funciones que se han perdido en el hemisferio izquierdo. Además, se ha encontrado una mayor activación en el hemisferio derecho en niños que empiezan a leer con respecto a los que ya son lectores competentes (Lindell, 2006).

Ya se ha mencionado en la tabla 1, que el hemisferio derecho está especializado en diversas tareas que a priori no tienen relación con el lenguaje. Por ejemplo,

está especializado en el reconocimiento de los otros, que sirve para identificar a miembros de la misma especie, que en las personas significa que está especializado en el reconocimiento facial. También está especializado en la detección de estímulos novedosos. Como se ha descrito anteriormente, en los experimentos realizados por pacientes con cerebro dividido, estas personas eran incapaces de nombrar el estímulo mostrado en su campo visual izquierdo (que está controlado por el hemisferio derecho) pero sí podían señalar qué estímulo era cuando se le presentaban palabras escritas en su campo visual izquierdo (Gazzaniga y cols., 1977). También el hemisferio derecho comprende imágenes complejas aunque es incapaz de describirlas.

En lo relativo al lenguaje, cuando se ha estudiado el papel del hemisferio derecho en la comunicación se ha visto que está implicado en varios procesos que son también cruciales para la comprensión del lenguaje, como son la prosodia, la pragmática y los aspectos paralingüísticos del lenguaje hablado. La mayor parte del lenguaje es voluntario o propositivo, es decir, se combinan una serie de palabras para producir una oración con un significado. Existe, sin embargo, una parte del lenguaje que es automático o no propositivo, es decir, que no incluye la generación de nuevas ideas (por ejemplo las canciones infantiles, series de números, los días de la semana, o las formas de saludos e incluso el lenguaje vulgar) (Diéguez-Vide y Sanz, 2011). Este lenguaje automático o no propositivo parece estar controlado por el hemisferio derecho, ya que se ha demostrado que estos automatismos están preservados en personas que sufren diferentes formas de afasia como consecuencia de lesiones cerebrales en el hemisferio izquierdo. Además, en personas que están haciendo tareas de

RESUMEN INTERMEDIO.

El cerebro humano está dividido en dos estructuras diferentes denominadas hemisferios cerebrales, conectados a través de las comisuras que presentan diferencias anatómicas y funcionales entre ellos. Estas diferencias entre los dos hemisferios se denominan asimetrías cerebrales. Se han descrito asimetrías morfológicas en muchas zonas cerebrales casi todas ellas relacionadas con el lenguaje y la no aparición de asimetrías en algunas de estas zonas se ha relacionado incluso con alteraciones en el lenguaje tales como la dislexia del desarrollo. Ya desde el siglo XIX, los estudios de Broca y Wernicke indicaron que el lenguaje residía en el hemisferio izquierdo. Pero fueron los experimentos llevados a cabo por Roger Sperry primero y Michael Gazzaniga después en pacientes comisurotomizados, los que mostraron de manera inequívoca que los dos hemisferios cerebrales tenían capacidades diferentes y que las del hemisferio izquierdo estaban más relacionadas con el lenguaje que las del derecho. Entonces, ¿el hemisferio derecho no tiene implicación con el lenguaje? La respuesta es que sí está implicado. El hemisferio derecho controla uno de los aspectos más característicos de cada lengua como es la prosodia, es decir el ritmo, el énfasis del lenguaje y la entonación. Además, a través de la prosodia se va a transmitir el contenido emocional del lenguaje por lo que se puede decir que el hemisferio derecho está implicado en la comunicación exitosa con los otros.

recitar series automáticas, se ha comprobado que el flujo sanguíneo es mayor en el hemisferio derecho que en el izquierdo (Lindell, 2006).

La prosodia, es decir el ritmo, el énfasis y la entonación del lenguaje, es un componente fundamental para que se pueda entender el mismo y constituye a su vez uno de los rasgos más característicos de cada lengua. Además, a través de la prosodia se transmite el contenido emocional del lenguaje. En personas que han sufrido una lesión en el hemisferio derecho, se ha comprobado que su habla se vuelve aprosódica, es decir, no mantiene la entonación ni el ritmo del habla normal, ni siquiera cuando el contenido del discurso es fuertemente emocional, como por ejemplo cuando describen situaciones peligrosas o dolorosas que han vivido ellos o las personas allegadas a ellos. Este defecto en la prosodia, se puede observar también en la falta de habilidad para juzgar el tono emocional del discurso de otras personas (Lindell, 2006).

El hemisferio derecho también está implicado en los aspectos pragmáticos del lenguaje, de tal forma que tiene una función muy relevante en la integración de los elementos de una narración. Por ejemplo, las personas con daño en el hemisferio derecho tienden a interpretar de manera literal el lenguaje figurativo y, también tienen dificultades para entender las metáforas y el sarcasmo y, en general, el sentido del humor. De hecho, en personas sin lesión cerebral, se ha demostrado mediante pruebas de

imagen funcional que el hemisferio derecho está activado durante la comprensión de los chistes (Lindell, 2006).

El hemisferio derecho por lo tanto desempeña también una función importante en el lenguaje, ya que está directamente implicado en la comunicación exitosa con los demás, que tendrá consecuencias en el desempeño de la vida diaria debido a su función en la pragmática del lenguaje. Tal y como señala Lindell (2006) «... en lo que se refiere al procesamiento del lenguaje, dos hemisferios es mejor que uno».

4. PROCESAMIENTO CEREBRAL DEL LENGUAJE ORAL: BASES NEURALES

El lenguaje oral, el habla, constituye el principal medio de comunicación humana y ha sido la modalidad de lenguaje más estudiada. La identificación de las bases neurales del lenguaje comienza a finales del siglo XIX, con los ya mencionados estudios de Broca en pacientes con lesión cerebral. A partir de estos estudios se proponen una serie de modelos, en los que se deduce la implicación de una determinada área cerebral en el lenguaje, según los déficits que se producen en el mismo a consecuencia de una lesión en dichas áreas. Tradicionalmente se han identificado dos áreas clave para el lenguaje, el área de Broca en la corteza inferior frontal, en concreto en el giro inferior frontal (AB44/45)

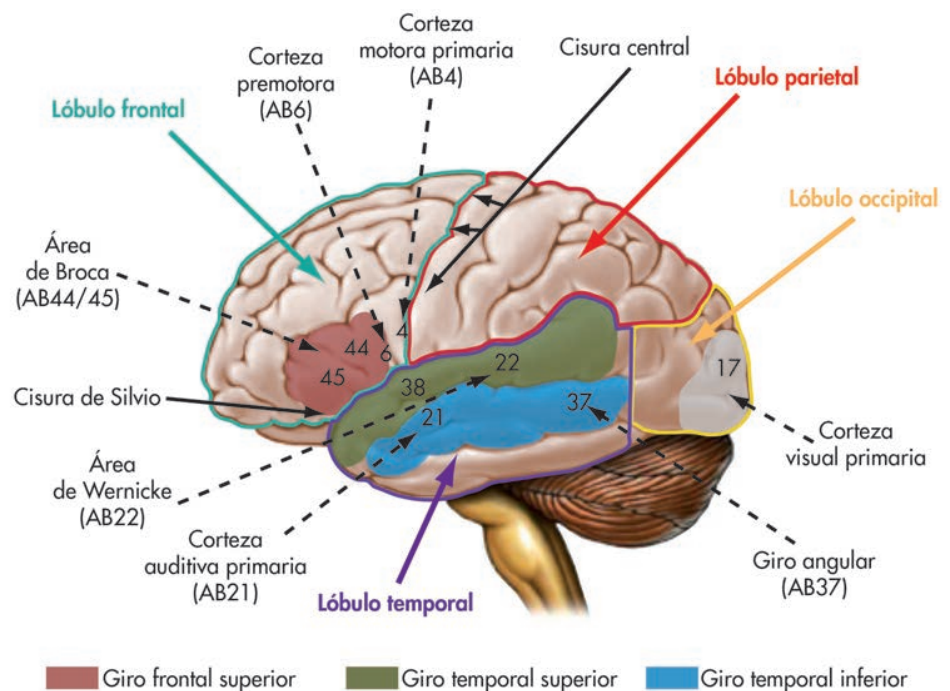


Figura 9. Principales zonas cerebrales relacionadas con el lenguaje, mencionados en este capítulo.

y el área de Wernicke en el área temporal posterior (AB22, parte posterior). En la figura 9 se muestra un resumen de las áreas importantes para el lenguaje que se van a explicar en este apartado.

Con la llegada de las técnicas de neuroimagen que permiten inferir la actividad de las diferentes regiones cerebrales en personas sanas, se están llegando a cartografiar de manera muy exhaustiva las áreas que están implicadas en el lenguaje, lo que ha permitido incrementar de manera espectacular el conocimiento sobre las bases neuroanatómicas del mismo. En este apartado, se revisarán los modelos iniciales que intentaban explicar el procesamiento cerebral del lenguaje y los nuevos modelos surgidos con los datos obtenidos de las modernas técnicas de imagen cerebral.

4.1. Datos provenientes de pacientes con afasia

El conocimiento inicial de las bases neurales del lenguaje proviene del estudio de los pacientes con afasia. La afasia se define como una alteración básica de la producción o de la comprensión del habla, producida por una lesión cerebral (Ardila, 2015). Los modelos del lenguaje que se proponen a partir de estas investigaciones, se basan en el estudio de las consecuencias de las lesiones cerebrales en la producción y comprensión del lenguaje. La investigación se lleva a cabo observando las diferencias en la sintomatología de las personas afectadas y, asociando dichos síntomas con las lesiones que presentan en diferentes áreas cerebrales. El proce-

dimiento de estudio en los primeros modelos, es el análisis *post mortem* del cerebro de pacientes a los que se les había diagnosticado afasia, de forma que se identificaba la lesión y el lugar en el que se producía en el cerebro, ya que suponían que dicha lesión había causado el deterioro o pérdida de la capacidad para hablar que se observaba en las personas afectadas. Con estos estudios pioneros, se identificaron varias formas de afasia, que diferían tanto en los síntomas que presentaban como en los lugares del cerebro en los que se localizaban las lesiones que las producían, a la vez que se establecía una diferencia entre la producción y la comprensión del lenguaje como procesos independientes. A lo largo de los años siguientes, se fueron sucediendo diferentes propuestas de modelos de organización cerebral del lenguaje hasta llegar a la formulación del modelo de Wernicke-Geschwind, que integró todo este conocimiento acumulado y propuso un paradigma explicativo del procesamiento cerebral del lenguaje que se explicará más adelante.

Pero el estudio de las bases neurales del lenguaje también tiene una dimensión más aplicada. En la práctica clínica, debido a la heterogeneidad de los trastornos afásicos, se pueden encontrar muchas clasificaciones diferentes de las afasias, bien sea por localización de la lesión cerebral o bien por la diferente sintomatología, con base a la exploración de varios síntomas, como la fluidez del lenguaje, la repetición, la comprensión y la denominación, como se puede observar en la figura 10. De esta forma, la presencia o

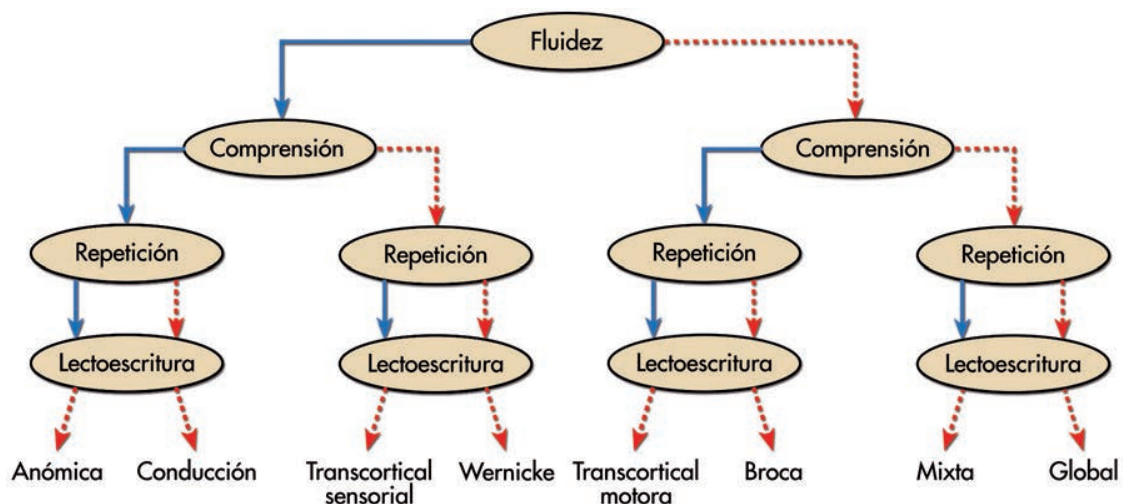


Figura 10. Representación esquemática de las diferencias entre los tipos de afasias. Las flechas azules representan capacidades conservadas y las rojas capacidades deterioradas.

ausencia de alguna de estas características lleva a la identificación y el tratamiento del tipo de afasia que presenta una persona y, en consecuencia, a la implementación de un tratamiento rehabilitador adecuado a cada tipo de afectación.

En la actualidad, las técnicas de neuroimagen cerebral han hecho posible que se pueda estudiar donde se produce el procesamiento cerebral del lenguaje, tanto en personas con lesión como en el cerebro sano, por lo que se ha producido una revisión de los modelos del lenguaje y de las bases cerebrales en los que se sustentan. De los modelos iniciales y de las aportaciones de los últimos años es de lo que trata el apartado siguiente.

4.1.1. Primeros modelos

Afasia de Broca

Entre 1861 y 1864, Paul Broca informó de dos casos de pacientes que mostraban una pérdida de la capacidad de articular el habla a la que se denominó afasia. Los dos pacientes estudiados presentaban una lesión en la parte inferior de la circunvolución frontal inferior izquierda, que se conocería posteriormente como área de Broca, que según la clasificación de Brodmann correspondería con las áreas 44/45 (AB44/45) (figura 9). Debido a los síntomas que presentaban sus pacientes (uno sólo podía articular una sílaba y el otro cinco palabras), Broca sugirió que los programas de articulación del lenguaje se almacenaban dentro de esta área y, que el discurso en el habla normal se produciría cuando dicha región activaba las áreas adyacentes del giro precentral, que controla los músculos de la cara y de la cavidad oral. Con los resultados de estos estudios, se consolidó la idea de que el área de Broca es el centro de la producción del lenguaje, aunque actualmente se sabe que también está implicada en el procesamiento de estructuras sintácticas complejas, como se explicará más adelante.

La afasia de Broca también se denomina afasia motora o no fluente, precisamente por uno de los síntomas más llamativos que presentan las personas que padecen este trastorno, que son las dificultades articulatorias. Estas dificultades provocan que las personas con afasia de Broca tengan apraxia del habla, que consiste en un habla lenta, que no es fluida, que se realiza con mucho esfuerzo y que tiene la prosodia alterada, aunque lo que se consigue decir tiene sentido. Otro síntoma caracte-

rístico es la anomia, es decir la dificultad para encontrar las palabras. Además, el lenguaje de las personas con afasia de Broca se caracteriza por un lenguaje en el que se utilizan palabras de contenido, tales como nombres, verbos y adjetivos pero no palabras de función (artículos, pronombres y conjunciones) y en el que los verbos no se conjugan, ni se suelen utilizar verbos auxiliares, por lo que se dice que el habla en la afasia de Broca es agramatical. Esta agramaticalidad junto con la aparición de la apraxia del habla son consideradas por algunos autores como las características definitorias en la afasia de Broca (Ardila, 2015), mientras que la anomia es una característica común en los diferentes tipos de afasia (Carlson, 2014).

Como ya se ha mencionado, aunque el habla en esta afasia es trabajosa tiene sentido, y por eso se pensaba que las personas con afasia de Broca conservaban una buena comprensión del lenguaje. Pero actualmente se sabe que la lesión del área de Broca no solo provoca déficits en la producción del lenguaje, sino también en la comprensión del mismo (Hagoort, 2014). Se ha demostrado que, las personas que tienen afasia de Broca, no presentan dificultades para la comprensión cuando se trata de entender órdenes sencillas, pero sí tienen grandes dificultades cuando tienen que comprender las estructuras sintácticas que determinan el orden de las palabras en una oración y, también presentan problemas en la comprensión de las frases pasivas (Cho y Thompson, 2010). Además, se han observado dificultades en las tareas de repetición, aunque el rendimiento en estas tareas es mejor si son nombres comunes y, a menudo cometen errores parafrásicos (por ejemplo decir tapa en lugar de taza). Se podría decir que la afasia de Broca es un trastorno global de lenguaje ya que la lectura y la escritura resultan también seriamente afectadas (Ardila, 2005).

Afasia de Wernicke

En 1874, Carl Wernicke identificó otra área en la circunvolución temporal superior izquierda que también estaba implicada en el lenguaje. La lesión de esta área que se llamaría de Wernicke (y se corresponde con el AB 22, figura 9) producía un tipo de afasia diferente a la descrita por Broca, en la que estaba afectada la comprensión pero no la producción del lenguaje. Wernicke comenzó las clasificaciones de la afasia, al sugerir que una lesión del área de Broca producirá una afasia en la que los síntomas son principalmente expresivos, es decir que el significado está conservado aun-

que el habla es lenta y desarticulada, mientras que la lesión del área de Wernicke produciría síntomas que son receptivos pero no productivos, porque en el área de Wernicke se encontrarían almacenadas las secuencias de los sonidos que constituyen las palabras. Los síntomas característicos de la afasia de Wernicke son un habla fluida y gramatical pero carente de sentido (Ardila, 2005). A diferencia de las personas que padecen afasia de Broca, las personas con afasia de Wernicke utilizan palabras de función y conjugan los verbos, pero emplean pocas palabras de contenido y, aunque conservan la entonación y la prosodia correctas, el discurso no tiene sentido. Además la comprensión está muy deteriorada, aunque las personas con este tipo de afasia no parecen extrañarse de su habla ni del de otras personas y conservan la entonación y la prosodia. En este caso también tanto la lectura como la escritura están alteradas.

La afasia de Broca y la de Wernicke son los dos tipos de afasia más estudiados. Ardila (2015) sugiere que estos dos tipos de afasia son los dos tipos básicos que existen, pudiéndose agrupar las otras clases de afasia en una de las dos categorías, mientras que otros autores como Carlson, proponen que en realidad los dos grandes tipos de afasia parecen estar compuestas de síntomas provocados por otras alteraciones, por lo que más que una alteración única, estas patologías en realidad serían un conjunto de diferentes síntomas que se presentan en cada una de ellas en mayor o menor grado. Dichos síntomas estarían relacionados con la lesión de determinadas estructuras cerebrales subyacentes (Carlson, 2014), lo que podría explicar por qué se producen diferencias en la sintomatología expresada en pacientes que padecen un mismo tipo de afasia.

Afasia de conducción

Wernicke, en 1874, también describió una tercera forma de afasia, diferente a las dos anteriores que se denominó afasia de conducción. En esta alteración, la fluidez no está afectada, aunque es menor que en la afasia de Wernicke, ya que el paciente habla más despacio porque no encuentra las palabras y además, suele ser consciente de sus errores y ralentiza el habla en un intento de evitar errores. La comprensión está también conservada y la característica más definitoria de esta alteración es la dificultad para repetir palabras que se han oído. Este tipo de afasia resulta del daño de una estructura, el fascículo arqueado, que sirve de conexión para la transmisión de la representación de los sonidos entre el área de

Wernicke y el área de Broca. Actualmente, se sabe que los pacientes con afasia de conducción presentan también defectos en la denominación de objetos, imágenes o nombres y su escritura presenta graves alteraciones. En cuanto a la lectura, la lectura en voz alta está alterada pero conservan la comprensión de lo que leen.

Con la descripción de la afasia de conducción, Wernicke adelantó la idea de que las funciones del lenguaje implican a regiones corticales especializadas que están interconectadas por vías de sustancia blanca.

Afasia transcortical sensitiva y afasia transcortical motora

En 1885, Ludwig Lichtheim describió un modelo para las bases neurales del lenguaje en el que intenta dar explicación a todos los síndromes afásicos descritos hasta entonces. En la propuesta de Lichtheim, que recoge alguna de las ideas adelantadas por Wernicke, las áreas de Broca y de Wernicke estarían conectadas con un centro conceptual o del pensamiento, que no tiene una correspondencia anatómica claramente establecida en el cerebro. Según este modelo, el centro del pensamiento asigna el significado a las imágenes de las palabras del centro auditivo. El output del centro del pensamiento proporciona los mensajes que tienen que ser implementados a través del área motora. Este modelo, además, enfatiza la importancia de las vías de sustancia blanca que conectan estas regiones, porque si se lesionan dan lugar tanto a la afasia transcortical sensorial, en la que los pacientes no pueden comprender las palabras escuchadas, ya que no se puede acceder al centro del pensamiento, como a la afasia transcortical motora, en la que los pensamientos no pueden verbalizarse puesto que hay una interrupción de la información entre el centro del pensamiento y el área de Broca.

Afasia de Broca: tipo de afasia que se caracteriza por dificultades articulatorias, anomia y agramaticalidad.

Afasia de Wernicke: clase de afasia que se caracteriza por un habla fluida pero sin sentido.

Afasia de Conducción: tipo de afasia en la que no se pueden repetir las palabras que se oyen, aunque el discurso espontáneo está conservado.

Afasia transcortical sensitiva: en la que los pacientes no pueden comprender las palabras escuchadas, ni producir un discurso espontáneo pero la repetición está conservada.

Afasia transcortical motora: en la que los pensamientos no pueden verbalizarse puesto que hay una interrupción de la información entre el centro del pensamiento y el área de Broca.

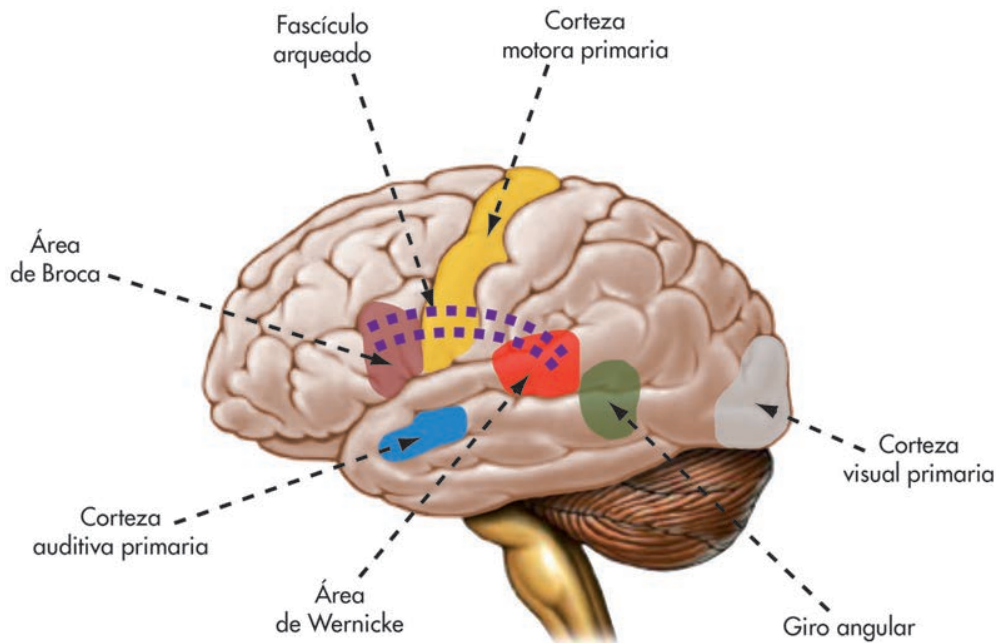


Figura 11. Representación del modelo de Wernicke-Geschwind.

4.1.2. Modelo de procesamiento del lenguaje de Wernicke-Geschwind

En 1970, Norman Geschwind revisó la propuesta anterior y, formuló un modelo para explicar cómo se produce el procesamiento del lenguaje oral y escrito en el cerebro. Según la propuesta de Geschwind, que está representada en la figura 11, las estructuras cerebrales del hemisferio izquierdo que participan en el procesamiento del lenguaje son: la corteza primaria visual, el giro angular, la corteza auditiva primaria, el área de Wernicke, el fascículo arqueado, el área de Broca y la corteza motora primaria. En este modelo, la representación neural del lenguaje está en el hemisferio izquierdo, la activación del lenguaje se produce de forma secuencial y cada uno de los componentes tiene una función definida. Así, el área de Wernicke se encargaría de proporcionar el significado al lenguaje oído y, por lo tanto, sería el área implicada en la comprensión del lenguaje. El área de Broca, por otra parte, tendría como función principal la articulación del lenguaje, mientras que el fascículo arqueado, que conecta las dos áreas anteriores, proporciona el canal por el cual se transmite la información. Por último, el giro angular decodifica la información de la imagen, en el caso del lenguaje escrito y, asociaría la forma visual de la palabra con una forma hablada.

¿Cómo se produciría el procesamiento del lenguaje en este modelo?

El modelo proporciona la explicación de los procesos que ocurren en dos tareas: cuando se tiene que repetir una palabra o en el caso de la lectura en voz alta. Según predice el modelo, en el caso de la repetición de una palabra escuchada, la activación del cerebro se produce de la siguiente manera: cuando se escucha una palabra, la información sonora llega a la corteza auditiva y se procesa en el área de Wernicke, que sería la que dota del significado a las palabras. Para poder repetir las palabras que se han oído, la información pasa del área de Wernicke al área de Broca a través del fascículo arqueado y ya en el área de Broca, las palabras se convierten en un código de movimientos musculares que son necesarios para el habla y que permiten la repetición de la misma. En el caso de la lectura en voz alta, la información visual que procede de la letra escrita o impresa se recibe en la corteza estriada y las áreas corticales visuales. De ahí pasa al giro angular, que es donde se procesaría la forma escrita del lenguaje. Después, la información llega a través del fascículo arqueado al área de Wernicke y, de ahí al área de Broca, lugar en el que se organizaría la secuencia de eventos musculares que posibilitan la lectura. Como se puede ver, en este modelo se separa el lenguaje en dos procesos básicos diferenciados como son la producción y

la comprensión, que además se procesan por diferentes estructuras que están muy especializadas, siendo, como ya se ha explicado, el área de Broca la que estaría implicada en la producción del lenguaje, el área de Wernicke en la comprensión del mismo y el fascículo arqueado sería la vía de unión entre la producción y la comprensión del lenguaje. Como consecuencia de esta especialización de las diferentes regiones cerebrales, la lesión de alguna de estas áreas o del fascículo arqueado provocará un tipo de afasia como las explicadas anteriormente.

Este modelo, que ha sido el más influyente en la investigación sobre lenguaje en el siglo pasado, presenta algunos puntos débiles o que no pueden ser explicados por el modelo de manera satisfactoria. Entre ellos se encuentran:

1. Desde un punto de vista funcional, el modelo de Wernicke Geschwind no puede explicar la integración del lenguaje en los niveles fonológico, léxico y semántico puesto que trata cada uno de ellos como independientes de los demás niveles.
2. Desde un punto de vista anatómico, no se ha logrado una asociación clara entre el tipo de afasia y el sitio de lesión. Se ha comprobado que las afasias clásicas (Broca, Wernicke y de conducción), pueden estar causadas por lesiones en otras estructuras, que no son las que anatómicamente les corresponderían. Además la gravedad de la afasia será mayor cuanto más cantidad de tejido adyacente al sitio de la lesión esté implicado.
3. Relacionado con el punto anterior, se ha observado que las afasias son un grupo de trastornos muy heterogéneos que presentan sintomatología a veces compartida. Dronkers y cols. (2007), utilizando técnicas de IRM, caracterizaron cerebros de personas con afasia de Broca. Encontraron que, además del daño en el área de Broca, presentaban daños significativos en el lóbulo parietal y la ínsula, así como en algunas estructuras subcorticales, incluyendo a los ganglios basales y algún tracto de sustancia blanca. Todas estas lesiones están implicadas en algunos de los síntomas característicos de la afasia de Broca como la apraxia del habla.
4. Se ha comprobado la participación de estructuras subcorticales en el procesamiento del lenguaje que no están contempladas en el modelo, tales como el tálamo y los ganglios basales. La lesión de los ganglios basales, provoca un tipo de afasia similar a la de Broca mientras que, una falta de riego sanguíneo que compromete la función de

los núcleos talámicos del hemisferio dominante, provoca una afasia similar a la afasia transcortical motora, que presenta como síntomas déficits de iniciación del habla, mutismo, disnomia o dificultad para encontrar las palabras, pero la repetición está intacta. Se ha comprobado que en el hemisferio izquierdo, la estimulación del tálamo provoca diferentes síntomas tales como anomia y errores de omisión si se estimula la parte ventrolateral posterior y, errores de repetición, en los que se repite la misma respuesta incorrecta para cada estímulo, si se estimula la parte ventrolateral anterior. En el caso de los ganglios basales, se ha sugerido que participan en la planificación del discurso, eliminando la información léxica redundante y aplicando las reglas gramaticales (para revisión ver Chang y cols., 2015).

A pesar de los inconvenientes de este modelo, la nomenclatura asociada al mismo tiene todavía un gran valor ya que continúa usándose en la práctica clínica, como se señaló al principio del epígrafe, para clasificar las diferentes formas de afasia e implementar los tratamientos adecuados a cada una de ellas.

4.2. Modelos actuales del procesamiento del lenguaje

La aparición de las técnicas de neuroimagen ha hecho posible el desarrollo de nuevos modelos basados en el procesamiento del lenguaje estudiando los cerebros de personas sanas mientras realizan diversas tareas. Así, se ha pasado de un modelo en el que se estudiaba el desempeño de diversas tareas lingüísticas (el habla, la comprensión auditiva, la lectura y la escritura) a un modelo en el que lo que se estudia son los niveles de representación del lenguaje (léxico, morfológico, sintáctico, semántico). Los modelos actuales de procesamiento fonológico establecen una nueva red jerarquizada con interacciones dinámicas y dependientes del contexto entre varias regiones (Specht, 2014). Aunque de manera general se acepta que la percepción del discurso está mediada por el lóbulo temporal izquierdo y que el lóbulo frontal sería crucial para la producción del discurso, los estudios realizados con neuroimagen además han establecido que (Hagoort e Indefrey, 2014):

- a) La conectividad de la corteza que se encarga del procesamiento del lenguaje en el hemisferio izquierdo, está más extendida de lo que proponen los modelos clásicos y no se limita al fascículo arqueado.

- b) La separación funcional entre áreas de producción y áreas de comprensión del lenguaje no se sustenta, ya que se han encontrado evidencias de circuitos cerebrales compartidos. De hecho el área de Broca actualmente se divide en dos áreas citoarquitectónicas distinguibles que están asociadas a procesos diferentes. Así, la parte 44 está más asociada al circuito dorsal y por tanto al procesamiento fonológico y sintáctico y, la parte 45 está más asociada al procesamiento ventral, implicado en el procesamiento de aspectos más relacionados con la semántica.
- c) El lenguaje, en su sentido más amplio, requiere una red funcional cerebral más extensa de lo que los modelos clásicos asumen. Es decir, que tal y como se explicó anteriormente, a las zonas corticales normalmente implicadas en el procesamiento del lenguaje deben unirse también otras zonas subcorticales como los ganglios basales y el núcleo caudado (Gronholm y cols., 2016).

Los nuevos modelos del lenguaje toman en consideración varios de estos aspectos. Así se ha ido construyendo un nuevo marco teórico basado en tres ideas:

1. Se ha producido un cambio en la forma en la que se estudia el lenguaje. El uso del lenguaje está mediado por la actividad de todas las áreas del cerebro que participan en los procesos cognitivos implicados en el lenguaje, es decir, en sus procesos constitutivos que son de dos clases, gramaticales o semánticos.
2. La segunda premisa es que las áreas del lenguaje no están implicadas solamente en este proceso, ya que pueden formar parte de otros sistemas funcionales.
3. La tercera premisa es que estas áreas son pequeñas, están ampliamente distribuidas y son muy especializadas. Esto ha llevado a cartografiar de manera más precisa las áreas implicadas en el lenguaje, por lo que se ha abandonado la terminología tradicional (área de Broca, Wernicke, etc) que queda para el ámbito clínico mientras que en investigación se utiliza la clasificación revisada de Brodmann en áreas funcionales de la corteza.

4.2.1. Modelo de doble ruta de Hickok y Poeppel (2007)

Tal y como se ha explicado anteriormente, han surgido diversos modelos que se basan en el análisis del procesamiento del lenguaje diferenciando entre los as-

pectos semánticos y sintácticos del lenguaje, e intentan encontrar las estructuras cerebrales que sustentan dicha división. Dentro de los modelos, el que mayor aceptación tiene, es el modelo de doble ruta¹, propuesto por Hickok y Poeppel (2007). Este modelo, que está directamente inspirado en el de Wernicke-Geschwind, ha sido desarrollado mediante técnicas de neuroimagen funcional. Se basa en el postulado de que el cerebro tiene dos tipos de tareas que hacer cuando recibe información oral: por un lado, tiene que comprender el lenguaje es decir debe asociar los sonidos con sus representaciones y por otro, tiene que poder reproducirlo. Los mecanismos a través de los que se llevan a cabo estas dos tareas no son los mismos, por lo tanto es previsible que existan vías neurales diferentes que sustenten cada uno de los procesos. El modelo de doble ruta propone que existen dos rutas para el procesamiento de la información: una ruta ventral, que se encargaría de la comprensión del lenguaje oral y una ruta dorsal, que se encargaría de la producción del discurso. Una representación del modelo se puede ver en la figura 12.

4.2.1.1. La corriente dorsal

La ruta o corriente dorsal tiene un papel destacado en la unión de sonidos del habla con el sistema motor y permite reproducir los sonidos con el tracto vocal (Saur y cols., 2008). En la corriente dorsal, representada en color azul en la figura 12, interactuarían el procesamiento auditivo y motor a través de mapas fonológicos, que trasladan dichos códigos fonológicos a representaciones articulatorias. Esta corriente está fuertemente lateralizada en el hemisferio izquierdo y, se extiende desde la parte posterior del lóbulo temporal (área de Wernicke, AB22) hasta las regiones premotoras (AB6) y motoras (AB4), y a través de las áreas parietales inferiores hasta la corteza frontal inferior (área de Broca AB44/45). Esta vía tiene dos funciones principales:

1. Permitir la repetición de las palabras y las pseudopalabras. Esta tarea se lleva a cabo a través de la vía que va desde el giro temporal posterior/giro temporal superior a la corteza dorsal premotora.
2. Facilitar el procesamiento sintáctico complejo, que se realizaría por la vía que va desde el giro temporal superior hasta el área de Broca, que es

¹ Los modelos de doble ruta son también conocidos como modelos de doble vía.

el lugar en el que se produciría el procesamiento sintáctico complejo.

La conexión entre todas estas estructuras se realiza principalmente a través del fascículo arqueado en el que se han descrito tres segmentos como ya se ha comentado anteriormente. De estos tres segmentos, el primero es una conexión directa temporofrontal, que se correspondería con las descripciones clásicas del fascículo arqueado (conectando el AB44 con el AB22). El segmento directo del fascículo arqueado está implicado en el aprendizaje de palabras nuevas, como se ha demostrado en el estudio realizado por López-Barroso y cols., (2013) mediante tractografía, que es una técnica de imagen cerebral que permite reconstruir en imágenes la morfología de los tractos de personas que estaban realizando una tarea de aprendizaje de palabras nuevas. En este estudio se demostró que, las personas que tienen más mielinizado el segmento directo en el hemisferio izquierdo, tenían mejores resultados en el aprendizaje de nuevas palabras mientras que no se observaron diferencias en los resultados de aprendizaje en relación a la cantidad de mielina entre los otros dos segmentos.

Además, el fascículo arqueado es muy importante durante el desarrollo de las habilidades del lenguaje en los niños, ya que se ha sugerido que esta vía, que no está totalmente madura al nacimiento, sería funcional

hacia los 7 años de edad que es cuando se desarrolla la capacidad para procesar oraciones complejas (Brauer y cols., 2013). Por otra parte, en los niños que presentan problemas para procesar oraciones que son sintácticamente complejas, esta conexión no estaría madura y, no está presente en primates no humanos que no tienen la capacidad sintáctica (Friederici y Gierhan, 2013). Dentro de esta corriente se dice que podrían estar actuando las neuronas espejo para contribuir a la comprensión de las acciones (Hickok, 2013), aunque el papel de estas neuronas en el lenguaje es objeto de mucha controversia en la actualidad.

4.2.1.2. La ruta ventral

La ruta ventral (o ruta del «qué», en rosa en la figura 12), está implicada en el proceso de reconocimiento auditivo, que se requiere para la comprensión del lenguaje, como por ejemplo el procesamiento fonológico y la decodificación fonética, que esta mediada por una red neural que proyecta a diferentes partes del lóbulo temporal. Esta ruta se encuentra desarrollada ya en los recién nacidos (Brauer y cols., 2013). En este contexto, la corriente ventral es la red neural que se ocupa del procesamiento de la comprensión del lenguaje y, es la red que soporta el procesamiento léxico, sintáctico y

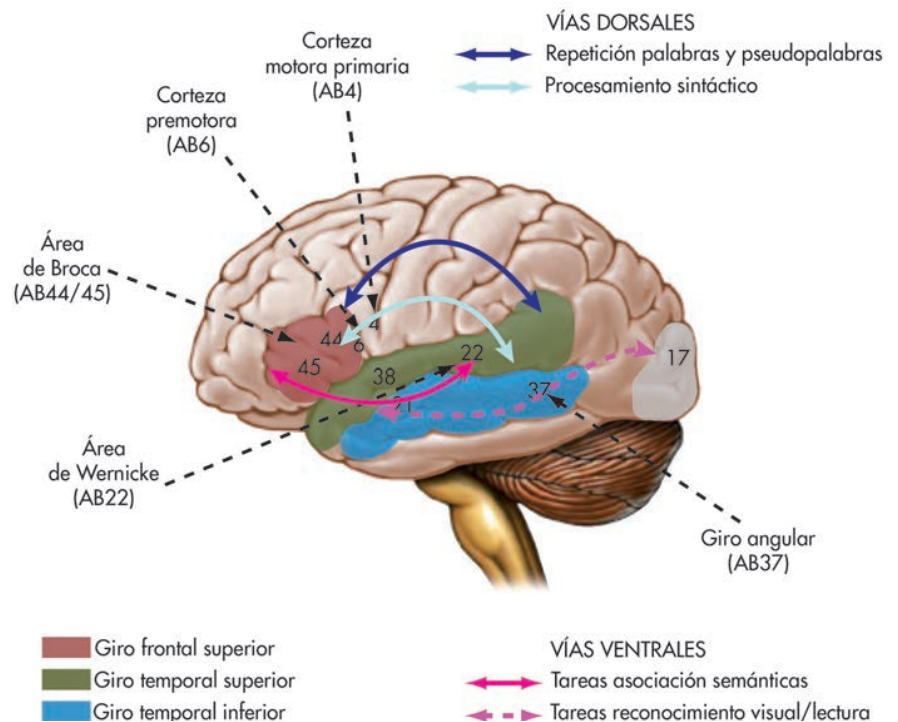


Figura 12. Modelo de doble ruta de Hickok y Poeppel (2007).

semántico. La corriente ventral está organizada jerárquicamente, de tal forma que el procesamiento del input a un nivel, depende de que dicho procesamiento haya tenido lugar en el nivel anterior. Esta ruta comprende tres vías y está poco lateralizada ya que en algunos partes de esta vía la activación se produce en los dos hemisferios (Saur y cols., 2008) (figura 13):

1. El fascículo uncinado, que conecta el lóbulo anterior temporal con la región orbitofrontal y parte del giro inferior frontal y, que interviene en las tareas de asociaciones semánticas, las tareas de denominación y las de recuperación léxica.
2. El fascículo longitudinal inferior, que lleva la información visual y auditiva desde las áreas occipital posterior y temporal al lóbulo temporal anterior y, que estaría implicado en el reconocimiento visual de objetos, en la lectura y en la identificación de las representaciones de los objetos con sus etiquetas léxicas. El fascículo longitudinal inferior se origina en la corteza extreestriada y conecta el lóbulo occipital con el temporal y conecta posteriormente el área de forma visual de las palabras, un área especializada en el reconocimiento de las palabras escritas que se explicará posteriormente, con el lóbulo occipital izquierdo (Vandermostens *et al.*, 2012).
3. El fascículo frontooccipital inferior conecta regiones occipitales y temporales inferiores con la corteza prefrontal. Es el único que conecta directamente la corteza occipital y la frontal en los humanos y se considera una parte del sistema de neuronas espejo. Un dato curioso es que no hay evidencia de que este fascículo esté presente en

los simios. La relevancia de este fascículo no está totalmente establecida, pero parece ser que está envuelto en la lectura y la escritura (Maffei y cols., 2015). Puede dividirse en dos componentes, el primero que conecta el lóbulo frontal con el giro occipital medio y el segundo, que conecta el lóbulo frontal con el giro inferior occipital (Martino y cols., 2010).

¿Cómo se lleva a cabo el procesamiento del lenguaje según el modelo de Hickok y Poeppel (2007). Estos autores proponen que la información acústica se procesa en las cortezas auditivas primarias de ambos hemisferios. Después, esa información pasa al giro temporal medial dorsal en los dos hemisferios donde se identifican los códigos fonológicos. A partir de ahí la información pasa a la doble ruta. En la ruta dorsal, la información se envía a la región temporoparietal de la cisura de Silvio del hemisferio izquierdo, que sería donde se conectan las representaciones sonoras de los sonidos del lenguaje con las articulatorias, que están almacenadas en las cortezas prefrontales. Las cortezas del surco frontal inferior, la ínsula anterior y las áreas premotoras son las responsables de generar los códigos articulatorios propios del lenguaje, que serían enviados bien a los músculos del aparato fonador, o al movimiento de las manos. Por la corriente ventral se procesaría el significado. Esta red es bilateral, la información que llega al giro temporal superior medial dorsal se proyecta al interfaz léxico de las regiones del giro temporal medial anterior y al surco temporal intermedio posterior de ambos hemisferios para asignar a la entrada fonológica la palabra almacenada. Una vez hecho esto, se activa la información semántica sobre el significado, el uso y las propiedades de dichas palabras almacenadas de forma

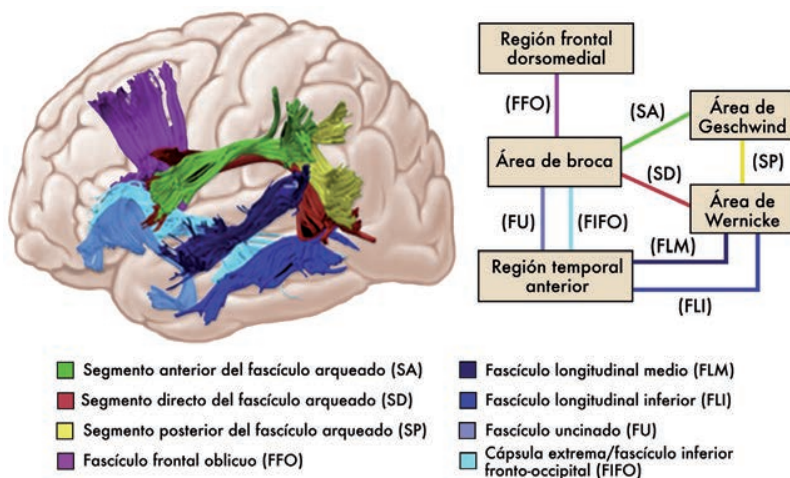


Figura 13. Principales fascículos relacionados con el lenguaje. Modificada de Catani y Bambini (2014).

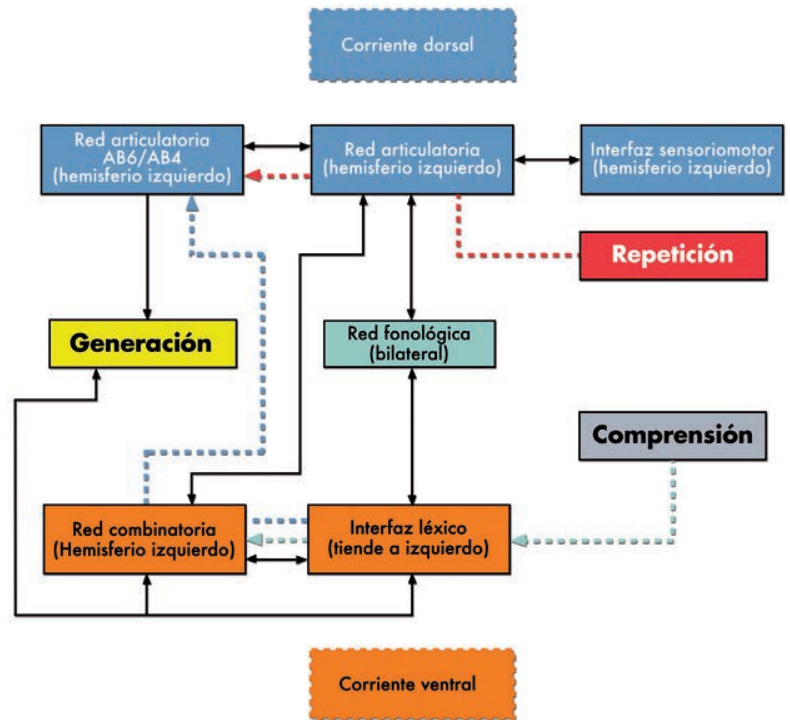


Figura 14. funcionamiento del modelo de doble ruta en el caso de repetición, comprensión o generación del lenguaje.

ampliamente distribuida en el cerebro. Además, se ha descubierto que existe un patrón de activación a lo largo del lóbulo temporal que refleja la jerarquía de complejidad de análisis. La porción medial del giro temporal superior se activa con tareas asociadas al procesamiento de sonidos del lenguaje, como los fonemas y las sílabas. Las pala-

bras sin embargo, activan la porción anterior del giro temporal superior y las frases activan las regiones anteriores del surco temporal superior.

Por último, un comentario sobre la lateralización del lenguaje en el modelo de doble ruta de Hickok y Poeppel. Según este modelo, la corriente dorsal está la-

RESUMEN INTERMEDIO.

Los primeros intentos de explicar las bases neurales del lenguaje, provienen de los estudios realizados a los pacientes con afasia, en los que se relacionan las alteraciones en el lenguaje observadas con una lesión cerebral, mediante el análisis *post mortem* del cerebro de dichos pacientes. Con estos estudios se identificaron varias formas de afasia diferentes, tanto en los síntomas que presentaban, como en los lugares del cerebro en los que se localizaban las lesiones que las producían, a la vez que se establecía una diferencia entre la producción y la comprensión del lenguaje como procesos independientes. En los años 70 del siglo pasado, Norman Geschwind formula el conocido como modelo de Wernicke-Geschwind de procesamiento cerebral del lenguaje, para intentar dar un marco explicativo que, finalmente dirigiría la investigación en las bases cerebrales del lenguaje hasta la primera década del siglo XXI. En dicho modelo, se identifican varias zonas cruciales para el lenguaje como el área de Broca, que sería el centro de producción del lenguaje, y al área de Wernicke, que sería el centro de la comprensión del lenguaje, comunicadas entre sí por el fascículo arqueado. Además, dependiendo de la tarea, otras áreas como el giro angular o las cortezas auditiva, motora y visual primarias también estarían involucradas. El lenguaje, según el modelo de Wernicke-Geschwind está lateralizado en el hemisferio izquierdo. Sin embargo, este modelo presenta algunos puntos débiles, que hacen que se inicie otra vía de investigación que culmina con la propuesta de Hickok y Poeppel (2007). Este es un modelo de doble ruta (ya descrita, por ejemplo, para el sistema visual), en el que la información acústica se procesa por una de las dos vías dorsal o ventral. En la ruta dorsal, sería donde se conectan las representaciones sonoras de los sonidos del lenguaje con las representaciones articulatorias que están almacenadas en las cortezas prefrontales. Por su parte, en la corriente ventral se procesaría el significado. Este modelo está menos lateralizado que el anterior y recoge a su vez elementos de otros sistemas como la memoria que son imprescindibles también para el uso correcto del lenguaje.

teralizada en el hemisferio izquierdo mientras que la corriente ventral es bilateral, aunque presenta un gradiente de lateralización que va hacia la izquierda en cuanto las funciones de las que se ocupa esta ruta se hacen más abstractas.

5. PROCESAMIENTO DEL LENGUAJE ESCRITO

En el lenguaje, la forma escrita del mismo, es decir el lenguaje escrito, constituye un hecho de especial relevancia en la Historia. Se considera tan importante que la aparición de los primeros alfabetos marca un punto clave en el desarrollo de la humanidad, el paso de la Prehistoria a la Historia. Desde el punto de vista evolutivo, la lectura y la escritura son capacidades que el cerebro humano ha adquirido de forma reciente, ya que los primeros alfabetos fonéticos no aparecen hasta hace unos 3500 años. De hecho, el lenguaje escrito no se despliega de manera instintiva en los niños, sino que requiere de un procedimiento de aprendizaje difícil y, que exige varios años de duración hasta la automatización de las habilidades que posibilitan la lectura y la escritura.

5.1. Definición y componentes del lenguaje escrito

Según la definición de Cuetos y Domínguez (2012), leer es un proceso que consiste en transformar los signos gráficos en sonidos, en el caso de la lectura en voz alta, o en significados, en el caso de la lectura silenciosa. A pesar de la dificultad que conlleva el aprendizaje de la lectura, el 90% de los niños aprenden a leer, aunque hay un porcentaje significativo de ellos que no lo consiguen y que han constituido el fundamento de la investigación de las bases neurales de la lectura.

En el caso de la lectura y la escritura es importante el tipo de lengua que se esté utilizando. Algunas lenguas están basadas en un código fonético, y por lo tanto, en su forma escrita cada unidad mínima de representación, es decir los grafemas, habitualmente se corresponden con los fonemas, como en el caso del español, el inglés o el italiano por ejemplo. Existen otros sistemas de escritura que son ideográficos, en los que cada signo representa un tipo de referente o un concepto, como por ejemplo el chino. Dentro de los lenguajes basados en códigos fonéticos, que son los que se van a explicar en este capítulo, se pueden encontrar lenguajes transparentes o regulares, en los que a cada fonema le corresponde un grafema (español, italiano) y lenguajes opacos, que son irregulares, en los que a algunos grafe-

mas les pueden corresponder más de un fonema (por ejemplo el inglés) y esto va a determinar varios aspectos de la lectura.

Una vez que se aprende a leer, parece que la lectura es una actividad instantánea al igual que la producción del lenguaje oral, pero sin embargo requiere múltiples pasos. Aunque se han propuesto diversos modelos para explicar el proceso de lectura, parece que existe acuerdo en que hay tres sistemas de procesamiento del lenguaje escrito:

1. El sistema ortográfico, que es el que permite la identificación de las letras que componen las palabras de cada lengua.
2. El sistema fonológico, que es el que se encarga de los sonidos de esas letras.
3. El sistema semántico que se encarga de los significados.

Estos tres sistemas interactúan entre sí para posibilitar la lectura como se explicará en el epígrafe siguiente.

Lenguaje opaco: se denominan así a los lenguajes irregulares, en los que a algunos grafemas les pueden corresponder más de un fonema como por ejemplo el inglés.

Lenguaje transparente: también llamado regular, en el que a cada fonema le corresponde un grafema como en el caso del español.

5.2. Tipos y modelos de lectura

En la práctica clínica y también en la enseñanza de la lectura, se asume que la lectura se produce de dos modos diferentes. Por un lado, existe la lectura fonética, en la que se lee mediante la identificación de los grafemas con los fonemas que les corresponden, es decir, utilizando un sistema de conversión de grafema a fonema. Por ejemplo para leer la palabra <casa> se identifican los grafemas, que son las letras que la componen (c-a-s-a) y, se reconoce el fonema que les corresponde (/k/, /a/, /s/, /a/) a cada uno de los grafemas. Es una lectura más lenta, porque conlleva la identificación de cada letra y el reconocimiento del sonido asociado a ella, pero por el contrario permite leer cualquier tipo de palabra, independientemente de su familiaridad, o de su regularidad e, incluso, independientemente de que sea una palabra o pseudopalabra, siempre que el idioma sea un idioma transparente en el que las reglas de conversión de grafema a fonema sean siempre las mismas. En nuestro idio-

ma por ejemplo, la enseñanza de la lectura se hace casi siempre a través del método fonético. El otro tipo de lectura se denomina global y, se produce mediante la identificación de la forma completa de la palabra. Por ejemplo, para leer la palabra <casa> se identifica la forma de la palabra, no cada letra por sí misma. Este tipo de lectura es más rápida y es muy utilizada en el aprendizaje de idiomas irregulares como el inglés pero requiere de un mayor dominio de la lengua.

Al igual que ocurre en el caso del lenguaje oral, existen varios modelos que intentan explicar el proceso de lectura en los adultos cuando la habilidad está establecida, mientras que otros están más interesados en el proceso de aprendizaje de la lectura. En este apartado se van a exponer dos, el modelo de doble vía, que trata de explicar cómo se produce la lectura en los adultos, y el modelo conexionista del triángulo, que proporciona un marco de estudio sobre el proceso de adquisición y desarrollo de esta habilidad (Hulme y Snowling, 2015).

Lectura fonética: en la que se lee mediante la identificación de los grafemas con los fonemas que les corresponden utilizando un sistema de conversión de grafema a fonema.

Lectura global: que se produce mediante la identificación de la forma completa de la palabra.

5.2.1. Modelo doble vía² de Coltheart y cols. (2001)

Dentro de los modelos que explican la lectura cuando la habilidad ya está consolidada, uno de los más estudiados es el modelo de doble vía que propusieron Coltheart y cols., en el año 2001 (para revisión ver Cuetos y cols., 2015). Este modelo se encuadra también en los modelos de doble ruta, como el explicado en el lenguaje oral y, por lo tanto, postula que las diferentes formas de lectura se producen por dos vías diferentes:

1. La vía subléxica sería la responsable de la lectura fonética, es decir, aquella en la que se identifican los grafemas y estos se convierten en fonemas en la vía subléxica. Esta vía, que está representada por las flechas verdes en la figura 15A, se activa de manera serial y, se correspondería en localiza-

ción anatómica cerebral, con la ruta dorsal del lenguaje oral. A través de esta vía se puede leer cualquier palabra o pseudopalabra en idiomas transparentes como el español, en los que la pronunciación es regular, ya que existe un mecanismo de conversión de grafema a fonema, pero no funciona para palabras irregulares.

2. La vía léxica estaría encargada de la lectura global, que se produce mediante el aprendizaje de una representación completa de la forma escrita de la palabra y que se correspondería con la ruta ventral en el lenguaje oral. La vía léxica, por tanto, reconoce la palabra de forma directa, por lo que es más rápida pero requiere mayor dominio de la lengua y, es muy utilizada en idiomas opacos como el inglés. Esta vía se activa de manera paralela y en cascada. La vía léxica además, se puede dividir en dos subsistemas:
 - a) La vía léxica no semántica, representada en rojo en la figura 15A, que activa la representación de todas las letras que componen una palabra en paralelo y, después activa la representación en el léxico ortográfico y fonológico para permitir la lectura en voz alta.
 - b) La vía léxica semántica, que está representada en morado en la figura 15A, sigue la misma ruta que la vía anterior hasta el léxico ortográfico y, ahí activa la representación semántica y, posteriormente, la representación fonológica. Esta vía es imprescindible para conseguir una lectura comprensiva.

¿Cómo se produce la lectura?

Según el modelo de la doble vía, cuando se va a comenzar a leer una palabra o un texto, lo primero que se produce es la identificación de las letras, ya que dependiendo del tipo de palabra de que se trate se activará una vía diferente. Si se trata de una palabra desconocida en un idioma transparente (por ejemplo la palabra extricar), se utilizará la vía subléxica y, ya mediante la activación de las reglas de conversión de grafema a fonema, se puede leer la palabra aunque se desconozca el significado de la misma. En el caso de que se trate de una palabra conocida, por ejemplo casa, se activa la vía léxica que reconoce la palabra y permite la lectura rápida. En el caso de que sea una palabra irregular se podrá leer en voz alta, mediante la activación de la vía léxica, accediendo al léxico ortográfico en donde está almacenada dicha palabra y después al léxico fonológico.

² Como se indicó anteriormente, los modelos de doble vía son también conocidos como modelos de doble ruta.

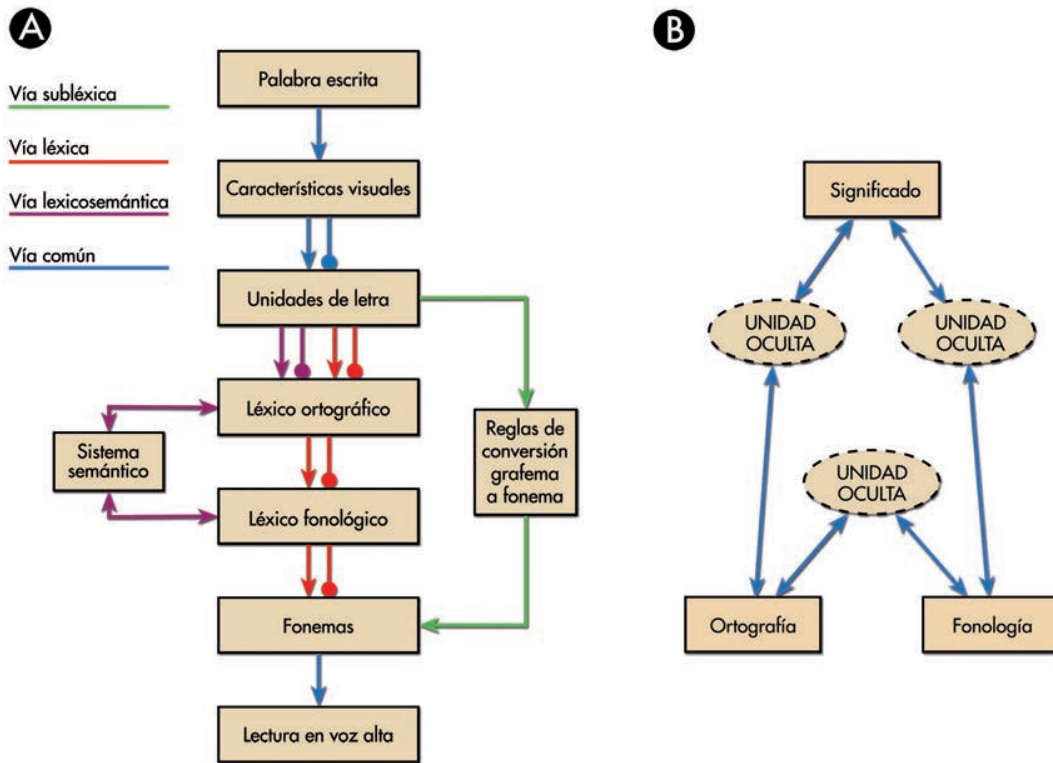


Figura 15. Modelo de doble vía (A) y modelo del triángulo (B) para la lectura.

co que nos indica como pronunciar dicha palabra. Este último caso no se produce prácticamente en español. En los lectores competentes que tienen una lectura rápida y precisa, se activan las dos vías simultáneamente, pero la vía léxica se utiliza para palabras cortas o muy familiares y la subléxica para palabras largas o menos frecuentes. En las personas que leen de manera deficiente, o en los niños que están aprendiendo a leer, al no poseer tantas palabras en el sistema semántico, la principal ruta de lectura es la vía subléxica, por lo que su lectura es más lenta. ¿Y cómo se pasa de la lectura a través de la vía subléxica a la vía léxica? Mediante el incremento de palabras que resultan familiares en el sistema semántico, es decir, leyendo.

5.2.2. Modelo del triángulo

En el caso de los modelos que explican el aprendizaje de la lectura, el modelo del triángulo es el que más se ha estudiado (Seidenberg, 2006). Según este modelo, el aprendizaje de la lectura consiste en la asociación entre las representaciones ortográficas, es decir, las palabras escritas, y las representaciones fonológicas y semánticas que corresponden a esas palabras. Esta asociación se lleva a cabo de manera bidireccional y a

través de unidades ocultas, como se puede ver en la figura 15B. El modelo del triángulo es una propuesta conexionista, que está concebido para funcionar de manera similar a como lo hacen las redes neurales, por lo que cada vez que se lee una palabra y se activan las representaciones correspondientes a ella, mayor es la fuerza de conexión, dependiendo por tanto la fluidez de la lectura de lo fuerte que sean las conexiones entre las diferentes representaciones (Cuetos y cols., 2015).

Como resultado del aprendizaje de la lectura, se desarrollan dos patrones que interactúan para producirla, el patrón fonológico que empareja la ortografía y la fonología, lo que permite leer en voz alta una palabra escrita, y el patrón semántico que empareja la ortografía y la fonología a través del significado, ya que una palabra escrita produce una activación del significado que activa la pronunciación. Este patrón semántico es especialmente importante en la pronunciación de palabras irregulares. En el aprendizaje de la lectura, los recursos cognitivos de los niños se emplearían en el aprendizaje del patrón fonológico y, después, el semántico (Plaut y cols., 1996). En cierto modo, este modelo implica también la existencia de las dos formas diferentes de lectura que, se corresponderían con cada uno de los patrones descritos. Ambos modelos, el de doble vía

y el del triángulo, pueden explicar diversos efectos que se producen durante la lectura. Por ejemplo, la mayor fluidez en la lectura de las palabras frente a las pseudopalabras, se explica en el modelo de doble ruta porque en la lectura de palabras se utilizan tanto la vía léxica como la subléxica y en las pseudopalabras solo la subléxica. En el modelo conexionista, se explica porque las palabras tienen una mayor fuerza de conexión que las pseudopalabras (Cuetos y cols., 2015).

Llegados a este punto, es necesario aclarar que aunque la mayor parte de la investigación se ha realizado sobre la lengua inglesa, desde hace un tiempo se sabe que, existen diferencias importantes en la lectura dependiendo del idioma en el que se lea o se aprenda a leer. Por ejemplo, el aprendizaje de la lectura en los niños que están aprendiendo en idiomas transparentes es más rápido que si el aprendizaje se realiza en un idioma opaco (Seymour y cols., 2003) y, además, los niños que leen en idiomas transparentes suelen ser más precisos y rápidos que los que leen en idiomas opacos, manteniéndose este efecto durante la infancia (para revisión ver Ardilla y Cuetos., 2016). Debido a la ortografía transparente, el sistema principal de enseñanza de la lectura se produce mediante la conversión de grafemas a fonemas, aunque, como se verá más adelante, el desempeño de la lectura cambia a la lectura global a medida que se incrementa la competencia lectora. Ardilla y Cuetos (2016) señalan que debido a las diferentes características del español y el inglés se puede concluir lo siguiente:

- El aprendizaje inicial de la lectura en español se hace mediante el método fonético, pero en inglés se hace mediante el método global, porque existen muchas palabras irregulares que necesitan ser memorizadas. Tal y como señalan los autores «... la lectura global es obligatoria en inglés pero es opcional en español».
- El tiempo que se tarda en el aprendizaje de una lengua transparente es menor que en el de una lengua opaca. Con un aprendizaje de uno a cuatro años en español se considera que los niños leen correctamente, mientras que se necesitan más de cuatro años en el caso del aprendizaje de inglés.
- A medida que aumenta la competencia lectora, se pasa de la lectura fonética a la lectura global. Los lectores competentes en español tendrían dos formas diferentes de leer y, se utilizaría una u otra dependiendo de las características del texto a leer. En este sentido, Ardilla y Cuetos (2016)

sugieren que el modelo de doble vía, también sería aplicable al idioma español.

5.3. Procesamiento cerebral del lenguaje escrito: bases neurológicas de la lectura

En el caso de la lectura, no existe un circuito cerebral claramente predeterminado para desarrollar esta habilidad, ya que parece que el cerebro aprovecha circuitos preexistentes que no son específicos para la lectura. De hecho, se ha comprobado existen diferencias entre el cerebro de las personas según sepan o no leer, ya que hay algunos circuitos neurales que no están presentes en el caso de personas analfabetas, porque el sistema neural que controla la lectura se desarrolla durante el aprendizaje de la misma (Carreiras y cols., 2009).

Al igual que ocurre en el lenguaje oral con los estudios sobre la afasia, los primeros datos sobre las bases neurales de la lectura y la escritura proceden de pacientes con lesiones cerebrales. Aunque ya había intentos de explicación anteriores, como la propuesta de William Olge, un médico inglés que en 1867 describió defectos en la expresión de ideas en símbolos escritos o escritura y lo denominó agrafia, fue Wernicke en 1874 el que utilizó los términos alexia y agrafia para explicar los defectos de la lectura y escritura. Wernicke explicó que, la lectura se producía mediante la asociación de una letra con su sonido. De forma análoga, se escribía mediante la copia o asociación del sentido visual de una imagen a través de un patrón, que conecta el sonido de la imagen y la región frontal del cerebro que controla los movimientos de escritura. La alexia y la agrafia se producirían por lesiones en la región visual del cerebro, porque la memoria visual de las letras es necesaria para la lectura y la escritura. Posteriormente, Sigmund Exner a finales del siglo XIX, localizó un área que lleva su nombre, en la parte posterior del giro frontal izquierdo, y comprobó que está implicada en el control de la escritura. En 1877, Adolf Kussmaul describió un tipo especial de afasia a la que denominó ceguera para las palabras. En 1872, Rudolf Berlín introdujo el término dislexia, como alternativa a «ceguera de las palabras», para describir a un grupo de pacientes que mostraban una dificultad en la lectura como consecuencia de una lesión adquirida. A partir de este momento, se utiliza de forma casi generalizada el término dislexia y, al igual que en el caso de las afasias, los estudios sobre la dislexia han proporcionado

numerosos datos sobre el procesamiento cerebral de la lectura. En la actualidad, se suele emplear alexia si la incapacidad para leer se produce cuando la lectura está consolidada, mientras que la dislexia se referiría a la dificultad de adquisición de la lectura.

Sin embargo, se considera que las contribuciones más importantes al estudio de la neurología y de la escritura fueron hechas por Jules Dejerine. En 1891, estudió a un paciente que presentaba un deterioro de la lectura y de la escritura. En el estudio post mortem de este paciente, identificó alteraciones en un área de la corteza temporal y parietal posterior al área de Wernicke del hemisferio izquierdo que se denominó el giro angular (figura 9). En 1982, estudió a un paciente que tenía alexia pero no agrafia, es decir, que no podía leer pero sí escribir y, además hablaba y comprendía el habla. Pudo comprobar que este paciente tenía dañada la conexión entre la corteza visual y el giro angular izquierdo (Ripamonti et al., 2014). En el modelo de lectura propuesto por Dejerine, se asume que existe un área que se denominó el área de forma visual de las palabras (AFVP), que estaría situada en el giro angular del hemisferio izquierdo, mientras que, el área homóloga en el hemisferio derecho no tendría papel en la lectura de las palabras. De esta forma, las palabras deben alcanzar el giro angular izquierdo antes de acceder a su representación ortográfica. Desde ese momento y, tomando estos trabajos como modelo, se empiezan a investigar los mecanismos cerebrales de la lectura en pacientes lesionados. Este modelo propuesto por Dejerine dirigió la investigación en esta área hasta que Marshall y Newcombe (1977) propusieron un modelo de doble vía para el procesamiento de la lectura, que ha ido evolucionando hasta el modelo de doble vía de Coltheart y cols., (2001) explicado anteriormente.

Alexia: pérdida total o parcial de la capacidad de leer cuando dicha capacidad ya está consolidada.

Agrafia: pérdida total o parcial de la capacidad de escribir cuando ya se domina la escritura.

5.3.1. Datos obtenidos con los estudios de neuroimagen

El circuito neural que está en la base de la lectura se desarrolla con la práctica, por lo que para saber qué áreas cerebrales intervienen en la lectura, es necesario estudiar el cerebro adulto y competente en esta habilidad. Con los datos obtenidos mediante neuroimagen funcional e

ITD, se han estudiado las bases neurales de la lectura mientras las personas realizan tres tareas diferentes:

1. Analizar objetos o estímulos visuales no ortográficos.
2. Leer palabras mediante la ruta léxica.
3. Leer pseudopalabras mediante la ruta subléxica.

Cuando los sujetos se enfrentan a estas tareas, se ha observado que lo primero que se activa son las áreas visuales de los lóbulos occipitales, que es donde llega la información procedente de los ojos. Al igual que ocurre en el lenguaje oral, se ha propuesto que existen dos sistemas que intervienen en el procesamiento de la información que da lugar a la lectura:

1. Sistema dorsal: que comprende la circunvolución temporal superior, (incluyendo el área de Wernicke) y el lóbulo parietal inferior, incluyendo las circunvoluciones angular y supramarginal. En este sistema, al que se le denomina sistema fonológico, se integra la información visual con la fonológica y la semántica y, se ha comprobado que la circunvolución temporal superior, se activa con las pseudopalabras más que con las palabras familiares. Este sistema se divide a su vez en dos componentes:
 - a) El componente parietotemporal dorsal posterior, que está lateralizado en el hemisferio izquierdo e incluye el giro supramarginal, el giro angular y la corteza superior temporal. Este componente tiene una gran activación en la lectura de pseudopalabras y, se piensa que es una región integradora de la ortografía y la fonología, ya que aquí se produciría la asociación entre los grafemas y los fonemas (Pugh y cols., 2001).
 - b) El componente dorsal anterior izquierdo, que incluye el giro inferior frontal, se extiende en la corteza premotora dorsal y contiene al área de Broca. Se ha asociado con la producción del discurso y con el análisis activo de los elementos fonológicos en las palabras.
2. Sistema ventral o la ruta ortográfica ventral: incluye el área occipitotemporal del hemisferio izquierdo, la corteza inferior temporal izquierda y el giro medial temporal izquierdo (Cohen y cols., 2000; Simos y cols., 2002).

El área occipitotemporal es especialmente relevante para la lectura, porque de ella depende el sistema de reconocimiento de las palabras ya que aquí estaría localizada el AFVP, que algunos auto-

res identifican con el giro fusiforme o AB37 (ver figura 12), que se activa en la presentación visual de palabras pero no en la presentación auditiva (Cohen y cols., 2002). Al principio del aprendizaje de la lectura, las personas no muestran actividad en esta zona, pero a medida que se incrementa la habilidad lectora, se produce un aumento en la activación, que no tiene que ver con la edad, sino con la experiencia lectora. Las áreas visuales ortográficas se encuentran localizadas ventralmente en la corteza extraestriada. Las regiones en los dos hemisferios proporcionan el procesamiento visual inicial de la información hasta que ésta llega al AFVP, que está lateralizada. Esta región cortical, que almacena la forma de las palabras, de

tal forma que permite diferenciar las palabras de otros estímulos visuales, conduce a una rápida percepción de los textos escritos.

Anatómicamente, estos dos sistemas estarían conectados por fibras de materia blanca. Así la activación de la ruta subléxica implicaría la activación del fascículo arqueado, y la ruta léxica la activación del fascículo inferior occipitofrontal y del segundo segmento del fascículo inferior longitudinal (Vandermosten y cols., 2012), que comunica el lóbulo frontal con el giro inferior occipital, y, que en su trayectoria conectaría la porción anterior del área de forma visual de las palabras con la corteza inferior frontal izquierda y que va a ser fundamental en la tarea de lectura (Martino y cols., 2010) (Ver figura 13).

RESUMEN INTERMEDIO.

La lectura es un proceso que consiste en transformar los signos gráficos en sonidos, en el caso de la lectura en voz alta, o en significados, en el caso de la lectura silenciosa. Aunque para todos los que saben leer parece una actividad instantánea, requiere de un aprendizaje difícil en el que las características del propio lenguaje influyen también. En el caso del lenguaje escrito, se requiere la activación del sistema ortográfico que es el que permite la identificación de las letras, del sistema fonológico que identifica los sonidos, y del sistema semántico que se encarga de los significados.

Existen dos modos diferentes de leer. En la lectura fonética se lee utilizando un sistema de conversión de grafema a fonema, lo que hace que sea una lectura más lenta pero más precisa, siempre que el idioma en el que se lee sea un idioma transparente, en el que las reglas de conversión de grafema a fonema sean siempre las mismas. En la lectura global, se lee mediante la identificación de la forma completa de la palabra. Este tipo de lectura es más rápida y es muy utilizada en el aprendizaje de idiomas irregulares como el inglés, pero requiere de un mayor dominio de la lengua.

Al igual que ocurre en el caso del procesamiento del lenguaje oral, se han propuesto varios modelos para explicar el proceso de lectura. Según el modelo de la doble vía propuesto por Coltheart y cols. (2001), existen dos vías para la lectura dependiendo de las características de las palabras, de la competencia lectora y de las características del lenguaje. En lectores competentes, si la palabra es desconocida en un idioma regular, utilizan la vía subléxica, mientras que si la palabra es familiar, se utiliza la vía léxica que es más rápida. Así que, en los lectores competentes que tienen una lectura rápida y precisa, se activan las dos vías simultáneamente, pero la vía léxica se utiliza para palabras cortas o muy familiares y la subléxica para palabras largas o menos frecuentes. En las personas que leen de manera defectuosa, o en los niños que están aprendiendo a leer, la principal ruta de lectura es la vía subléxica, por lo que su lectura es más lenta, hasta que a través de la lectura se va incrementando el número de palabras familiares que se conocen, para que se pueda producir la lectura por la vía léxica. Otros modelos como el del triángulo propuesto por Seidenberg, en 2006, tratan de explicar cómo se produce el aprendizaje de la lectura que consiste en la asociación entre las representaciones ortográficas (las palabras escritas) y las representaciones fonológicas y semánticas que corresponden a esas palabras. Esta asociación se lleva a cabo de manera bidireccional y a través de unidades ocultas para producir dos patrones, el fonológico, que permite leer en voz alta una palabra escrita, y el patrón semántico, que empareja la ortografía y la fonología a través del significado.

En el caso de la lectura, no existe un circuito cerebral predeterminado para desarrollar esta habilidad, ya que el sistema neural que controla la lectura se desarrolla durante el aprendizaje de la misma. Los primeros datos sobre el control neural del lenguaje escrito, provienen de pacientes lesionados y ya Wernicke en 1874, utilizó los términos alexia y agrafia para explicar los defectos de la lectura y escritura. A finales del s. XIX, Jules Dejerine identificó un área cerebral que se denominó el área de forma visual de las palabras, en el giro angular del hemisferio izquierdo, como la zona más importante para la lectura.

Actualmente se ha propuesto la existencia de dos sistemas que intervienen en el procesamiento de la información que da lugar a la lectura: el sistema dorsal, en el que se integra la información visual con la fonológica y la semántica y el sistema ventral, que sería el encargado de la información ortográfica.

6. DISLEXIA

La dislexia es una dificultad para leer que no es consecuencia de un déficit visual, motor o intelectual. Hay dos categorías principales de dislexia, que son, la dislexia adquirida, debido a daño cerebral que se produce en pacientes que ya sabían leer y las dislexias del desarrollo que se manifiestan cuando se está aprendiendo a leer. Al igual que lo que ocurre con la afasia, la dislexia ha dado lugar a un conocimiento sobre las bases neurales de la lectura.

6.1. Dislexias adquiridas

6.1.1. Dislexias periféricas

Uno de los tipos de dislexia adquirida son las dislexias periféricas, que se producen cuando las áreas responsables de los procesos perceptivos encaminados a la identificación de palabras están dañadas, es decir, existen problemas para la percepción de los signos lingüísticos, bien sea porque no se reconoce la letra o porque se cometen errores de tipo visual.

Dentro de estas, el ejemplo más representativo es la Dislexia letra a letra o alexia pura (un resumen de los síntomas principales se puede ver en la tabla 2).

La característica principal de la dislexia letra a letra o alexia pura, es una lectura en voz alta extremadamen-

te lenta, que se incrementa cuanto más larga es la palabra a leer. Estas personas sin embargo no tienen afasia ni dificultad para escribir, a la que se denomina disgrafia (Dehaene y Cohen, 2011). Los estudios con neuroimagen han demostrado que las personas con alexia pura presentan un daño en la parte posterior del giro fusiforme en el hemisferio izquierdo, que de hecho parece estar específicamente asociado al efecto de longitud de las palabras en la lectura (Roberts y cols., 2013).

6.1.2. Dislexias centrales

La otra categoría de dislexias adquiridas son las dislexias centrales (ver tabla 2), que afectan a los procesos de reconocimiento de palabras, ya que existen problemas en las rutas de acceso al significado de las mismas. Dentro de esta categoría se pueden encontrar:

Dislexia fonológica: fue descrita por Beauvois y Derouesné en 1979. Las personas con dislexia fonológica pueden pronunciar palabras basándose en la forma de las mismas, pero han perdido la capacidad de aplicar las reglas de pronunciación. No pueden pronunciar pseudopalabras y, tienen muchas dificultades para pronunciar palabras que no son comunes y aquellas que son abstractas. Los errores que comenten son las denominadas paralexias visuales, (TEJADO- teclado), morfológicas (CONSEJO-consejero) y de lexicalización de

Tabla 2. Principales características de las dislexias adquiridas

	Dislexia fonológica	Dislexia superficial	Dislexia profunda	Dislexia letra a letra
Ruta dañada	Fonológica	Visual	Fonológica y visual o sistema semántico	Fonológica y visual
Ruta utilizada	Visual	Fonológica	Fonológica y/o visual	-----
Dificultad para leer	Pseudopalabras Palabras desconocidas	Palabras irregulares	Pseudopalabras Palabras abstractas o complejas	Palabras largas
Leen	Palabras familiares	Palabras o pseudopalabras regulares	Palabras familiares Palabras irregulares	Palabras cortas

pseudopalabras (MERRO – perro). Estos pacientes suelen presentar también afasia no fluida y disgrafía fonológica (Crisp y Lambon-Ralph, 2006). Los estudios realizados con neuroimagen, han demostrado que las personas que padecen este trastorno tiene dañadas las regiones perisilvianas del hemisferio izquierdo, áreas que se han asociado con el procesamiento fonológico (Raspckz y cols., 2009). Este tipo de dislexia se produce porque está dañada la vía subléxica que se encarga de la lectura de pseudopalabras y palabras de baja frecuencia.

Dislexia superficial: los pacientes que presentan este trastorno, han perdido la habilidad de pronunciar palabras basándose en su recuerdo de la forma de las palabras, pero conservan el procedimiento fonético. Por lo tanto, pueden pronunciar palabras conocidas y regulares y pseudopalabras que se ajusten a las reglas regulares de pronunciación, pero tienen dificultades con las palabras irregulares (Coltheart y cols., 1983; Ripamonti y cols., 2014). Este trastorno es muy poco habitual en español porque no existen muchas palabras irregulares y, cuando se ha detectado, las personas que lo padecen, tienen problemas con los homófonos es decir con palabras que suenan igual pero se escriben diferentes (por ejemplo, desecho-deshecho). En cambio es muy frecuente en el inglés, en el que se considera que la precisión y la latencia en el tiempo de la lectura son una medida de la integridad de la ruta léxica (Ripamonti y cols., 2014).

Dislexia profunda: es la más grave de todas las dislexias adquiridas. En este tipo de dislexia se producen errores semánticos, como paralexias semánticas, que consiste en sustituir una palabra por otra que tiene relación con ella (por ejemplo se sustituye (CUNA-bebé), y también errores morfológicos como la omisión o sustitución de prefijos y sufijos. Además, los pacientes son incapaces de leer pseudopalabras y palabras desconocidas o abstractas y tampoco son capaces de leer los verbos. En este caso, se piensa que tienen dañadas las dos rutas debido a una lesión extensa en el hemisferio izquierdo y que el desempeño en la lectura se haría con la capacidad residual de lectura del hemisferio derecho (Coldheart, 2000).

Una característica muy interesante es, que la repercusión y gravedad de la dislexia está en función del idioma. Así, la dislexia superficial no existe prácticamente en castellano pero es muy grave en inglés. En cuanto a la dislexia profunda en castellano tampoco tiene mucha prevalencia.

Ripamonti y cols. (2014), han realizado un estudio en el que intentan encontrar los correlatos anatómicos de los síntomas experimentados por pacientes que tienen alguno de los tipos de dislexia adquirida (figura 16). Analizaron a 59 pacientes con daño cerebral focalizado y diagnosticado de alguna de las dislexias adquiridas, mientras realizaban alguna de las siguientes tareas: a) tareas de lectura; b) tareas de diferenciar palabras y pseudopalabras y c) con palabras que no tienen el acento de manera predecible. Encontraron que la dislexia superficial está asociada predominantemente con lesiones en el lóbulo temporal izquierdo, principalmente en el giro occipital medial, la parte posterior de los giros temporal, medio y superior izquierdo, la parte posterior e inferior de la ínsula izquierda y el fascículo inferior occipitofrontal izquierdo. En la dislexia fonológica, las lesiones se solapan en la parte superior de las partes anteriores y centrales de la ínsula izquierda, el giro inferior frontal izquierdo (*pars opercularis*) y el giro precentral izquierdo y, las lesiones en los casos de alexia pura se dan en el giro fusiforme izquierdo incluyendo el área de forma visual de las palabras. En los casos de dislexia profunda sin embargo, el patrón fue inconsistente y los autores sugieren que se debe más a una lesión en la sustancia blanca.

Dislexia adquirida: debido a daño cerebral que se produce en pacientes que ya sabían leer.

Dislexia del desarrollo: que se manifiesta cuando se está aprendiendo a leer. Se caracteriza por dificultades pronunciadas en la adquisición del código alfabético, que tiene como resultado errores en la precisión y déficits en la velocidad de lectura. No hay afectación de la inteligencia.

Dislexia letra a letra o alexia pura: consiste en una grave dificultad o incluso incapacidad para la lectura.

Dislexia fonológica: trastorno de la lectura en el que se pueden leer las palabras utilizando la forma global de las palabras.

Dislexia profunda: trastorno de la lectura que afecta a las dos vías de lectura.

Dislexia superficial: trastorno de la lectura en el que se pueden leer las palabras utilizando el método fonético.

6.2. Dislexia del desarrollo

Tal y como se ha explicado anteriormente, la lectura es un proceso complejo que requiere un aprendizaje, ya que existen muchos procesos implicados, como se puede comprobar en el resumen que aparece en la figu-

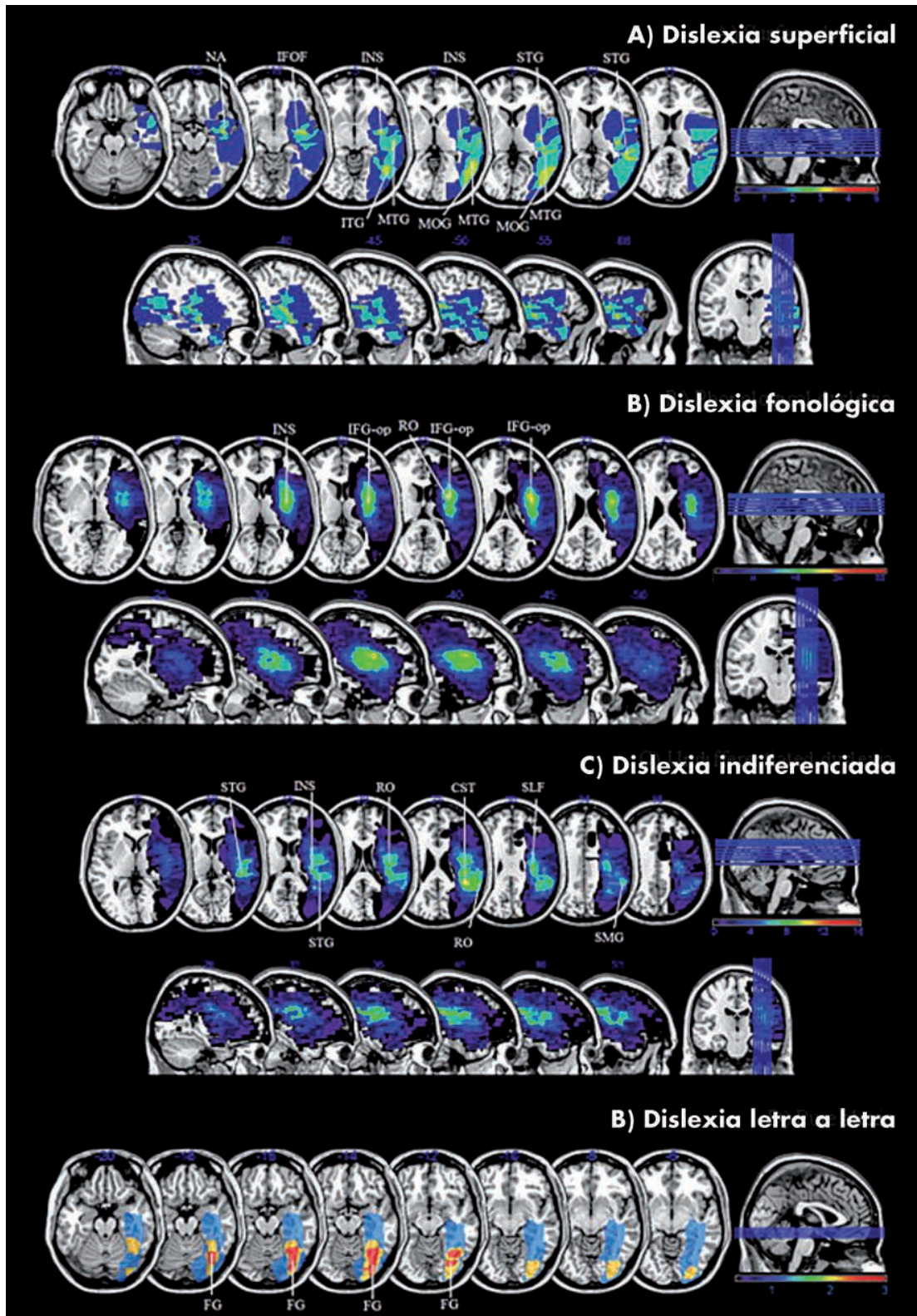


Figura 16. Reconstrucción con RM de los principales sitios de lesión en diferentes formas de dislexia. Modificado de Ripamonti y cols., 2014.

ra 17. Aunque la mayor parte de los niños que tienen acceso a un sistema de enseñanza consiguen leer, existe un porcentaje de niños que no logra adquirir las competencias lectoras y que padecen lo que se conoce como dislexia del desarrollo. La dislexia del desarrollo se caracteriza por dificultades muy evidentes en la adquisición del código alfabético, que tiene como resultado errores en la precisión y déficits en la velocidad de lectura. Es particularmente evidente cuando se leen pseudopalabras, palabras largas o de baja frecuencia (Grainger y cols., 2003). Esta alteración no se correlaciona con el nivel de inteligencia general del niño y no desaparece con el tiempo, de tal forma que se estima que el 20% de la población adulta lo padece (Benítez-Burraco, 2010).

Para una lectoescritura correcta, los niños deben identificar la estructura fonológica de las palabras, para poder traducir esas unidades en los sonidos co-

rrespondientes. Por ejemplo, deben poder comprender qué grafemas son los que diferencian las palabras GATO y PATO, o deben ser capaces de encontrar las palabras que componen PARARRAYOS. A esta capacidad se la denomina conciencia fonológica, que es la habilidad para comprender y manipular los diferentes elementos que constituyen el lenguaje oral. Los niños con dislexia tienen dificultades para aislar las palabras en las oraciones o aislar los fonemas que componen las palabras, entre otras alteraciones. La conciencia fonológica en las personas con dislexia está disminuida, de tal forma que su medición sirve de predictor de este trastorno en muchos idiomas. Además, se han identificado también como predictores de la habilidad lectora otros dos tipos de tareas: las tareas de denominación rápida de imágenes, que son un tipo de tareas que se utilizan en neuropsicología, en la que los sujetos tienen que nombrar de manera rápida una serie de ítems

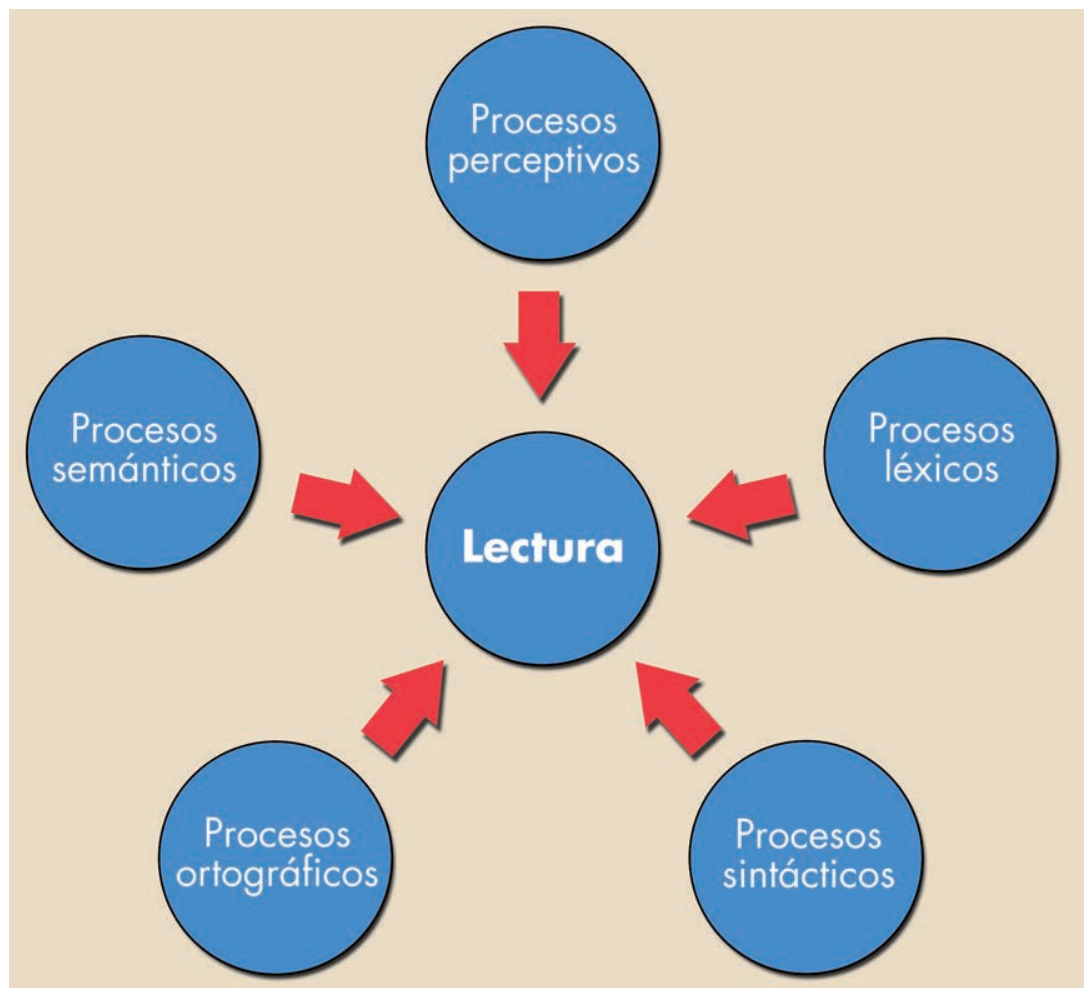


Figura 17. Procesos que se necesitan para la lectura.

familiares como objetos comunes, colores, letras que se les muestran y, por otra parte, las tareas de memoria a corto plazo verbal, que consisten en la habilidad de retener la información verbal, listas de palabras por ejemplo, durante breves periodos de tiempo (Peterson y Pennington, 2015).

6.2.1. ¿Cuál es el origen de la dislexia del desarrollo?

Actualmente, se acepta que la dislexia del desarrollo parece tener un origen biológico que causa diversas alteraciones morfológicas y funcionales en el cerebro de las personas disléxicas (Benitez-Burraco, 2010). Muchas investigaciones han puesto de manifiesto que, la dislexia del desarrollo tiene un origen genético y que los factores genéticos explican entre el 30-70% de la variabilidad en la capacidad de lectura observada en la población normal. Así, se han asociado diferentes grados de heredabilidad a los diferentes aspectos de la lectura, ya que el procesamiento fonológico se hereda en un 60-70%, mientras que el procesamiento ortográfico se hereda en un 30-60%. Y por último, el porcentaje de heredabilidad para la capacidad de deletreo es del 75%.

Esta alta heredabilidad, ha llevado a los investigadores a realizar muchos estudios para identificar los genes que pueden causar la dislexia del desarrollo. Para ello, se han utilizado los estudios de asociación genómica, que se aplican a poblaciones cuyas relaciones de parentesco no son conocidas y en los que se explora el genoma, para encontrar diversos marcadores genéticos del trastorno. Utilizando estos métodos se han identificado los loci o posiciones en los cromosomas de diferentes genes, que en determinadas condiciones han dado lugar a la aparición del trastorno. En el caso de la dislexia, se han identificado diversos loci, pero los que están más relacionados con ella son: DYX1, DYX2, DYX3, DYX4 y DYX5 en los que se han encontrado varios genes candidatos que contribuyen a la aparición de la dislexia del desarrollo (Peterson y Pennington, 2015):

1. En el *locus* DYX1, que se correlaciona tanto con la capacidad de lectura como con la de deletreo, el gen *DYX1C1* que se localiza en esta zona está implicado en la migración neuronal radial. La participación de este gen en el proceso de lectura es controvertida porque, existen individuos que muestran alteración en el gen pero no dislexia.

2. El *locus* DYX2, que se relaciona con las habilidades de lectura, especialmente las de naturaleza fonológica y ortográfica, independientemente de la inteligencia. En este locus se localizan dos genes, el *DCDC2* que participa en la migración neuronal, en concreto posicionando a las neuronas en las diferentes capas de la corteza, y el gen *KIAA0319* que también participa en la migración neuronal, en este caso en los fenómenos de interacción y adhesión que tienen lugar entre las neuronas y las fibras de la glía radial.
3. El *locus* DYX3, que estaría relacionado con la conciencia fonológica.
4. El *locus* DYX4, que se relaciona con la capacidad de deletreo y la codificación fonológica.
5. El *locus* DYX5, en el que se localiza el gen, *ROBO1* que interviene en la regulación del crecimiento de los axones, en especial en los que cruzan de un hemisferio a otro, y que parece estar relacionado con la memoria fonológica

6.3. Alteraciones cerebrales relacionadas con la dislexia

La principal evidencia de que existen alteraciones cerebrales que pueden estar explicando la dislexia del desarrollo proviene de dos tipos de datos. Por un lado, están los resultados encontrados utilizando estudios de cerebro *post mortem* o más recientemente, el estudio con técnicas de imagen cerebral, que demuestran la existencia de alteraciones en la morfología cerebral de las personas con dislexia. Por otra parte, existe evidencia experimental de que la funcionalidad del cerebro está también comprometida en el caso de la lectura.

6.3.1. Datos anatómicos

En estudios realizados *post mortem* se han encontrado alteraciones en la morfología del cerebro de las personas con dislexia del desarrollo en algunas áreas. Uno de los hallazgos más relevantes, consiste en la pérdida de la asimetría del *Planum Temporale* en los pacientes disléxicos, como consecuencia de un aumento del *Planum Temporale* derecho, es decir, que en las personas con dislexia esta zona tiende a ser simétrica. Además, se encontraron ectopias, que son alteraciones en la formación de las capas de la corteza cerebral, provocadas por células que, durante la migración neuronal, no van

a la capa cortical que les corresponde y se quedan en otra, provocando malformaciones en el patrón típico de las capas de la corteza. Por eso, se piensa que la dislexia del desarrollo puede deberse a un defecto que se produce durante el desarrollo del sistema nervioso, en el que los mecanismos de ajuste de población neuronal como la apoptosis, es decir, la muerte celular programada, no se produce de forma correcta y, esto tiene como consecuencia alteraciones en la morfología cerebral, que tendrían como resultado alteraciones en el funcionamiento de los sistemas que estuvieran afectados (Krafnick y cols., 2014). En un trabajo reciente, Elnakib y cols., (2014) hacen una exhaustiva revisión de 200 estudios realizados con técnicas de imagen cerebral, que demuestran alteraciones en el cerebro de las personas con dislexia. En concreto, la RM estructural revela alteraciones en el volumen y en la forma del cerebro de las personas con dislexia, por ejemplo, disminución de volumen de la materia gris, descenso en la girificación de la sustancia blanca, incremento del tamaño del cuerpo calloso, asimetría del cerebelo y confirmación de la ya comentada asimetría del *Planum Temporale*. En trabajos utilizando ITD, se ha comprobado que la materia gris está disminuida en las personas con dislexia en el giro temporal medial y que la materia blanca está disminuida en el fascículo arqueado izquierdo. Estas diferencias se encuentran además en distintos lenguajes, tanto opacos como transparentes, por lo que se puede considerar que estas alteraciones están en la base de los problemas con la lectura en las personas con dislexia (Paulesu y cols., 2001; Silani y cols., 2005; Peterson y Pennington, 2015).

6. 3.2. Datos funcionales

No se han encontrado evidencias sobre una única causa de la dislexia del desarrollo, pero parece que existe un acuerdo en que la causa principal de la dislexia es una disfunción de los circuitos neuronales responsables del procesamiento fonológico (Snowling y cols., 2000; Shaywitz y Shaywitz, 2005; Richlan, 2012). Esta disfunción afectaría a la discriminación de los fonemas durante el aprendizaje de la lectura, con la consiguiente dificultad en la decodificación fonológica, que tendría a su vez como consecuencia una mala construcción de lexicón ortográfico, que resulta imprescindible para el acceso rápido al reconocimiento y delecto de palabras. Esto es típico en los hablantes de lenguas opacas como el inglés, en la que las personas disléxicas tienen difi-

cultades con la lectura correcta de las pseudopalabras. En idiomas con ortografías regulares, sin embargo, el déficit fonológico se pone de manifiesto en la velocidad de acceso a las rutas léxica y subléxica, así como en un déficit de velocidad visual verbal (Wolf y Bowers, 1999). Desde esta hipótesis se han realizado estudios de neuroanatomía funcional para intentar localizar qué regiones están afectadas en personas con dislexia del desarrollo y se han encontrado tres zonas:

1. La región dorsal posterior izquierda, en la que se incluyen el giro temporal superior, el giro supramarginal y el giro angular. Esta región está implicada en el procesamiento fonológico, encargándose de la transformación de las representaciones ortográficas en fonológicas (Price, 2012; Barquero y cols., 2014). Su baja activación sería la responsable de las dificultades de decodificación fonológica (Richlan y cols., 2011).
2. La región ventral occipitotemporal izquierda, (incluyendo las regiones estraestriada lateral, fusiforme y la inferior temporal) que está implicada en el procesamiento visual y en el reconocimiento de las palabras y pseudopalabras (Barquero y cols., 2014), cuya baja activación sería responsable del déficit en la velocidad del reconocimiento de las palabras (Bach y cols., 2010; Raschle y cols., 2012).
3. El giro inferior frontal, que estaría implicado en el procesamiento fonológico y en la codificación articulatoria (Barquero y cols., 2014). En el caso de las personas con dislexia, parece que habría una sobreactivación de esta zona que tendría que ver con el esfuerzo articulatorio.

En la mayoría de los estudios realizados se ha podido comprobar que, la baja activación en estas regiones es común a las personas disléxicas, independientemente de si hablan una lengua opaca o transparente (Paulesu y cols., 2001; Hu y cols., 2010). La explicación es que el circuito de la lectura está alterado en personas con dislexia y, se produciría una hipoactivación en el giro inferior frontal izquierdo y una sobreactivación en regiones precentrales y motoras, que estaría relacionada con el acceso a las representaciones léxicas y subléxicas fonológicas en el primer caso y, con procesos articulatorios en silencio en el segundo. De hecho, se ha demostrado que los disléxicos, tanto niños como adultos, presentan anomalías funcionales en la áreas de acceso léxico (AB44) y de selección léxica (AB45) (Grande y cols., 2011; Heim y cols.,

2013). Además, en algunos estudios se ha podido comprobar que las personas con dislexia, desarrollan desde la infancia un patrón compensatorio, de modo que presentan una activación en el hemisferio derecho durante tareas de lectura que no se produce en personas sin dislexia (Barquero y cols., 2014).

En un estudio de revisión sobre los trabajos llevados a cabo con diferentes técnicas de neuroimagen, realizado por Elnakib y cols. (2014), se han descrito patrones de activación anormales en la red del lenguaje situada en el hemisferio izquierdo. Por ejemplo, se ha comprobado la existencia de hipoactivación en la región temporoparietal, que se cree que es crucial para el procesamiento fonológico y la conversión de los fonemas en morfemas, en la occipitotemporal, región en la que se localiza el área de forma visual de las palabras que participa en el reconocimiento de la forma de las palabras, así como en el giro frontal inferior izquierdo. En un estudio realizado en niños con dislexia comparados con niños no disléxicos de la misma edad, se demostró que los niños con dislexia tienen un patrón de activación anormal, como se puede ver en tareas de lectura fáciles en las que presentan una activación bilateral incrementada en la zona temporoparietal, mientras que la activación está reducida en la zona occipitotemporal en tareas difíciles. Además, se ha descrito que los lectores menos competentes tienen una hipoactivación de los giros inferiores y medios frontales en el hemisferio izquierdo y una hiperactivación de las zonas frontotemporales y, además, no presentan la lateralización fonológica típica comparada con niños con habilidades lectoras normales (Specht y cols., 2009; Bach y cols., 2010).

Una pregunta que surge de todas estas investigaciones es ¿tienen alguna utilidad práctica estos hallazgos?

Con el uso de las técnicas de neuroimagen se ha hecho posible observar la actividad del cerebro cuando se realizan diferentes tareas. Gracias a ello se ha podido construir un modelo de cómo funciona el cerebro en personas sin dislexia y, compararlo con el funcionamiento del cerebro de personas disléxicas, cuando se enfrentan a tareas relacionadas con la lectura. Se ha demostrado que la mejora en el desempeño de las tareas de lectura, provoca un cambio en la función y en la anatomía cerebral, mostrando patrones normalizados de activación en las personas disléxicas con entrenamiento. Por ejemplo Meyler y cols. (2008), observaron que las personas con dislexia presentaban hipoactivación en las áreas parietales. Esta hipoactivación se corrigió después de la aplicación de un programa de entrenamiento y, perduraba cuando las personas fueron examinadas un año después. En el caso de los niños disléxicos españoles, Suárez-Coalla y Cuetos (2012) realizaron un estudio en el que se analizaban las estrategias lectoras en niños con y sin dislexia. Encontraron que los niños con dislexia utilizaban la vía subléxica, mientras que los niños sin problemas de lectura utilizaban la léxica, que como ya se ha explicado anteriormente es la estrategia de lectura propia de los idiomas opacos o de los lectores competentes en idiomas transparentes. Según los resultados de este estudio ¿tendría importancia el método de enseñanza de la lectura en español en el caso de los niños con dislexia? ¿y si se cambiara el modelo tradicional de enseñanza de la lectura (mediante la conversión de grafema a fonema) por el método de las palabras completas? En el caso de la dislexia del desarrollo la investigación es muy importante, porque permite desarrollar e implementar programas de entrenamiento para niños disléxicos que permitan garantizar la igualdad de oportunidades en la educación.

RESUMEN INTERMEDIO.

La dislexia es una dificultad para leer que no es consecuencia de un déficit visual, motor o intelectual. Existen varios tipos de dislexia que se clasifican en dos categorías principales, la dislexia adquirida que es debida a daño cerebral que se produce en pacientes que ya sabían leer, y las dislexias del desarrollo que se manifiestan cuando se está aprendiendo a leer. Dentro de las dislexias adquiridas, existe otra categoría dependiendo de donde se encuentre el daño que provoca la dificultad para leer. Por una parte están las dislexias periféricas, que son las que resultan de problemas para la percepción de los signos lingüísticos y el ejemplo más característico de este tipo de dislexia es la alexia pura, en el que existe una dificultad para reconocer las palabras que tiene como característica una lectura en voz alta extremadamente lenta ya que la lectura se hace reconociendo letra a letra.

Otra categoría de dislexia adquirida son las dislexias centrales que afectan a los procesos de reconocimiento de palabras, ya que existen problemas en las rutas de acceso al significado de las mismas. Las tres principales clases de dislexia adquirida central son:

Dislexia fonológica: en la que está afectada la vía subléxica por lo que solo se pueden leer palabras basándose en la forma de las mismas, pero se han perdido la capacidad de aplicar las reglas de pronunciación.

Dislexia superficial: en la que está afectada la vía léxica pero se conservan el procedimiento fonético.

Dislexia profunda: es la más grave de todas las dislexias adquiridas.

Una característica muy interesante es que la repercusión y gravedad de la dislexia está en función del idioma. Así la dislexia superficial prácticamente no se diagnostica en hablantes de español pero es muy grave en inglés. En cuanto a la dislexia profunda en español tampoco tiene mucha prevalencia.

El sitio cerebral dañado en los diferentes tipos de dislexia varía. En la dislexia superficial está asociada predominantemente con lesiones en el lóbulo temporal izquierdo, principalmente en el giro occipital medial, la parte posterior de los giros temporal, medio y superior izquierdo, la parte posterior e inferior de la ínsula izquierda y el fascículo inferior occipitofrontal izquierdo. En la dislexia fonológica las lesiones se solapan en la parte superior de las partes anteriores y centrales de la ínsula izquierda, el giro inferior frontal izquierdo (*pars opercularis*) y el giro precentral izquierdo y, las lesiones en los casos de alexia pura se dan en el giro fusiforme izquierdo incluyendo el área de forma visual de las palabras. En los casos de dislexia profunda, sin embargo, el patrón de lesión encontrada fue inconsistente y los autores sugieren que se debe más a una lesión en la sustancia blanca.

La dislexia del desarrollo se caracteriza por dificultades pronunciadas en la adquisición del código alfabético, que tienen como resultado errores en la precisión y déficits en la velocidad de lectura. Esta alteración no se correlaciona con el nivel de inteligencia general del niño y no desaparece con el tiempo, de tal forma que se estima que el 20% de la población adulta lo padece. Se han identificado, como predictores de este problema, la falta de conciencia fonológica y las tareas de denominación rápida de imágenes o de memoria a corto plazo verbal. Tiene un origen biológico que causa diversas alteraciones morfológicas y funcionales en el cerebro de las personas disléxicas. Muchas investigaciones han puesto de manifiesto que la dislexia del desarrollo tiene un origen genético, y que los factores genéticos explican entre el 30-70% de la variabilidad en la capacidad de lectura observada en la población normal.

En el caso de la dislexia, se han identificado diversos *loci*, pero los que están más relacionados con el desarrollo de la misma son los *loci* DYX1, DYX2, DYX3, DYX4 y DYX5 en los que se han encontrado varios genes candidatos que contribuyen a la aparición de la dislexia del desarrollo, bien sea porque afectan a procesos de lectura como los loci DYX1, DXY3, DXY4 o porque provocan alteraciones en los patrones migratorios de las neuronas en la corteza cerebral como el DYX2 y el DXY5.

Una de las alteraciones cerebrales en la dislexia del desarrollo que se ha identificado más frecuentemente es la pérdida de la asimetría del *Planum Temporale* en los pacientes disléxicos, como consecuencia de un aumento del *Planum Temporale* derecho, es decir, que en las personas con dislexia esta zona tiende a ser simétrica. Además, se encontraron ectopias o alteraciones en la formación de las capas de la corteza cerebral, provocadas por células que durante la migración neuronal no van a la capa cortical que les corresponde y se quedan en otra capa, provocando malformaciones en el patrón típico de la corteza cerebral. Con las técnicas de imagen cerebral también se ha visto alteraciones en el cerebro de las personas con dislexia. En concreto la resonancia magnética estructural revela alteraciones en el volumen y en la forma del cerebro de las personas con dislexia, por ejemplo disminución de volumen de la materia gris, descenso en la girificación de la sustancia blanca, incremento del tamaño del cuerpo calloso. En trabajos utilizando ITD, se ha comprobado que la materia gris está disminuida en las personas con dislexia en el giro temporal medial y que la materia blanca está disminuida en el fascículo arqueado izquierdo. Estas diferencias se encuentran, además, tanto en personas que hablan lenguajes opacos como en personas que hablan lenguajes transparentes, por lo que se puede considerar que estas alteraciones están en la base de los problemas con la lectura en las personas con dislexia.

En cuanto a las alteraciones funcionales, parece existir una disfunción de los circuitos neuronales responsables del procesamiento fonológico que afectaría a la discriminación de los fonemas durante el aprendizaje de la lectura, y que tendría a su vez como consecuencia una mala construcción de lexicón ortográfico que resulta imprescindible para el acceso rápido al reconocimiento y deletreo de palabra. Las regiones que están afectadas en personas con dislexia del desarrollo son:

La región dorsal posterior izquierda, en la que se incluyen el giro temporal superior, el giro supramarginal y el giro angular, que estaría hipoactivada y sería la responsable de la dificultad en la decodificación fonológica. La región ventral occipitotemporal izquierda, cuya baja activación sería responsable del déficit en la velocidad del reconocimiento de las palabras, y, por último, el giro inferior frontal, en el que se produciría una sobreactivación que tendría que ver con el esfuerzo articulatorio.

Un aspecto esperanzador en la investigación de la dislexia del desarrollo es que se ha demostrado que la mejora en el desempeño de las tareas de lectura, mediante un programa de entrenamiento, provoca un cambio en la función y en la misma anatomía cerebral, puesto que las personas con dislexia que han seguido dichos programas de entrenamiento, muestran patrones normalizados de activación que perduran hasta un año después del mismo, por lo que el desarrollo de programas de intervención para ayudar a las personas con dislexia podría contribuir a mejorar su competencia lectora.

BIBLIOGRAFÍA

- AGUADO, G., CUETOS-VEGA, F., DOMEZAIN, M. & PASCUAL, B. (2006). Repetition of pseudo-words in spanish children with specific language disorder: A psycholinguistic marker. [Repetición de pseudopalabras en niños españoles con trastorno específico del lenguaje: marcador psicolingüístico] *Revista de Neurología*, 43 Suppl 1, S201-8.
- ALARCON, M., ABRAHAMS, B. S., STONE, J. L., DUVAL, J. A., PEREDERIY, J. V., BOMAR, J. M. *et al.* (2008). Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *American Journal of Human Genetics*, 82(1), 150-159.
- AMUNTS, K., LENZEN, M., FRIEDERICI, A. D., SCHLEICHER, A., MOROSAN, P., PALOMERO-GALLAGHER, N. *et al.* (2010). Broca's region: Novel organizational principles and multiple receptor mapping. *PLoS Biology*, 8(9), 10.1371/journal.pbio.1000489.
- AMUNTS, K. & ZILLES, K. (2015). Architectonic mapping of the human brain beyond brodmann. *Neuron*, 88(6), 1086-1107.
- ARDILA, A. (2006). The origins of language: An analysis from the aphasia perspective. [Orígenes del lenguaje: un análisis desde la perspectiva de las afasias] *Revista de Neurología*, 43(11), 690-698.
- (2015). A proposed neurological interpretation of language evolution. *Behavioural Neurology*, 2015, 872487.
- ARDILA, A. & CUETOS, F. (2016). Applicability of dual-route reading models to spanish. *Psicothema*, 28(1), 71-75.
- BACH, S., BRANDEIS, D., HOFSTETTER, C., MARTIN, E., RICHARDSON, U. & BREM, S. (2010). Early emergence of deviant frontal fMRI activity for phonological processes in poor beginning readers. *Neuroimage*, 53(2), 682-693.
- BADZAKOVA-TRAJKOV, G., CORBALLIS, M. C. & HABERLING, I. S. (2015). Complementarity or independence of hemispheric specializations? A brief review. *Neuropsychologia*.
- BARQUERO, L. A., DAVIS, N. & CUTTING, L. E. (2014). Neuroimaging of reading intervention: A systematic review and activation likelihood estimate meta-analysis. *PLoS One*, 9(1), e83668.
- BENITEZ-BURRACO, A. (2010). Neurobiology and neurogenetics of dyslexia. [Neurobiología y neurogenética de la dislexia] *Neurología (Barcelona, Spain)*, 25(9), 563-581.
- BERTHIER, M. L., LAMBON RALPH, M. A., PUJOL, J. & GREEN, C. (2012). Arcuate fasciculus variability and repetition: The left sometimes can be right. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 48(2), 133-143.
- BICKERTON, D. (2007). Language evolution: A brief guide for linguist. *Lingua*, (117), 510-526.
- BOOKHEIMER, S. (2002). Functional MRI of language: New approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 151-188.
- BRAUER, J., ANWANDER, A., PERANI, D. & FRIEDERICI, A. D. (2013). Dorsal and ventral pathways in language development. *Brain and Language*, 127(2), 289-295.
- CARREIRAS, M., ARMSTRONG, B. C., PEREA, M. & FROST, R. (2014). The what, when, where, and how of visual word recognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(2), 90-98.
- CATANI, M. & BAMBINI, V. (2014). A model for Social Communication And Language Evolution and Development (SCALED). *Current Opinion in Neurobiology* 28,165-171.
- CATANI, M. & MESULAM, M. (2008). The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: History and current state. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 44(8), 953-961.
- CHANCE, S. A. (2014). The cortical microstructural basis of lateralized cognition: A review. *Frontiers in Psychology*, 5, 820.
- CHANG, E. F., RAYGOR, K. P. & BERGER, M. S. (2015). Contemporary model of language organization: An overview for neurosurgeons. *Journal of Neurosurgery*, 122(2), 250-261.
- CHIRON, C., JAMBAQUE, I., NABBOUT, R., LOUNES, R., SYROTA, A. & DULAC, O. (1997). The right brain hemisphere is dominant in human infants. *Brain : A Journal of Neurology*, 120 (Pt 6)(Pt 6), 1057-1065.
- CHO, S., THOMPSON, C. K. (2010). What goes wrong during passive sentence production in agrammatic aphasia: An eyetracking study. *Aphasiology*, 24(12), 1576-1592.
- COHEN, L., DEHAENE, S., NACCACHE, L., LEHERICY, S., DEHAENE-LAMBERTIZ, G., HENAFF, M. A. *et al.* (2000). The visual word form area: Spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 (Pt 2)(Pt 2), 291-307.
- COHEN, L., LEHERICY, S., CHOCHON, F., LEMER, C., RIVAUD, S. & DEHAENE, S. (2002). Language-specific tuning of visual cortex? functional properties of the visual word form area. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 5), 1054-1069.
- COLTHEART, M. (2000). Deep dyslexia is right-hemisphere reading. *Brain and Language*, 71(2), 299-309.
- COLTHEART, M., MASTERSON, J., BYNG, S., PRIOR, M. & RIDDOCH, J. (1983). Surface dyslexia. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, 35(Pt 3), 469-495.

- CORBALLIS, M. C. (2003). From mouth to hand: Gesture, speech, and the evolution of right-handedness. *The Behavioral and Brain Sciences*, 26(2), 199-208; discussion 208-60.
- (2009). The evolution of language. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156, 19-43.
- (2014). Left brain, right brain: Facts and fantasies. *PLoS Biology*, 12(1), e1001767.
- CRISP, J. & LAMBON RALPH M. A. (2006). Unlocking the nature of the phonological-deep dyslexia continuum: The keys to reading aloud are in phonology and semantics. *J.Cogn.Neurosci.*, (18), 348-362.
- (2006). Unlocking the nature of the phonological-deep dyslexia continuum: The keys to reading aloud are in phonology and semantics. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(3), 348-362.
- CUETOS, F. D. (2012). Lectura. In F. Cuetos (Ed.), *Neurociencia del lenguaje. bases neurológicas e implicaciones clínicas* (pp. 131-151). Madrid: Editorial Medica Panamericana.
- CUETOS, F. GONZÁLEZ, J. DE VEGA, M. (2015). *Psicología del lenguaje*. Madrid: Editorial Medica Panamericana.
- DEHAENE, S. & COHEN, L. (2011). The unique role of the visual word form area in reading. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(6), 254-262.
- DEHAENE, S., COHEN, L., MORAIS, J. & KOLINSKY, R. (2015). Illiterate to literate: Behavioural and cerebral changes induced by reading acquisition. *Nature Reviews. Neuroscience*, 16(4), 234-244.
- DIÉGUEZ-VIDE, F. S. M. (2011). Una revisión de las clasificaciones sobre los automatismos: A propósito de la disociación automático-voluntaria A review of classifications of automatism: Apropos of automatic-voluntary dissociation. *Revista De Logopedia, Foniatria y Audiología*, 31(2), 65-73.
- DRONKERS, N. F., PLAISANT, O., IBA-ZIZEN, M. T. & CABANIS, E. A. (2007). Paul broca's historic cases: High resolution MR imaging of the brains of leborgne and lelong. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 5), 1432-1441.
- ELNAKIB, A., SOLIMAN, A., NITZKEN, M., CASANOVA, M. F., GIMEL'FARB, G. & EL-BAZ, A. (2014). Magnetic resonance imaging findings for dyslexia: A review. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 10(10), 2778-2805.
- FITCH, W. T., HAUSER, M. D. & CHOMSKY, N. (2005). The evolution of the language faculty: Clarifications and implications. *Cognition*, 97(2), 179-210; discussion 211-25.
- FORKEL, S. J., THIEBAUT DE SCHOTTEN, M., DELL'ACQUA, F., KALRA, L., MURPHY, D. G., WILLIAMS, S. C. *et al.* (2014). Anatomical predictors of aphasia recovery: A tractography study of bilateral perisylvian language networks. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 7), 2027-2039.
- FRIEDERICI, A. D. (2011). The brain basis of language processing: From structure to function. *Physiological Reviews*, 91(4), 1357-1392.
- FRIEDERICI, A. D. & GIERHAN, S. M. (2013). The language network. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 250-254.
- GAZZANIGA, M. S., LEDOUX, J. E. & WILSON, D. H. (1977). Language, praxis, and the right hemisphere: Clues to some mechanisms of consciousness. *Neurology*, 27(12), 1144-1147.
- GESCHWIND, N. & LEVITSKY, W. (1968). Human brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. *Science (New York, N.Y.)*, 161(3837), 186-187.
- GILMORE, J. H., LIN, W., PRASTAWA, M. W., LOONEY, C. B., VETSA, Y. S., KNICKMEYER, R. C. *et al.* (2007). Regional gray matter growth, sexual dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(6), 1255-1260.
- GRAINGER, J., BOUTTEVIN, S., TRUC, C., BASTIEN, M. & ZIEGLER, J. (2003). Word superiority, pseudoword superiority, and learning to read: A comparison of dyslexic and normal readers. *Brain and Language*, 87(3), 432-440.
- GRANDE, M., MEFFERT, E., HUBER, W., AMUNTS, K. & HEIM, S. (2011). Word frequency effects in the left IFG in dyslexic and normally reading children during picture naming and reading. *Neuroimage*, 57(3), 1212-1220.
- GRONHOLM, E. O., ROLL, M. C., HORNE, M. A., SUNDGREN, P. C. & LINDGREN, A. G. (2016). Predominance of caudate nucleus lesions in acute ischaemic stroke patients with impairment in language and speech. *European Journal of Neurology*, 23(1), 148-153.
- HAGOORT, P. (2014). Nodes and networks in the neural architecture for language: Broca's region and beyond. *Current Opinion in Neurobiology*, 28, 136-141.
- HAGOORT, P. & INDEFREY, P. (2014). The neurobiology of language beyond single words. *Annual Review of Neuroscience*, 37, 347-362.
- HARLEY, T. A. (2014). The foundations of language. *The psychology of language from data to theory* (fourth edition ed., pp. 51-163). New York: Psychology Press.
- HAUSER, M. D., CHOMSKY, N. & FITCH, W. T. (2002). The faculty of language: What is it, who has it, and how did it evolve? *Science (New York, N. Y.)*, 298(5598), 1569-1579.
- HAUSER, M. D., YANG, C., BERWICK, R. C., TATTERSALL, I., RYAN, M. J., WATUMULL, J. *et al.* (2014). The mystery of language evolution. *Frontiers in Psychology*, 5, 401.
- HEIM, S., PAPE-NEUMANN, J., VAN ERMINGEN-MARBACH, M., BRINKHAUS, M. & GRANDE, M. (2015). Shared vs.

- specific brain activation changes in dyslexia after training of phonology, attention, or reading. *Brain Structure & Function*, 220(4), 2191-2207.
- HEIM, S., WEHNELT, A., GRANDE, M., HUBER, W. & AMUNTS, K. (2013). Effects of lexicality and word frequency on brain activation in dyslexic readers. *Brain and Language*, 125(2), 194-202.
- HERVE, P. Y., ZAGO, L., PETIT, L., MAZOYER, B. & TZOURIO-MAZOYER, N. (2013). Revisiting human hemispheric specialization with neuroimaging. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(2), 69-80.
- HICKOK, G. (2013). Do mirror neurons subserve action understanding? *Neuroscience Letters*, 540, 56-58.
- HICKOK, G. & POEPPPEL, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 393-402.
- HOLDEN, C. (2004). The origin of speech. *Science (New York, N. Y.)*, 303(5662), 1316-1319.
- HOLOWKA, S. & PETITTO, L. A. (2002). Left hemisphere cerebral specialization for babies while babbling. *Science (New York, N. Y.)*, 297(5586), 1515.
- HOMAE, F. (2014). A brain of two halves: Insights into interhemispheric organization provided by near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 85 Pt 1, 354-362.
- HOPKINS, W. D., CANTALUPO, C. & TAGLIALATELA, J. (2007). Handedness is associated with asymmetries in gyrification of the cerebral cortex of chimpanzees. *Cerebral Cortex (New York, N. Y.: 1991)*, 17(8), 1750-1756.
- HU, W., LEE, H. L., ZHANG, Q., LIU, T., GENG, L. B., SEGHER, M. L. *et al.* (2010). Developmental dyslexia in chinese and english populations: Dissociating the effect of dyslexia from language differences. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 6), 1694-1706.
- HULME, C. & SNOWLING, M. J. (2013). The interface between spoken and written language: Developmental disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 369(1634), 20120395.
- (2015). Learning to read: What we know and what we need to understand better. *Child Development Perspectives*, 7(1), 1-5.
- KELLER, S. S., CROW, T., FOUNDAS, A., AMUNTS, K. & ROBERTS, N. (2009). Broca's area: Nomenclature, anatomy, typology and asymmetry. *Brain and Language*, 109(1), 29-48.
- KHUL, P. (2011). Early language learning and literacy: Neuroscience implications for education. *Mind Brain Education*, 5(3), 128-142.
- KOLB, B., WHISHAW, I. Q. (2006). Los orígenes del lenguaje. *Neuropsicología humana* (quinta edición ed., pp. 483-515). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- KRAFENICK, A. J., FLOWERS, D. L., LUETJE, M. M., NAPOLIELLO, E. M. & EDEN, G. F. (2014). An investigation into the origin of anatomical differences in dyslexia. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(3), 901-908.
- LAI, C. S., FISHER, S. E., HURST, J. A., VARGHA-KHADEM, F. & MONACO, A. P. (2001). A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, 413(6855), 519-523.
- LEASK, S. J. & CROW, T. J. (2001). Word acquisition reflects lateralization of hand skill. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(12), 513-516.
- LINDELL, A. K. (2006). In your right mind: Right hemisphere contributions to language processing and production. *Neuropsychology Review*, 16(3), 131-148.
- LOPEZ-BARROSO, D., CATANI, M., RIPPOLLES, P., DELL'ACQUA, F., RODRIGUEZ-FORNELLS, A. & de DIEGO-BALAGUER, R. (2013). Word learning is mediated by the left arcuate fasciculus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(32), 13168-13173.
- MACNEILAGE, P. F., ROGERS, L. J. & VALLORTIGARA, G. (2009). Origins of the left & right brain. *Scientific American*, 301(1), 60-67.
- MAFFEI, C., SORIA, G., PRATS-GALINO, A. & CATANI, M. (2015). Imaging white-matter pathways of the auditory system with diffusion imaging tractography. *Handbook of Clinical Neurology*, 129, 277-288.
- MARTINEZ, I., ROSA, M., ARSUAGA, J. L., JARABO, P., QUAM, R., LORENZO, C. *et al.* (2004). Auditory capacities in middle pleistocene humans from the sierra de atapuerca in spain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(27), 9976-9981.
- MARTINO, J., BROGNA, C., ROBLES, S. G., VERGANI, F. & DUFFAU, H. (2010). Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 46(5), 691-699.
- MEYLER, A., KELLER, T. A., CHERKASSKY, V. L., GABRIELI, J. D. & JUST, M. A. (2008). Modifying the brain activation of poor readers during sentence comprehension with extended remedial instruction: A longitudinal study of neuroplasticity. *Neuropsychología*, 46(10), 2580-2592.
- MILNER, B. (1974). Functional recovery after lesions of the nervous system. 3. developmental processes in neural plasticity. sparing of language functions after early unilateral brain damage. *Neurosciences Research Program Bulletin*, 12(2), 213-217.
- MUNOZ-YUNTA, J. A., PALAU-BADUELL, M., SALVADO-SALVADO, B., ROSENDO, N., VALLS-SANTASUSANA, A., PERICH-

- ALSINA, X. *et al.* (2005). Specific language disorders: Their diagnosis, classification and study using magnetoencephalography. [Trastornos específicos del lenguaje: diagnóstico, tipificación y estudios con magnetoencefalografía] *Revista De Neurologia*, 40 Suppl 1, S115-9.
- NEWBURY, D. F., FISHER, S. E. & MONACO, A. P. (2010). Recent advances in the genetics of language impairment. *Genome Medicine*, 2(1), 6.
- NOWICKI, S. & SEARCY, W. A. (2014). The evolution of vocal learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 28, 48-53.
- OKADA, K., ROGALSKY, C., O'GRADY, L., HANAUMI, L., BELLUGI, U., CORINA, D. *et al.* (2016). An fMRI study of perception and action in deaf signers. *Neuropsychologia*, 82, 179-188.
- OOKI, S. (2014). An overview of human handedness in twins. *Frontiers in Psychology*, 5, 10.
- PAPE-NEUMANN, J., ERMINGEN-MARBACH, M., GRANDE, M., WILLMES, K. & HEIM, S. (2015). The role of phonological awareness in treatments of dyslexic primary school children. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 75(1), 80-106.
- PAULESU, E., DEMONET, J. F., FAZIO, F., MCCRORY, E., CHANOINE, V., BRUNSWICK, N. *et al.* (2001). Dyslexia: Cultural diversity and biological unity. *Science (New York, N. Y.)*, 291(5511), 2165-2167.
- PENHUNE, V. B., ZATORRE, R. J., MACDONALD, J. D. & EVANS, A. C. (1996). Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: Probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 6(5), 661-672.
- PERANI, D., SACCUMAN, M. C., SCIFO, P., ANWANDER, A., SPADA, D., BALDOLI, C. *et al.* (2011). Neural language networks at birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16056-16061.
- PETERSON, R. L. & PENNINGTON, B. F. (2015). Developmental dyslexia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 11, 283-307.
- PINKER, S. (2012). *El instinto del lenguaje*. Madrid, Alianza Editorial.
- (2010). Colloquium paper: The cognitive niche: Coevolution of intelligence, sociality, and language. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107 Suppl 2, 8993-8999.
- PLAUT, D. C., MCCLELLAND, J. L., SEIDENBERG, M. S. & PATTERSON, K. (1996). Understanding normal and impaired word reading: Computational principles in quasi-regular domains. *Psychological Review*, 103(1), 56-115.
- POELMANS, H., LUTS, H., VANDERMOSTEN, M., GHESQUIERE, P. & WOUTERS, J. (2012). Hemispheric asymmetry of auditory steady-state responses to monaural and diotic stimulation. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 13(6), 867-876.
- PRICE, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *Neuroimage*, 62(2), 816-847.
- PUGH, K. R., MENCL, W. E., JENNER, A. R., KATZ, L., FROST, S. J., LEE, J. R. *et al.* (2001). Neurobiological studies of reading and reading disability. *Journal of Communication Disorders*, 34(6), 479-492.
- RAMACHANDRAN, V. S. (2011). The power of bable: The evolution of language. *The tell-tale brain: A neuroscientist's quest for what makes us human* (pp. 151-139). New York: WW Norton & Company, Inc.
- RAPCSAK, S. Z., BEESON, P. M., HENRY, M. L., LEYDEN, A., KIM, E., RISING, K. *et al.* (2009). Phonological dyslexia and dysgraphia: Cognitive mechanisms and neural substrates. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 45(5), 575-591.
- RASCHLE, N. M., ZUK, J. & GAAB, N. (2012). Functional characteristics of developmental dyslexia in left-hemispheric posterior brain regions predate reading onset. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 2156-2161.
- RENTERIA, M. E. (2012). Cerebral asymmetry: A quantitative, multifactorial, and plastic brain phenotype. *Twin Research and Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, 15(3), 401-413.
- RICHLAN, F. (2012). Developmental dyslexia: Dysfunction of a left hemisphere reading network. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 120.
- RICHLAN, F., KRONBICHLER, M. & WIMMER, H. (2011). Meta-analyzing brain dysfunctions in dyslexic children and adults. *Neuroimage*, 56(3), 1735-1742.
- RIPAMONTI, E., AGGUJARO, S., MOLteni, F., ZONCA, G., FRUSTACI, M. & LUZZATTI, C. (2014). The anatomical foundations of acquired reading disorders: A neuropsychological verification of the dual-route model of reading. *Brain and Language*, 134, 44-67.
- ROBERTS, D. J., WOOLLAMS, A. M., KIM, E., BEESON, P. M., RAPCSAK, S. Z. & LAMBON RALPH, M. A. (2013). Efficient visual object and word recognition relies on high spatial frequency coding in the left posterior fusiform gyrus: Evidence from a case-series of patients with ventral occipito-temporal cortex damage. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 23(11), 2568-2580.
- ROBSON, H., KEIDEL, J. L., RALPH, M. A. & Sage, K. (2012). Revealing and quantifying the impaired phonological analysis underpinning impaired comprehension in wernicke's aphasia. *Neuropsychologia*, 50(2), 276-288.

PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA

- SAUR, D., KREHER, B. W., SCHNELL, S., KUMMERER, D., KELLMEYER, P., VRY, M. S. *et al.* (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(46), 18035-18040.
- SEYMOUR, P. H., ARO, M. & ERSKINE, J. M. (2003). Foundation literacy acquisition in european orthographies. *British Journal of Psychology (London, England: 1953)*, 94(Pt 2), 143-174.
- SHAYWITZ, S. E. & SHAYWITZ, B. A. (2008). Paying attention to reading: The neurobiology of reading and dyslexia. *Development and Psychopathology*, 20(4), 1329-1349.
- SILANI, G., FRITH, U., DEMONET, J. F., FAZIO, F., PERANI, D., PRICE, C. *et al.* (2005). Brain abnormalities underlying altered activation in dyslexia: A voxel based morphometry study. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(Pt 10), 2453-2461.
- SIMOS, P. G., BREIER, J. I., FLETCHER, J. M., FOORMAN, B. R., CASTILLO, E. M. & PAPANICOLAOU, A. C. (2002). Brain mechanisms for reading words and pseudowords: An integrated approach. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 12(3), 297-305.
- SIMOS, P. G., FLETCHER, J. M., FOORMAN, B. R., FRANCIS, D. J., CASTILLO, E. M., DAVIS, R. N. *et al.* (2002). Brain activation profiles during the early stages of reading acquisition. *Journal of Child Neurology*, 17(3), 159-163.
- SNOWLING, M., BISHOP, D. V. & STOTHARD, S. E. (2000). Is preschool language impairment a risk factor for dyslexia in adolescence? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 41(5), 587-600.
- SPECHT, K. (2014). Neuronal basis of speech comprehension. *Hearing Research*, 307, 121-135.
- SPECHT, K., HUGDAHL, K., OFTE, S., NYGARD, M., BJORNERUD, A., PLANTE, E. *et al.* (2009). Brain activation on pre-reading tasks reveals at-risk status for dyslexia in 6-year-old children. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50(1), 79-91.
- STAUDT, M., GRODD, W., NIEMANN, G., WILDGRUBER, D., ERB, M. & KRAGELOH-MANN, I. (2001). Early left periventricular brain lesions induce right hemispheric organization of speech. *Neurology*, 57(1), 122-125.
- SUAREZ-COALLA, P. & CUETOS, F. (2016). Semantic and phonological influences on visual word learning in a transparent language. *Quarterly Journal of Experimental Psychology (2006)*, 1-10.
- THIEBAUT DE SCHOTTEN, M., FFYTICHE, D. H., BIZZI, A., DELL'ACQUA, F., ALLIN, M., WALSH, M. *et al.* (2011). Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage*, 54(1), 49-59.
- TOGA AW, T. P. (2003). Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews.Neuroscience*, 4, 37-48.
- TREMBLAY, P., DESCHAMPS, I. & GRACCO, V. L. (2013). Regional heterogeneity in the processing and the production of speech in the human planum temporale. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 49(1), 143-157.
- VAN AGTMAEL, T., FORREST, S. M. & WILLIAMSON, R. (2002). Parametric and non-parametric linkage analysis of several candidate regions for genes for human handedness. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 10(10), 623-630.
- VAN DER LELY, H. K. & PINKER, S. (2014). The biological basis of language: Insight from developmental grammatical impairments. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(11), 586-595.
- VAN ERMINGEN-MARBACH, M., GRANDE, M., PAPE-NEUMANN, J., SASS, K. & HEIM, S. (2013). Distinct neural signatures of cognitive subtypes of dyslexia with and without phonological deficits. *NeuroImage.Clinical*, 2, 477-490.
- VANDERMOSTEN, M., BOETS, B., POELMANS, H., SUNAERT, S., WOUTERS, J. & GHESQUIERE, P. (2012). A tractography study in dyslexia: Neuroanatomic correlates of orthographic, phonological and speech processing. *Brain: A Journal of Neurology*, 135(Pt 3), 935-948.
- WILKINS, W. K., WAKEFIELD, J. (1995). Brains evolution and neurolinguistic preconditions. *Behavioral and Brain Sciences*, 18(1), 161-182.
- WOOLLEY, S. M. & MOORE, J. M. (2011). Coevolution in communication senders and receivers: Vocal behavior and auditory processing in multiple songbird species. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1225, 155-165.
- WOOLLEY, S. M. & PORTFORS, C. V. (2013). Conserved mechanisms of vocalization coding in mammalian and songbird auditory midbrain. *Hearing Research*, 305, 45-56. ■

Abreviaturas

5-HT	serotonina	EST	estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol
5-HTR	receptor de serotonina	EVE	estímulo erótico visual explícito
AB	área de Brodmann	FA	fascículo arqueado
ABA	anorexia basada en actividad	FSCr	flujo sanguíneo cerebral
Acc	núcleo accumbens	FU	flutamida
Ach	acetilcolina	GABA	ácido gamma aminobutírico
ACTH	hormona adrenocorticotropa (del inglés, adrenocorticotropic hormone)	GH	hormona del crecimiento (del inglés, growth hormone)
ADN	ácido desoxirribonucleico (del inglés deoxyribonucleic acid)	GnRH	gonadotropina (del inglés, gonadotropine releasing hormone)
Afp - α	fetoproteína - α	h>m	hembra con mayores medidas que el macho
AMG	amígdala	HA	histamina
AMPc	adenosín monofosfato cíclico	HAC	hiperplasia adrenal congénita
AN	anorexia nerviosa	HAM	hormona anti-Mülleriana
AND	4,16-androstediona	HCM	hormona concentradora de melanina
APF	área perifornical	HHA	eje hipotálamo-hipofisario-adrenal
APM	área preóptica medial	HL	núcleo lateral del hipotálamo
ARC	núcleo arcuato	HT	hombre transexual
ARNm	ácido ribonucleico mensajero	icv	administración intracerebroventricular
ATV	área tegmental ventral	IGF-1	factor de crecimiento insulínico tipo 1 (Del inglés, insulinic growth factor)
BE	benzoato de estradiol	IMC	índice de masa corporal
BOA	bulbo olfativo accesorio	ip	administración intraperitoneal
CART	transcripto relacionado con la cocaína y la amfetamina	IPE	intervalo post eyaculación
CC	corteza cingulada	ITD	imágenes tensionales de difusión
CCA	corteza cingulada anterior	LH	hormona luteinizante o luteotropina (del inglés, luteinizing hormone)
CCAd	corteza cingulada anterior dorsal	L	segmento lumbar de la médula espinal.
CCK	colecistoquinina	LC	locus coeruleus
CPF	corteza prefrontal	m>h	macho con mayores medidas que la hembra
CPFdl	corteza prefrontal dorsolateral	MCR	receptor de melanocortinas
CPFdm	corteza prefrontal dorsomedial	MCR-4	receptor de melanocortinas 4
CPFvl	corteza prefrontal ventrolateral	MDV	núcleo medial dorsal de nervio vago
CPFvm	corteza prefrontal ventromedial	MT	mujer transexual
CRH	hormona liberadora de corticotropina	NA	noradrenalina
D1 y 2	receptor de dopamina 1 y 2	NEST	núcleo de la estría terminal
DA	dopamina	NESTla	núcleo de la estría terminal, región lateral anterior.
DE	disruptores endocrinos	NESTmp	núcleo de la estría terminal, región medial posterior
DHT	dihidrotestosterona	NGc	núcleo gigantocelular
DMH	núcleo dorsomedial del hipotálamo	NIHA-1 (3)	núcleos intersticiales del hipotálamo anterior número 1 y número 3
EEG	electroencefalograma, electroencefalografía	NKB	neurokinina B
EP	eyaculación prematura		
EON	efecto del orden de nacimiento		

PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA

nPGC	núcleo paragigantocelular	SIAC	síndrome de insensibilidad a los andrógenos completo
NPV	núcleo paraventricular del hipotálamo	SK	síndrome de Klinefelter
NPY	neuropéptido Y	SL	septum lateral
NSQ	núcleo supraquiasmático	SLD	núcleo sublateral dorsal del puente
NTS	núcleo del tracto solitario	SNC	sistema nervioso central
NVL	núcleo vestibular lateral	SOP	sistema olfativo principal
OV	órgano vomeronasal	SRAA	sistema reticular activador ascendente
PB	núcleo parabraquial	SRY/Sry	región determinante del sexo del cromosoma y (del inglés Sex Determining Region)
POMC	proopiomelanocortina	SSE	saciedad sensorial específica
PRAG	proteína relacionada con agouti	ST	síndrome de Turner
PrB	prosencefalo basal	SV	sistema olfativo accesorio o vomeronasal
PRPE	período refractario posteyaculación	TAC3	taquiquinina 3.
PT	propionato de testosterona	TC	tomografía computerizada
PVH	núcleo paraventricular del hipotálamo	TEL	trastorno específico del lenguaje
RA	receptor de andrógenos	TEP	tomografía por emisión de positrones
RE	receptor de estrógenos	TH	tirosina hidroxilasa
Reα	receptor de estrógenos alfa	TLD/TPP	núcleo tegmental laterodorsal/tegmental pedúnculo pontino
Reβ	receptor de estrógenos beta	TM	núcleo tuberomamilar del hipotálamo
RD	rafe dorsal	TRH	hormona liberadora de tirotropina
RM	resonancia magnética	VIC	volumen intracraneal
RMf	resonancia magnética funcional	VLPO	núcleo ventrolateral del área preóptica
S	segmento sacro de la médula espinal	VMH	núcleo ventromedial del hipotálamo
SGC	sustancia gris central	YR	receptores del neuropéptido Y
SGPA	sustancia gris periacueductal	ZSPV	zona subparaventricular del hipotálamo
SGPAvl	región ventrolateral de la sustancia gris periacueductal	α – MSH	hormona estimulante de los melanocitos
SIA	síndrome de insensibilidad a los andrógenos		



Juan del Rosal, 14
28040 Madrid
Tel. Dirección Editorial: 913 987 521

Capítulo 7

Neurobiología del aprendizaje y la memoria

Javier Ortiz-Caro

El cerebro es un órgano blandengue, caliente, de textura parecida a los excrementos. Es imposible que sea el sustrato de una función tan noble como es el pensamiento humano, por tanto el corazón debe estar a cargo de esa función.

Aristóteles

1. MECANISMOS CELULARES DE LA PLASTICIDAD NEURAL

Se llama plasticidad neuronal a la capacidad de las neuronas de reorganizar sus conexiones sinápticas y la maquinaria bioquímica implícita, que aunque tienen lugar, de forma más relevante durante el desarrollo, en el adulto también tiene un papel relevante, ya que nos permite aprender nuevas habilidades, establecer los recuerdos, o adaptarnos a presiones ambientales, e incluso, nos ayudan en caso de daño cerebral. Así, las nuevas experiencias son registradas en circuitos neurales específicos como cambios en la actividad neuronal. Esta actividad neuronal está mediada por el receptor NMDA. Cuando el receptor NMDA es estimulado suficientemente, generalmente a través de la repetición, regula la expresión de distintos genes que finalmente modifican las conexiones sinápticas entre las neuronas del circuito. Estos cambios en las conexiones sinápticas representan la base física de la memoria a largo plazo. Hoy en día se admite que las redes neuronales permanecen plásticas a lo largo de la vida de los organismos.

Sin duda, el órgano más complejo es el cerebro. Aunque no pesa mucho, unos 1500 g de promedio, está constituido por unos 100.000 millones de neuronas. Podríamos pensar que son muchas, o no, ya que estamos constituidos por unos 40 billones de células..., pero más importante que el número es cómo están conectadas, y su capacidad para transmitir información. Gracias a estas conexiones, somos capaces de percibir información tanto interna como externa, y una vez procesada, emitimos un amplio elenco de conductas... desde salir corriendo, a memorizar un teléfono, aunque esto, realmente, ya no se hace.

Experimentos pioneros del biólogo Roger Sperry en 1967 demostraron que aunque modifiquemos quirúrgicamente la conexión nerviosa que inerva la retina, o la de una fibra muscular, estos axones «conocen» con qué fibra muscular deben contactar, o el área de la retina que deben inervar, de manera que Sperry llegó a la con-

clusión de que las conexiones del sistema nervioso están determinadas en los genes del organismo.

Pero es difícil asumir que el genoma proporciona la información para especificar todas las conexiones de nuestro sistema nervioso. Más aún, si aceptamos que el número medio de sinapsis de cada neurona oscila aproximadamente entre las 7000 y las 10.000; y el número de genes posiblemente no alcance los 21.000, por lo que nuestros genes no tienen suficiente capacidad para determinar todas las sinapsis de nuestro sistema nervioso, y el patrón espacio temporal de la expresión génica no podría explicar la gran diversidad y especificidad de las conexiones sinápticas. En cualquier caso, una buena parte de nuestro genoma está dedicado a la construcción del cerebro

Los trabajos de David Hubel y Torsen Wiesel (1979) en el sistema visual demostraron que la privación visual a gatos recién nacidos provocaba cambios importantísimos en la corteza visual primaria de estos animales. Hubel y Wiesel cerraron el párpado de uno de los ojos de gatos recién nacidos, y tras una semana sin visión, encontraron que los axones que transportan la información visual desde el ojo cerrado establecían muy pocas conexiones con el córtex occipital, mientras que los axones del ojo abierto presentaban muchas más conexiones de lo habitual. Estos trabajos indicaron que la representación cortical del ojo no privado aumentaba a expensas de áreas corticales adyacentes que corresponderían al ojo privado de visión. Concluyeron que en el sistema visual, las neuronas necesitan una estimulación ambiental adecuada durante un periodo crítico para poder funcionar correctamente, es decir, su desarrollo depende de la cantidad y el tipo de estimulación sensorial. David Hubel y Torsen Wiesel, junto con Roger Sperry, fueron galardonados con el Nobel por sus trabajos sobre la corteza cerebral

En los mamíferos y otros vertebrados, es necesaria la estimulación sensorial para el desarrollo normal del sistema nervioso. De forma similar a lo que ocurre con

la privación visual en gatos, en humanos, las infecciones oculares en recién nacidos causaban ceguera funcional (antes del uso de los antibióticos), o en aquellos niños que presentan una hipermetropía o miopía muy acusada en uno de los ojos, deben recibir una correcta estimulación visual, generalmente antes de los cuatro años, para que no pierdan conexiones corticales a favor del ojo sano. Aunque suene a tópico, todas aquellas neuronas que disparan juntas permanecen juntas. De forma similar, los músicos que tocan instrumentos de cuerda presentan una mayor representación en su corteza somatosensorial de los dedos de la mano izquierda (diestros). Este hecho también se ve modulado, lógicamente, por la precocidad en las habilidades musicales. (Kalat, 2015).

Teniendo en cuenta lo indicado anteriormente, podríamos entender que el desarrollo normal del cerebro depende de la interacción entre la herencia genética recibida y el ambiente. El ADN proporciona el chasis o la estructura básica del sistema nervioso, y la actividad del propio sistema nervioso, junto con la estimulación sensorial ambiental, proporcionan la información necesaria para que nuestro sistema nervioso se desarrolle y pueda funcionar correctamente.

El comienzo de las interacciones del organismo con el entorno conlleva cambios en las conexiones sinápticas; desde las que se forman nuevas, a las que son eliminadas ya que no son útiles, o a aquellas que se hacen más fuertes como consecuencia de la interacción con el medio. Lógicamente, también cabe la posibilidad que se debiliten. Las comunicaciones entre las neuronas al inicio de nuestra vida requieren de una sintonización muy fina entre las conexiones sinápticas, ya que como se ha mencionado antes, las sinapsis que son activas o aquellas que cambian son preservadas, mientras que el resto son eliminadas. Un principio más o menos de usar o tirar, y como consecuencia, preparamos a nuestro cerebro para dar cabida a casi un sinnúmero de posibilidades sensoriales (Nieto, 2003).

Plasticidad sináptica: Las conexiones sinápticas no son estáticas... sufren modificaciones como consecuencia de su actividad, por lo que algunas se potencian, mientras que otras, se debilitan. Es la capacidad de modificar la fuerza de una sinapsis, correlato celular del aprendizaje y la memoria.

La transmisión sináptica química consiste en la liberación del neurotransmisor por parte de la neurona

presináptica que se une, a proteínas específicas, o receptores, en las membranas de la neurona postsináptica y, como consecuencia de esta interacción, se modifica la actividad de la neurona postsináptica. La liberación del neurotransmisor puede variar por las características de la neurona presináptica y, dependiendo de distintas circunstancias, esta variación en la liberación del neurotransmisor o fuerza sináptica puede durar unos pocos segundos, unos minutos, o toda la vida. Como se ha comentado al inicio y, a sabiendas de llegar a ser redundante, la plasticidad sináptica es el fenómeno celular por el cual las sinapsis pueden llevar a cabo cambios permanentes en sus propiedades como consecuencia de los patrones específicos de actividad. Y dado que buena parte de la actividad neuronal representa la información que llega al cerebro, se podría pensar que los cambios resultantes en las sinapsis que tienen lugar como consecuencia de esta actividad pudieran servir como el lugar físico donde la información es registrada, o engrama: cambios perdurables, tanto físicos como químicos, en una población de neuronas interconectadas, incitados por un aprendizaje (Kandel y cols., 2013).

En resumen, se podría concluir que la actividad sináptica puede inducir cambios sinápticos, los cuales juegan un papel muy importante en el almacenamiento de información en el cerebro. Esta idea fue propuesta por Martin y cols., (2000) como «la hipótesis de la plasticidad sináptica y la memoria». La plasticidad sináptica incluye cambios a corto plazo en la fuerza o la eficacia de la neurotransmisión, así como los cambios, a más largo plazo, en la estructura de las sinapsis. Básicamente, existen dos procesos, llamados potenciación a largo plazo (PLP) y depresión a largo plazo (DLP), en los que la fuerza sináptica aumenta o disminuye respectivamente.

1.1. Potenciación a largo plazo PLP (*long-term potentiation, LTP*)¹

La fuerza sináptica puede ser regulada por una variedad de eventos tanto presinápticos como postsinápticos que dependen, principalmente, de tres factores: el número de vesículas sinápticas preparadas para su liberación, la probabilidad de que cada vesícula se fusione

¹ Sobre la base de los patrones de actividad pre y postsinápticas necesarias para la inducción de la PLP, ésta puede ser clasificada como: de Hebb, de no Hebb, anti-Hebbian y neo-Hebb.

por efecto del potencial de acción, y del número de moléculas de neurotransmisor por vesícula (valor generalmente constante) junto con el número de receptores postsinápticos estimulados por éstas. Estos tres parámetros son muy sensibles a la actividad de la neurona; así, por ejemplo, si un número de potenciales de acción recorren un axón, la cantidad de neurotransmisor liberado tras cada uno de éstos no tiene por qué ser constante, es decir, que como resultado de la actividad previa en el axón (número de potenciales de acción) podemos observar un aumento o una disminución en la liberación del neurotransmisor. (Kandel y cols., 2013).

Un incremento en la liberación del neurotransmisor es consecuencia del aumento en la concentración de Ca^{2+} citoplasmático que, después de una serie de potenciales de acción, no es eliminado eficientemente, por lo que el exceso contribuye a incrementar la liberación del neurotransmisor tras la acción de potenciales de acción posteriores.

La PLP es el resultado de un incremento en la concentración de Ca^{2+} tanto en la neurona presináptica como en la postsináptica, donde el incremento en la concentración de Ca^{2+} conlleva cambios en el sistema de segundos mensajeros intracelulares y en la fosforilación de proteínas. Estos cambios generan un mayor número de receptores en la membrana plasmática, que a su vez produce un cambio al alza en la sensibilidad al neurotransmisor que llega a la hendidura sináptica. La DLP, depresión a largo plazo (ver más adelante) parece tener lugar en respuesta a un incremento más limitado en la concentración de calcio en la neurona postsináptica, lo que, al contrario de lo que sucede en la PLP, viene acompañado de una menor sensibilidad, en lugar de mayor, en los receptores plasmáticos.

Santiago Ramón y Cajal fue el primero en aventurar que la fuerza en las conexiones sinápticas era la base del aprendizaje.

«El ejercicio mental facilita un mayor desarrollo de las estructuras nerviosas en las partes del cerebro en uso. Así, las conexiones preexistentes entre grupos de células podrían ser reforzadas por la multiplicación de terminales nerviosas...» (Conferencia de Ramón y Cajal en The Royal Society en 1894).

Estos cambios en la fuerza sináptica es lo que conocemos como plasticidad neural. La capacidad para modular la fuerza de las conexiones entre las neuronas en respuesta a estímulos externos o a la experiencia fue definida por Donald Hebb en 1949, y de forma más precisa como:

«Cuando el axón de la neurona A excita a la neurona B, y repetitivamente o persistentemente interviene en su activación (de la neurona B), algún tipo de crecimiento o cambio bioquímico tiene lugar en una o ambas neuronas, de suerte que la eficacia de A como una de las neuronas estimuladoras de B, aumenta.» (Hebb, 1949).

Esta hipótesis que propuso Hebb según la cual el aprendizaje implica el fortalecimiento de las sinapsis cuando las neuronas pre y postsinápticas se activaran simultáneamente, se conoce como Principio de Hebb o Teoría de la asamblea celular (figura 1). Casi al mismo tiempo, Jerzy Konorski, 1948, propuso que la plasticidad neuronal inducida por la asociación repetitiva de estímulos podría estar mediada por la transformación de un conjunto de conexiones sinápticas ya

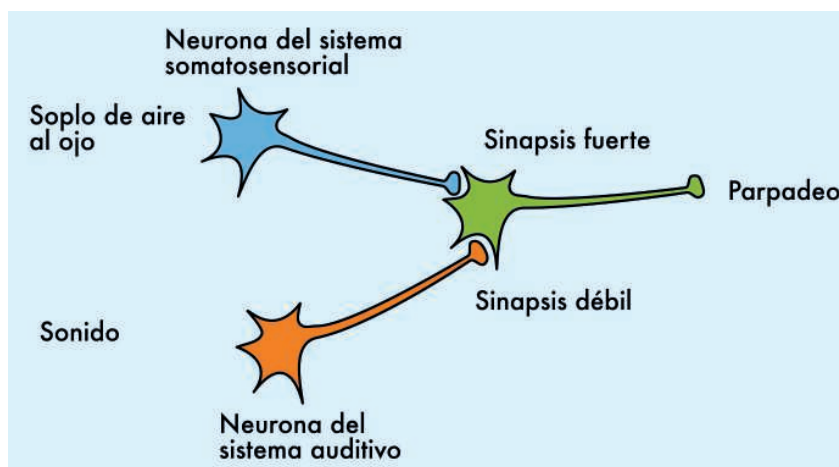


Figura 1. Modelo de condicionamiento clásico usando el Principio de Hebb. El estímulo incondicionado (soplo) provoca la respuesta postsináptica (parpadeo). La coincidencia de la respuesta con el estímulo condicionado (soplo) lleva al fortalecimiento de la sinapsis entre el estímulo condicionado y la respuesta. (Barco, 2010).

preexistentes, en conexiones sinápticas funcionales mediante cambios morfológicos.

En 1966, en Oslo, Terje Lømo fue el primero en observar que breves pulsos de corriente eléctrica incrementaban la eficacia de la transmisión en las sinapsis entre la vía perforante y las células granulares de la circunvolución dentada del hipocampo (ver más adelante). Timothy Bliss y Terje Lømo, poco más tarde, en 1973, encontraron un incremento estable y duradero en la eficacia de la transmisión sináptica tras estimular la misma vía aferente con estímulos de alta frecuencia en conejos.

Estos resultados quieren decir que si estimulamos una fibra presináptica durante algunos milisegundos con una frecuencia elevada, de por ejemplo 100Hz, obtenemos un fortalecimiento de la conexión, que consiste en que al estimular nuevamente la misma fibra presináptica, se obtiene una mayor respuesta en la neurona postsináptica. Este reforzamiento puede durar desde minutos a semanas, y respaldan el principio de Hebb (Citri y Malenka, 2008) (figura 2 y circuito hipocampal, figura 3). Las modificaciones en la transmisión sináptica que originan la PLP pueden deberse a una mayor cantidad de neurotransmisor liberado, o en una mayor sensibilidad del receptor postsináptico a la misma cantidad de neurotransmisor, o a ambas.

La PLP en el hipocampo se ha convertido en el modelo preferido para el estudio del aprendizaje y la memoria debido al hecho de que el hipocampo es una estructura fundamental para la memoria a largo plazo (ver más adelante), y que distintas propiedades de la PLP, como que puede ser generada rápidamente, que es dependiente de la actividad específica de sinapsis activas y que cuenta con características asociativas, hacen de la

potenciación a largo plazo un buen modelo para explicar las bases celulares del aprendizaje y la memoria.

Los experimentos de inducción de PLP se han realizado de forma mayoritaria en las sinapsis excitatorias del hipocampo. El circuito básico de conexiones del hipocampo parte de la corteza entorrinal (la principal fuente de entrada) cuyos axones sinaptan con las neuronas granulares del giro dentado a través de la vía perforante. Las células granulares del giro dentado tienen axones que forman las fibras musgosas que conectan con las neuronas piramidales del área CA3 del hipocampo y que proyectan a las neuronas piramidales en CA1 por medio de la vía colateral de Schaffer (figura 3).

Aunque la potenciación a largo plazo ha sido estudiada principalmente en las sinapsis del hipocampo, se ha observado que también se produce en otras áreas distintas, como la amígdala, el tálamo, el núcleo accumbens, el área tegmental ventral o el cerebelo. Además, distintos estudios han demostrado la relación entre la PLP y el aprendizaje y la memoria, de forma que no solo la estimulación eléctrica o tetanización induce PLP, sino que la codificación de la memoria *per se* puede inducir PLP (Stuchlik, 2014).

En este punto conviene anticipar que la PLP se puede dividir en dos fases temporal y fisiológicamente distintas: la fase temprana y la fase tardía. La PLP temprana tiene una duración aproximada de 1 a 3 horas y requiere la modificación de proteínas ya existentes, aunque actualmente se discute que la síntesis de proteínas puede iniciarse en menos de una hora. La PLP tardía requiere de la síntesis de ARN, y tiene una duración de hasta semanas (en estudios *in-vivo*) o de hasta 10 horas en estudios *in-vitro*, antes (Nicoll, 2016).

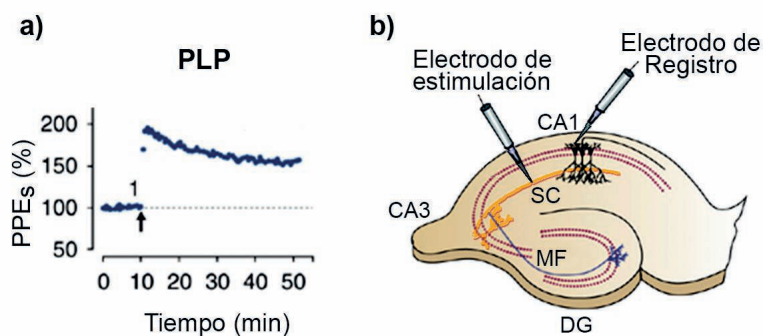


Figura 2. PLP en sinapsis CA1 hipocampales.

A) La fuerza sináptica definida como la pendiente inicial, normalizada a la línea de base, y representada en función del tiempo. PLP provocada por la estimulación de alta frecuencia (100 Hz durante 1 segundo, flecha negra). B) Diagrama esquemático de una rebanada de hipocampo donde se representan las regiones CA1 y CA3, así como el giro dentado (DG), colateral de Schaffer (SC) y fibra musgosa (MF). Ubicación de los electrodos, estimulación y registro, para el estudio de la plasticidad sináptica en las sinapsis colaterales de Schaffer en neuronas CA1. PPEs: Potenciales postsinápticos excitadores. (Citri y Malenka, 2008).

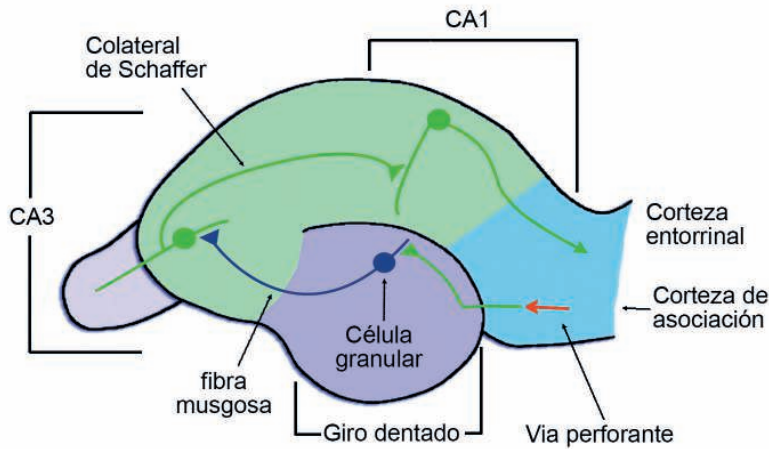


Figura 3. Ruta unidireccional hipocampal.

Los axones excitatorios de la corteza entorrinal inervan a las células granulosas del giro dentado. Las fibras musgosas que se originan en las células granulosas. Las colaterales de Schaffer se originan en las neuronas piramidales CA3. Los axones de las neuronas piramidales CA1 retornan a la corteza entorrinal (Freund y Buzsaki, 1996).

Potenciación a largo plazo (PLP): Aumento duradero en la eficiencia de la transmisión sináptica glutamérgica (amplitud de los potenciales postsinápticos excitatorios) entre neuronas. Estos cambios en la fuerza sináptica observados en la PLP son considerados los mecanismos celulares y moleculares que subyacen al aprendizaje y la memoria.

1.1.1. Desencadenando la PLP²

El aprendizaje induce cambios celulares y moleculares que, de alguna forma, facilitan la comunicación entre las neuronas y, a la postre, son esenciales para la formación de memorias. Si el aprendizaje hace referencia a cambios en la fuerza sináptica de circuitos neuronales concretos, la perseverancia de estos cambios representan la forma en la que la memoria se almacena. Se piensa que la memoria a corto plazo es consecuencia de los cambios funcionales en redes neuronales preexistentes mediados por múltiples sistemas de transducción de señales intracelulares. Sería importante recordar en este punto que la forma temprana resulta, fundamentalmente, de la modificación de proteínas preexistentes en la sinapsis.

Estos cambios de corta duración pueden llevar a dos procesos de gran importancia: su desvanecimiento con el tiempo, u olvido, o que estas sinapsis se refuercen y se transformen en memoria a largo plazo median-

te lo que conocemos por consolidación. El olvido es, al menos, tan importante como la consolidación, ya que como consecuencia de que una parte mínima de lo que percibimos es útil, el cerebro necesita un mecanismo para evitar sobrecargarse con información insignificante. Por otra parte, para consolidarse y no pasar al olvido, los cambios funcionales descritos anteriormente tienen que ir acompañados por la transcripción de genes específicos y su subsiguiente síntesis de proteínas, lo que conlleva cambios fenotípicos permanentes en la neurona que forman parte de las redes neuronales involucradas en procesos mnésicos. En cualquier caso, la consolidación no es un proceso excesivamente fidedigno, ya que las memorias almacenadas van cambiando gradualmente, y pueden llegar a desaparecer, y solo los aspectos más relevantes o útiles son retenidos en el tiempo (Purves y cols., 2008).

1.1.2. Papel crítico de los receptores NMDA y del catión Ca²⁺

Está establecido que el desencadenamiento de la PLP requiere la activación de receptores postsinápticos de glutamato tipo NMDA (existen tres subtipos de receptores ionotrópicos de glutamato en razón de su afinidad por agonistas sintéticos: NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y kainato (ácido 2-carboxi-3-carboximetil-4-isopropenilpirrolidina). Pero, ¿cómo se desencadena este proceso? Durante la transmisión sináptica basal, el glutamato liberado se une a dos subtipos diferentes del receptor ionotrópico de glutamato, el

² La PLP dependiente del receptor de NMDA es la forma de PLP más ampliamente estudiada en el sistema nervioso central, y es la que se describe a continuación

denominado AMPA y el NMDA que, a menudo, se localizan en las espinas dendríticas. El receptor AMPA está asociado a un canal de cationes monovalentes como el sodio, y la activación de estos receptores proporciona la mayor parte de la corriente de entrada que genera la respuesta sináptica excitadora. Así, cuando el glutamato se une a los receptores AMPA, rápidamente abren sus canales iónicos produciendo un potencial postsináptico excitatorio. Una vez que el glutamato es eliminado de la hendidura sináptica, los canales iónicos se cierran y el potencial de membrana vuelve a tomar el valor del potencial de membrana en reposo. (Kandel y cols., 2015).

El glutamato también se une a los receptores NMDA de la neurona postsináptica. Ellos también forman parte de la maquinaria celular que inicia los procesos de plasticidad sináptica. Los receptores de NMDA presentan una fuerte dependencia del potencial de membrana, debido a que el canal al que están asociados se encuentra bloqueado por el Mg^{2+} en situaciones en las que el potencial de membrana es negativo. Como resultado, los receptores de NMDA contribuyen poco a la respuesta postsináptica durante la actividad sináptica basal. Pero cuando las sinapsis se activan por impulsos rápidos y múltiples, es decir, se despolariza la neurona postsináptica como consecuencia de la gran actividad sináptica mediada a través de los receptores AMPA, se libera el Mg^{2+} del canal iónico del receptor NMDA por un proceso de repulsión eléctrica, permitiendo así que tanto el Ca^{2+} como el Na^+ entren a través del canal del receptor a la neurona postsináptica. El flujo de Ca^{2+} no dura menos de un segun-

do (para algunos autores algo más), el tiempo que permanece unido el glutamato a NMDA (Malenka, 2002). Figura 4.

Este modelo parece bastante convincente, ya que, por ejemplo, los antagonistas del receptor NMDA impiden la generación de PLP, o el uso de quelantes (compuesto químico con la capacidad de «secuestrar» cationes del medio) de Ca^{2+} bloquean la PLP, mientras que el incremento directo de Ca^{2+} intracelular en la neurona postsináptica mimetiza la PLP o, incluso, la activación del receptor de NMDA genera un gran incremento de Ca^{2+} en las espinas dendríticas.

A modo de resumen podríamos indicar que para que el receptor NMDA se abra y deje pasar a los iones Ca^{2+} , imprescindibles para el desarrollo de la PLP, simplemente se requiere que la estimulación presináptica induzca la despolarización de la neurona postsináptica a través de los receptores AMPA, lo que al mismo tiempo permite que el Mg^{2+} desocupe el canal del receptor de NMDA, y que una vez liberado el receptor de NMDA del Mg^{2+} , la unión del glutamato a éste permita que el Ca^{2+} fluya al interior celular. Quizá en este punto sea conveniente indicar que los receptores de NMDA requieren de la unión tanto de glutamato, como de glicina o serina como co-agonista, así como de la despolarización de la neurona para activarse y permitir el flujo iónico (este receptor es dependiente tanto de voltaje como de ligando). Con la activación repetida de la neurona, entrará suficiente calcio en la neurona postsináptica y activará los eventos moleculares necesarios para la inducción de la PLP. El aumento resultante de Ca^{2+} intracelular es necesario, y tal vez suficiente, para

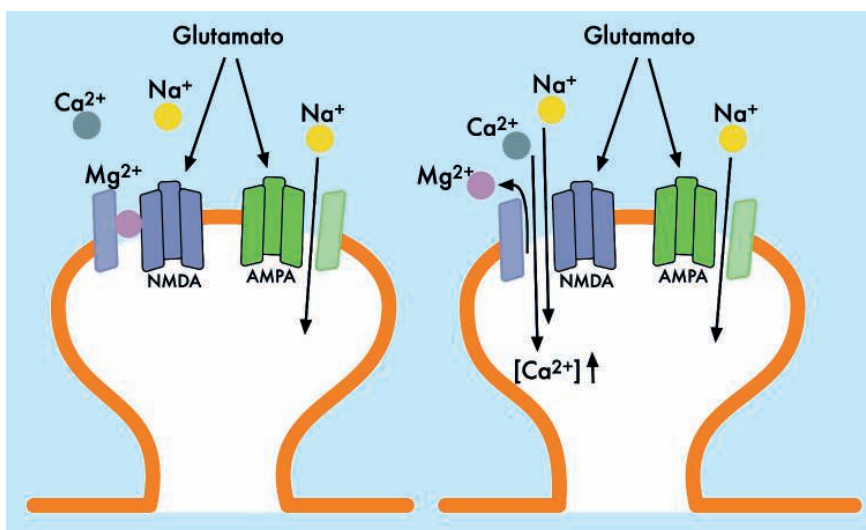


Figura 4. Inducción de la PLP.

Panel izquierdo. Durante la transmisión sináptica, el glutamato liberado actúa sobre los receptores AMPA y NMDA, pero solo fluye el Na^+ a través del receptor AMPA, ya que el Mg^{2+} bloquea el canal de NMDA. Panel derecho. La despolarización de la neurona postsináptica echa al Mg^{2+} del canal de NMDA permitiendo el flujo de Na^+ y Ca^{2+} . El incremento de Ca^{2+} resultante en la espinas dendrítica conduce a la PLP (Malenka, 2002).

desencadenar la PLP, y este calcio en la neurona postsináptica explica la especificidad de la PLP.

Receptores NMDA y AMPA: Dos de los tres tipos de receptores ionotrópicos glutamatergicos que se requieren para la PLP.

El siguiente paso sería conocer cuál es el papel del Ca^{2+} una vez dentro de la neurona postsináptica, ya que éste es requerido para la activación de la PLP, o qué molécula desencadena los eventos moleculares necesarios para la inducción de la PLP. El flujo de Ca^{2+} activa varias vías de señalización celular que implican a distintas proteínas kinasas y fosfatasa (ver cuadro 1). Una de las kinasas activadas por la entrada de Ca^{2+} a

través del receptor de NMDA es la Ca^{2+} /calmodulina proteína kinasa II (CaMKII)³, ¡algunos autores la han denominado como la molécula de la memoria!

Una vez autofosforilada por la presencia de Ca^{2+} /calmodulina se trasloca a la densidad postsináptica donde la CaMKII se puede unir a distintas subunidades

³ La CaMKII es una proteína kinasa que forma parte de la serina/treonina kinasa, muy abundante en el terminal postsináptico glutamatergico. Esta enzima se autofosforila (residuos de serina o treonina), y en concreto, el residuo treonina 286, donde se añade el grupo fosfato inorgánico (PO_4^{3-}). La activación de esta enzima, está regulada por el complejo Ca^{2+} /calmodulina que es una proteína intracelular que actúa como receptor de Ca^{2+} , ya que fija cuatro iones Ca^{2+} por cada molécula de forma reversible (Alberts y cols., 2015).

CUADRO 1. Las Kinasas.

La fosforilación reversible de enzimas y proteínas a través de la acción de las kinasas es un mecanismo general para modular multitud de procesos celulares. Las kinasas son un grupo de enzimas que catalizan el intercambio de grupos fosfato desde el ATP (u otro nucleótido trifosfato como el GTP) a otros substratos específicos, generalmente, un aminoácido, y dependiendo del tipo de kinasa, éste puede ser serina o treonina, o tirosina. A esta acción se le llama fosforilación, mientras que las proteínas fosfatasa llevan a cabo la acción contraria, es decir, eliminan o liberan el grupo fosfato, que generalmente ha sido añadido por una kinasa (ver figura).

En la mayoría de las situaciones, las enzimas aumentan su actividad cuando son fosforiladas, mientras que la disminuyen cuando son desfosforiladas. Aunque también podría ocurrir lo opuesto, es decir, mayor actividad cuando se desfosforilan... En Biología existen muchas excepciones por lo que es casi imposible ser taxativo.

Como no se trata de enumerar, ni el objetivo es memorizar ristas de siglas de términos anglosajones, simplemente indicar que existe un grupo de kinasas que están reguladas por segundos mensajeros intracelulares como el AMPc, el Ca^{2+} y el diacilglicerol o el GMPC. A este grupo de kinasas pertenecen la PKA, PKC o la PKG. Otro grupo de kinasas también comentada en el texto es aquel que se divide en las dependientes de Ca^{2+} , y las dependientes de Ca^{2+} y calmodulina, como la CaMKII. Un tercer grupo es al que pertenece la MAPK, kinasas dependientes de proteínas relacionadas con el ciclo celular (ciclina), entre otros (Alberts y cols., 2015; Flores-Vieyra y cols., 2005).

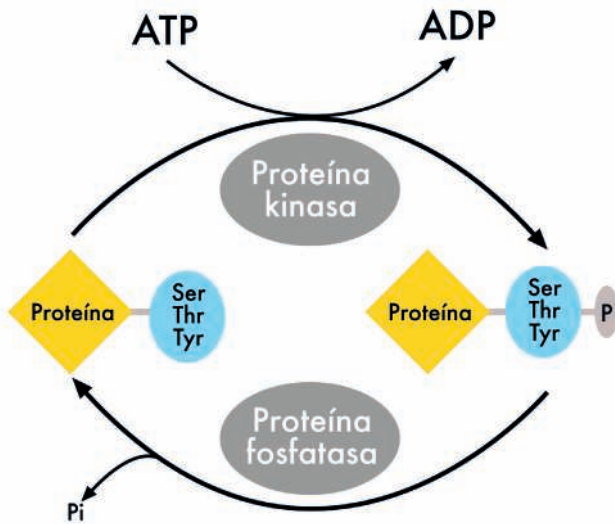


Figura. Fosforilación y desfosforilación de proteínas. Tiene lugar mediante la acción de proteínas kinasas y fosfatasa respectivamente. Los residuos aminoácidos susceptibles para adicionar el grupo fosfato son la serina, treonina o tirosina.

del receptor NMDA⁴. De entre éstas, la interacción con la subunidad GluN2B parece ser crítica para la inducción y el mantenimiento de la PLP ya que es fosforilada por la CaMKII incrementando la conductancia (Levine y Kolb 2000). El receptor AMPA, constituido por cuatro subunidades, GluA1-GluA4, también es sustrato de la CaMKII en la densidad postsináptica (especialización del citoesqueleto del lado citoplasmático de la neurona postsináptica implicado en distintas funciones relacionadas con el anclaje de receptores, etc.) y fosforila a la subunidad GluA1 (en este caso la fosforilación es en la serina 831) de este receptor. Esta fosforilación de GluA1 por CaMKII provoca un aumento en la conductancia, por lo que se cree que es uno de los principales responsables de aumentar la eficacia de las sinapsis glutamérgicas en el hipocampo durante la PLP.

Como consecuencia de la activación del receptor NMDA y el flujo de Ca^{2+} hacia el interior de la dendrita, nuevos receptores AMPA son insertados en la membrana postsináptica (a este hecho se le denomina externalización de receptores). Este incremento en el número de receptores tipo AMPA en la sinapsis podría ser consecuencia de la acción de la CaMKII una vez fosforilada, ya que la CaMKII puede incrementar el tráfico (externalización) de receptores AMPA en la espina dendrítica (aunque parece que no es determinante). Este incremento de receptores AMPA hace que la transmisión sináptica se haga más fuerte. Por lo tanto, una mayor actividad en los receptores AMPA, ya sea por el aumento del número de receptores AMPA en la sinapsis o por aumento de la conductividad de éste, o por ambos, sería el mecanismo postsináptico clave que conduce al aumento de los potenciales postsinápticos excitadores que se observan en respuesta a la PLP.

Los mecanismos moleculares por los cuales la activación de las proteínas kinasas, como CaMKII, conducen a la inserción de receptores AMPA, aún no están del todo claros. La fosforilación del receptor AMPA por la CaMKII no parece determinante, aunque otras kinasas, como la proteína kinasa C, PKC, y especialmente la proteína kinasa A, PKA (ver más adelante), que fosforila otros residuos de la subunidad GluA1, sí puede ser de gran importancia para el transporte de recep-

tores AMPA desde los endosomas de reciclaje a la membrana plasmática (exocitosis del receptor AMPA. Park y cols., 2004) (figura 5). Por otra parte, hay evidencias de que la fosforilación de los complejos proteicos TARPs (los receptores AMPA se localizan en las sinapsis y forman complejos proteicos con proteínas transmembrana reguladoras de los receptores AMPA; TARPs de sus siglas en inglés) se produce tras la activación de CaMKII, y ésta sí puede ser crítica para la PLP. Es altamente probable que los receptores AMPA junto con los TARPs formen parte de un gran complejo proteico, donde la fosforilación de éstos sea necesaria para la expresión de la PLP (Luscher y Malenka, 2012).

CaMKII (Proteína quinasa dependiente de Ca^{2+} y calmodulina): Kinasa que se localiza en las sinapsis que juega un papel crítico en la plasticidad neural. Se activa por el flujo de Ca^{2+} a través de los receptores de NMDA.

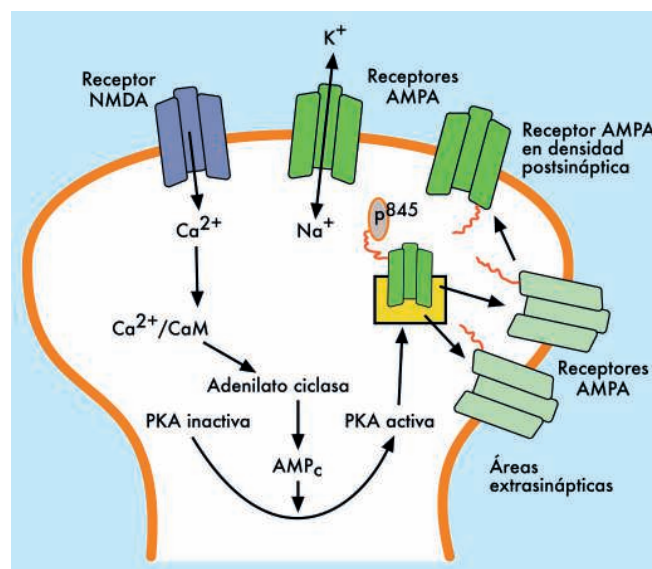


Figura 5. Regulación de la exocitosis del receptor AMPA por la PKA. El Ca^{2+} puede activar a la PKA a través de la adenilato ciclasa (AMPc) y fosforilar a la subunidad Glu-A1 del receptor AMPA (Ser⁸⁴⁵) lo que conduce a la captación de estos receptores desde áreas extrasinápticas y posterior difusión hacia la densidad postsináptica. (Lattal y Abel, 2000).

Otras proteínas kinasas también pueden desempeñar algún papel en el desencadenamiento de la PLP, pero posiblemente su papel sea considerablemente menos importante que la que posee la CaMKII. La activación de la proteína kinasa A dependiente de AMPc, además de su papel en la inserción de receptores AMPA

⁴ El receptor NMDA es un heterotetrámero (proteína constituida por cuatro subunidades GluN1-GluN3 con distintas isoformas cada una de ellas, donde dos deben ser GluN1 y las otras dos GluN2 o GluN2-3 (Mothet y cols., 2015). Las subunidades GluN1, GluN2A y GluN2B son las más ubicuas, y concretamente la subunidad GluN1 que parece ser imprescindible.

en la membrana, aumenta la actividad de CaMKII, pero de forma indirecta, ya que disminuye la actividad de una proteína fosfatasa (una fosfatasa es aquel tipo de enzima que elimina los grupos fosfato añadidos previamente por la actividad de una quinasa), el denominado inhibidor-1 o I-1. Se supone que la PKA, una vez activada, fosforila a la I-1, por lo que queda activada (ver más adelante en el apartado de DLP y figura 17) e impide la inactivación de la CaMKII. La proteína quinasa C, PKC dependiente de diacilglicerol (existen isoformas dependientes de Ca^{2+} o de fosfatidilcolina), desempeña un papel análogo a la de CaMKII por el hecho de que los inhibidores de PKC bloquean la PLP, y el aumento de la actividad PKC postsináptica puede mejorar la transmisión sináptica. La proteína quinasa activada por mitógenos, MAP quinasa (MAPK, activada por factores de crecimiento o estrés) también se ha sugerido que es importante para la activación de la PLP, aunque no se conoce aún muy bien el papel de estas quinasas. Este tipo de enzimas son especialmente importantes en la ruta de señalización de factores de crecimiento y, al igual que la CaMKII, pertenece al grupo de quinasas que fosforilan residuos de serina o treonina. En la figura 6 se resumen los mecanismos moleculares de la PLP dependiente del receptor NMDA. (Lattal y Abel, 2000).

El receptor metabotrópico de glutamato también ha sido involucrado en la inducción de la PLP. Además de la activación de receptores ionotrópicos, el glutamato activa receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G, del que existen ocho tipos diferentes etiquetados como mGluR (1-8) y que se clasifican en tres grupos: I, II, y III, basándose en la estructura y en la actividad fisiológica de éstos. Subtipos de receptor mGluR 1 y 5 (grupo I mGluRs) están acoplados a la fosfolipasa C (PLC), y desencadenan elevaciones de inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol, junto con la movilización de Ca^{2+} y la consiguiente activación de la PKC (comentada anteriormente). (Luscher y Malenka, 2012).

Podríamos concluir que durante el inicio, o primeras fases de la inducción de la LTP, tiene lugar una activación de las vías de transducción de señales dependientes de calcio, principalmente a través de la CaMKII, lo que resulta en la fosforilación de las subunidades GluA1 del receptor AMPA, que como consecuencia aumenta su conductancia. Aproximadamente al mismo tiempo, el receptor AMPA se trasloca a la densidad sináptica, principalmente por difusión desde las zonas laterales de la sinápsis. Los nuevos receptores AMPA sinápticos son estabilizados a través de su interacción

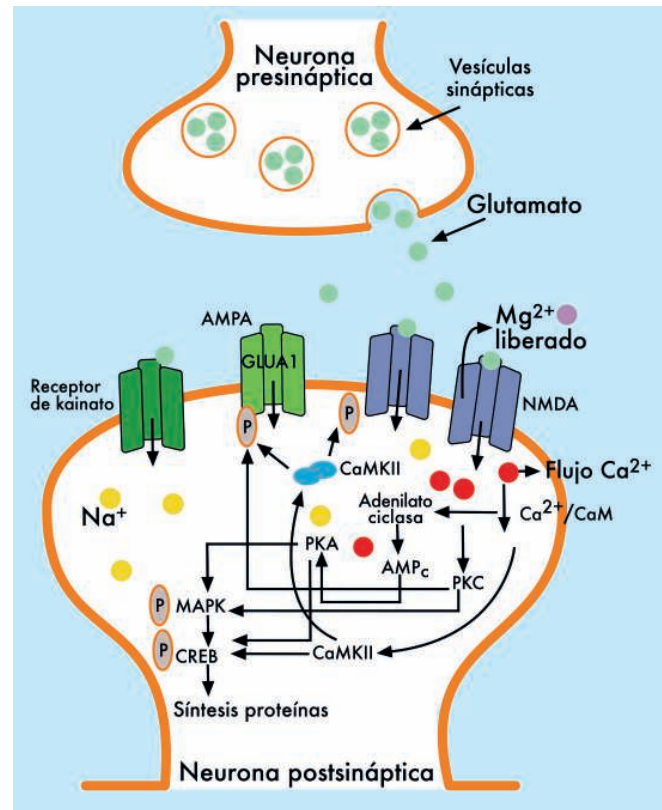


Figura 6. Mecanismos moleculares de la PLP dependiente del receptor NMDA. Consultar el texto (Lattal y Abel, 2000).

con el complejo TARP (y concretamente, a través de una proteína denominada PSD-95).

La mayoría de los investigadores cree que la incorporación de receptores AMPA a la densidad sináptica es el cambio más importante, ya que parece estar acompañado de cambios estructurales en las espinas dendríticas, lo que sustentaría los procesos involucrados en el mantenimiento de PLP.

1.1.3. May the Force be with you (célebre frase utilizada en la ficción de Star Wars): ¡Que la fuerza te acompañe!

Estos cambios puramente funcionales, bioquímicos, no pueden mantenerse en el tiempo en ausencia de cambios estructurales de las neuronas que participan en estas sinapsis activadas, por lo que los mecanismos que permiten que la PLP persista durante horas, días, o incluso más tiempo, son de gran importancia. Al igual que prácticamente todos los fenómenos biológicos celulares, el mantenimiento de la PLP es dependiente de la síntesis de nuevas proteínas.

La activación sostenida de una misma vía sináptica promueve el mantenimiento de la PLP al afectar a la transcripción de genes específicos. Así, la proteína kinasa A, PKA dependiente de AMPc, ha sido involucrada en el mantenimiento de la PLP más que en su activación. La PKA puede modificar la transcripción génica por la fosforilación de distintos factores de transcripción, uno de los cuales es el CREB, de sus siglas en inglés «cAMP response element-binding». El CREB, una vez fosforilado por la PKA, se une a una secuencia concreta de nucleótidos del DNA conocida como «elemento de respuesta a AMPc, o CRE» y regula la transcripción de genes concretos que contienen esta secuencia CRE en sus promotores (Alberts y cols., 2015). (Consultar figura 7). Una de las proteínas que es regulada por el factor de transcripción CREB es el factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF (de sus siglas en inglés «brain derived neurotrophic factor»). Ver más adelante.

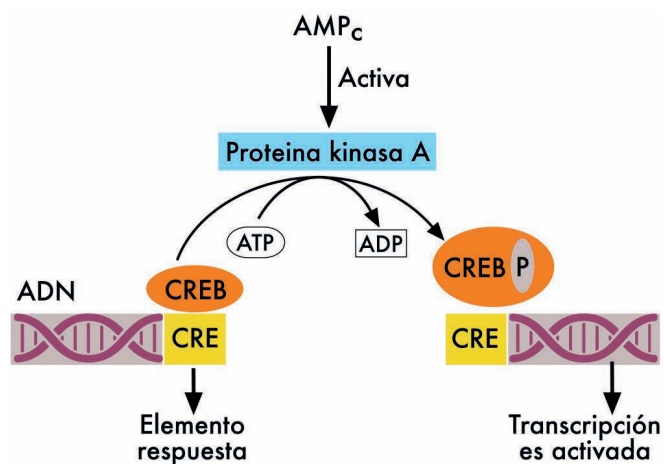


Figura 7. Activación de la expresión génica a través de la proteína kinasa A.

Las MAPK fosforila (consultar recuadro kinasas) una amplia variedad de factores de transcripción, incluyendo c-fos, c-jun, Myc o Zif268/Egr-1. Presumiblemente, estas vías promueven la expresión de genes efectores que se requieren para el mantenimiento de estas sinapsis reforzadas. El ERK (proteína kinasa reguladora de señal extracelular), miembro de esta familia de kinasas activadas por mitógenos (MAPK), desempeña un papel crucial en la PLP, ya que es responsable de fosforilar distintos factores de transcripción, que a su vez transcriben distintos ARNm que son conducidos a las espinas dendríticas donde forman parte del pool o grupo de proteínas funcionales de la sinapsis.

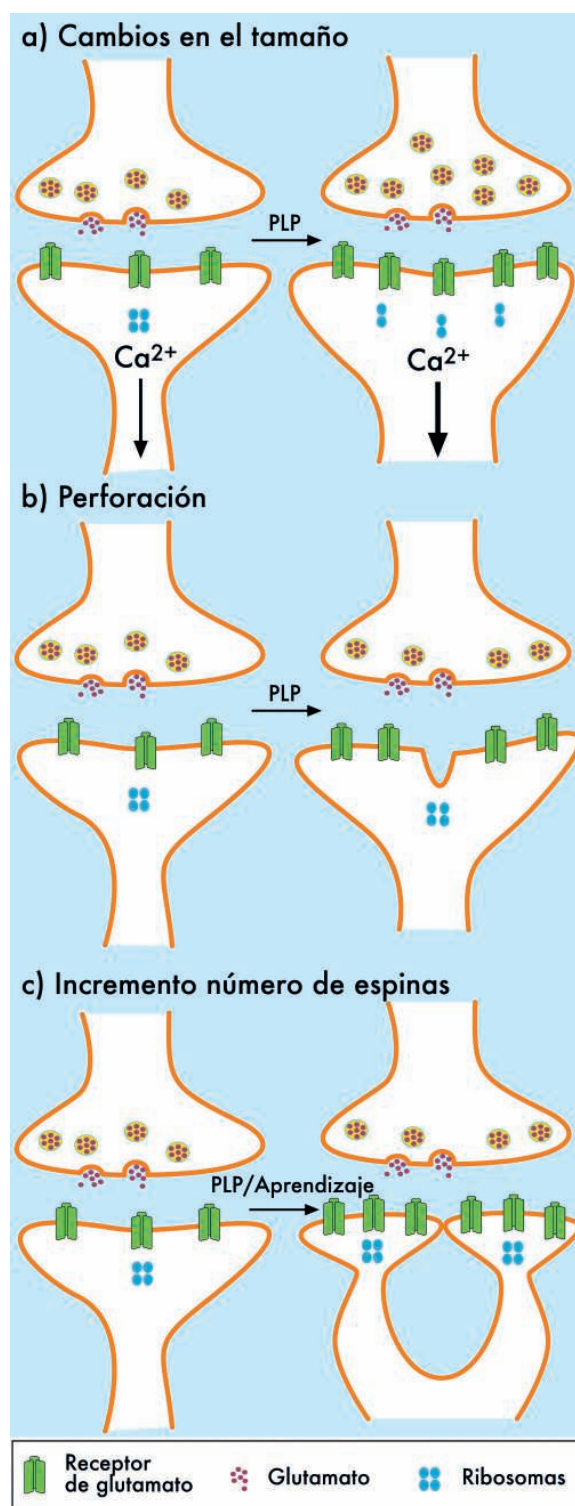


Figura 8. Cambios inducidos por la potenciación a largo plazo en las espinas dendríticas. A) Cambio en el tamaño. Aumento en el volumen principal de la espina. B) Sinapsis perforadas. C) Aumento en el número de espinas. Los cambios en la morfología de la espina dendrítica van acompañados con cambios en el número de receptores de glutamato (Lamprecht y LeDoux, 2004).

En paralelo, también pueden tener lugar cambios estructurales en la sinapsis, tales como el incremento del tamaño de la densidad postsináptica, o una mayor proporción de sinapsis perforadas, relacionado este hecho con el incremento de receptores AMPA (ver figura 8) y mayor densidad de espinas dendríticas, o incluso el crecimiento de nuevas sinapsis y la poda de las ya existentes. Además, la activación sináptica del tipo que desencadena la PLP provoca un crecimiento de las espinas, que son dependientes del receptor de NMDA. Esta actividad, a su vez, conduce a un aumento en el tamaño de la zona activa (zona de la neurona presináptica por donde se libera el neurotransmisor), de tal manera que las sinapsis potenciadas son agrandadas de forma permanente. El mantenimiento de estos cambios durante más de unas pocas horas depende de

la transcripción y la síntesis de las proteínas dendríticas correspondientes, lo que proporciona a las sinapsis un suministro de proteínas críticas para el mantenimiento de la fuerza sináptica. El conjunto de hechos expuestos queda resumido en la figura 9 (Lamprecht y LeDoux, 2004).

La activación sináptica que da lugar a la PLP implica la síntesis de proteínas específicas que tienen por objeto estabilizar estas sinapsis reforzadas. Existe una hipótesis que propone que para este proceso se genera una «marca sináptica» (*synaptic tag*) en aquellas proteínas recién sintetizadas, y una vez «marcadas», son transportadas hacia las espinas dendríticas (Frey y Morris, 1997). Sin embargo, es poco lo que se sabe acerca de la identidad de la etiqueta sináptica o de las proteínas recién sintetizadas que se requieren para

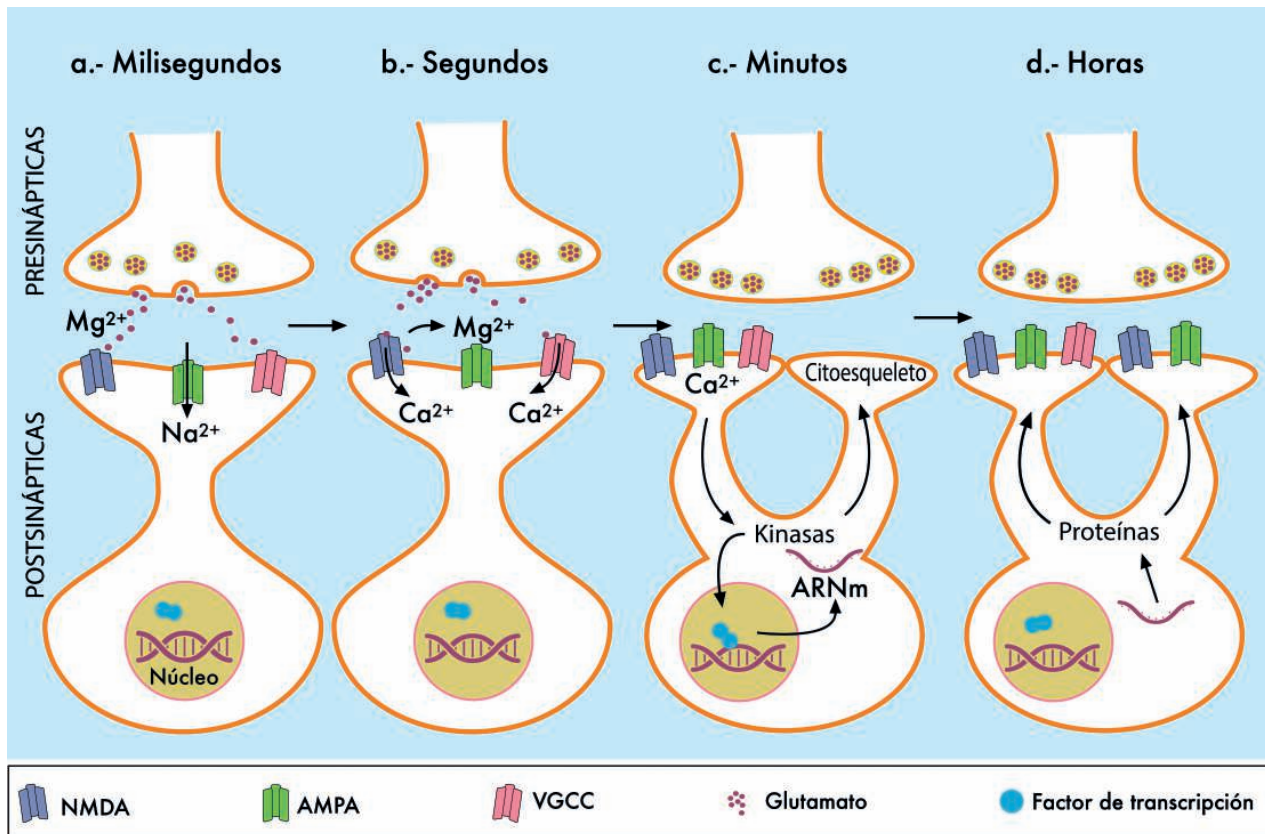


Figura 9. Mecanismos celulares implicados en el inicio y mantenimiento de la plasticidad sináptica.

- A) La liberación de glutamato desde las neuronas presinápticas conduce a la activación del receptor AMPA y a la despolarización de la neurona postsináptica. B) La despolarización de la neurona postsináptica conduce a la eliminación del Mg^{2+} del canal del receptor de NMDA y permite el paso del Ca^{2+} a través de dicho receptor. La despolarización también activa los canales de calcio dependientes de voltaje, otra fuente de calcio (VGCC). C) La entrada de calcio activa a distintas kinasas que inducen cambios sinápticos como las alteraciones morfológicas (sinapsis perforadas), o la transcripción de ARNm mediante la regulación de distintos factores de transcripción. D) El ARNm se traduce en proteínas que son capturados por las sinapsis activadas y contribuyen a la estabilización sináptica (Lamprecht y LeDoux, 2004).

mantener la PLP, aunque se ha sugerido que la PKA o la CaMKII podría funcionar como marca sináptica.

En realidad todo apunta a pensar que son varios los mecanismos (tanto pre como postsinápticos) implicados en el desarrollo de la PLP, y se han aportado pruebas de que la PLP también se debe a un fenómeno presináptico que llevaría a una mayor liberación del neurotransmisor con el consiguiente refuerzo del efecto postsináptico (es decir, un potencial postsináptico más intenso). En este caso, se postula que un mensaje retrógrado lleva el mensaje de la neurona postsináptica a la presináptica modificándola y determinando una mayor liberación de quantas de neurotransmisor (vesículas donde va el neurotransmisor). Se ha postulado que el transmisor retrógrado podría ser el óxido nítrico (NO), pero antes de analizar el putativo papel del óxido nítrico, se va a exponer el papel de la actina en la PLP, con el fin de evidenciar la existencia de la plasticidad estructural.

1.1.4. Unas proteínas del citoesqueleto celular ponen a buen recaudo nuestros recuerdos

Si aceptamos la idea de que los cambios en la eficacia sináptica forma la base de los procesos de aprendizaje y memoria, y, al mismo tiempo, que los receptores postsinápticos de glutamato son los encargados de detectar este neurotransmisor liberado por los terminales presinápticos, y que como consecuencia de esta interacción, se activan determinadas rutas de señalización celular, podemos pensar que la plasticidad depende en gran medida de los receptores de glutamato, los cuales se concentran en unas pequeñas protrusiones postsinápticas denominadas espinas dendríticas. Éstas tienen una capacidad de remodelación constante, propia de la actividad sináptica necesaria para la plasticidad neural, y es donde se concentran los receptores de glutamato (densidad postsináptica), por lo que se consideran, probablemente, el principal lugar de procesamiento y almacenaje de información en el cerebro (Bosch y Hayashi, 2012). La longitud y ramificación dendrítica, así como de la densidad, forma y distribución de las espinas dendríticas parecen estar influidos por una gran diversidad de factores, como los procesos de aprendizaje, la desnutrición, la privación sensorial o el estrés, entre otros.

Las espinas dendríticas se componen de una cabeza esférica y un cuello estrecho, pero varían en su forma, por lo que son clasificadas como: gruesa y corta,

sin cuello (*stubby*), en forma de champiñón y de cabeza grande (*mushroom*), o fina y de cabeza pequeña (*thin*) (Sekino y cols., 2007. Figura 10). Existe una relación entre el tamaño de la cabeza de la espina y los niveles de receptores AMPA: las espinas delgadas y pequeñas (espinas inmaduras) son más plásticas, y por tanto, con mayor capacidad de remodelación en respuesta a estímulos, y por consiguiente, más susceptibles a la PLP, mientras que las de mayor tamaño, son más estables y con una menor plasticidad (espinas de memoria).

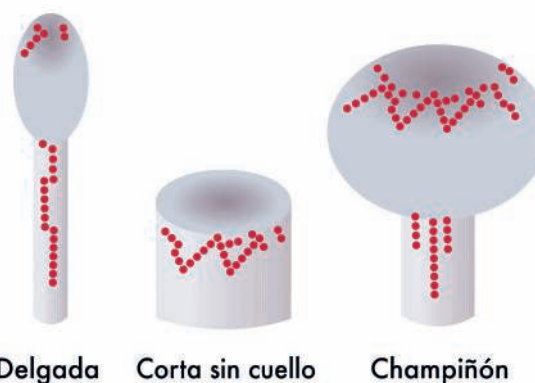


Figura 10. Representación esquemática de las espinas dendríticas: delgada, corta sin cuello y champiñón (Sekino y cols., 2007).

Estructuralmente, las espinas dendríticas dependen principalmente de la actina, proteína globular que forma los microfilamentos, uno de los componentes del citoesqueleto, por lo que esta proteína es limitante para la morfología de la espina. Por otra parte, ésta se concentra principalmente en la llamadas densidades postsinápticas, así como en los «cuellos» de éstas. (Ver figura 11) (Hotulainen y Hoogenraad, 2010).

Como se ha mencionado anteriormente, las espinas dendríticas tienen una capacidad de remodelación constante, ya que pueden cambiar de tamaño, forma e incluso en el número, en respuesta a distintas situaciones como sería el caso de la plasticidad, o en respuesta a otras circunstancias de señalización neuronal. Estos cambios observables en las espinas son consecuencia del proceso de polimerización-despolimerización de monómeros de actina. La actina se polimeriza para formar los microfilamentos, esenciales para la realización de las distintas funciones celulares. Consecuentemente, la membrana necesita de los microfilamentos para la formación de protrusiones en respuesta a estímulos, y por otro lado, de la interacción de la actina polimerizada con otras proteínas de membrana.

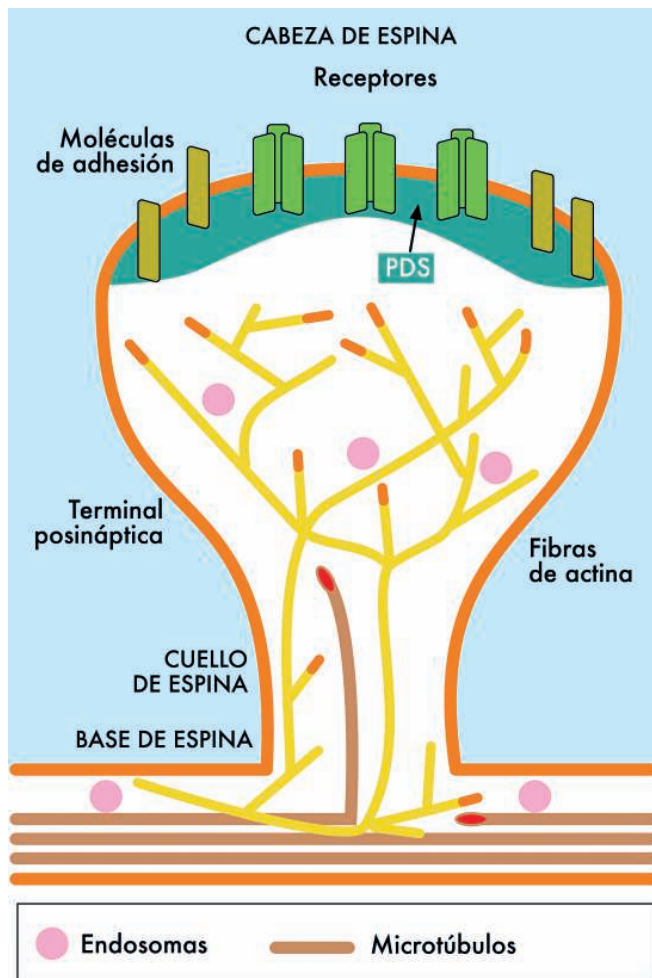


Figura 11. Espina dendrítica con forma de hongo.

La actina se concentra en la densidad postsináptica (PDS) así como en el cuello de la misma. Los endosomas están involucrados en el reciclaje de moléculas (clasificación y distribución de moléculas). (Hotulainen y Hoogenraad, 2010).

1.1.5. Otras actrices... las Rho GTPasas (guanosina trifosfatasa)

Por lo descrito anteriormente, parece que la inducción de la potenciación a largo plazo depende de la morfogénesis de las espinas dendríticas. Si asumimos que la espina dendrítica es la estructura neural dedicada al almacenamiento de información, la capacidad de modificación de ésta (extenderse o retraerse, etc.) debe ser limitado, ya que si no, podría llegar a perderse la información acumulada.

La familia Rho de GTPasas son un conjunto de proteínas G monoméricas (no confundir con las proteínas G heterotriméricas ancladas en la membrana

plasmática) pertenecientes a la superfamilia de Ras. Son esenciales en las complejas redes de señalización, concretamente, son uno de los reguladores de las vías de señalización que conectan los estímulos extracelulares o intracelulares con el ensamblaje y organización de la actina. Las proteínas Ras son los protooncogenes con mayor índice de mutación en el cáncer humano. Una activación aberrante de Ras como consecuencia de una mutación génica, modificación de su expresión, o desregulación, está implicada en aspectos del fenotipo maligno tales como la proliferación, invasión y metástasis, para lo que son imprescindibles estas moléculas (Lorenzano y cols., 2010). Asociadas a la cara interna de la membrana, trabajan como interruptores para una gran variedad de rutas de transmisión de señales dependiendo del tipo de proteína Ras (ver tabla I. Lorenzano y cols., 2010), aunque generalmente, transmiten señales desde la membrana plasmática al núcleo, donde interviene en distintos procesos celulares de gran importancia como la progresión del ciclo celular, la morfología celular, la adhesión, el movimiento, etc.

Tabla I. Clasificación de los miembros de la superfamilia Ras (Lorenzano y cols., 2010)

Subfamilia	Funciones principales	Miembros representativos
Ras	Control de la expresión génica, proliferación celular, diferenciación, supervivencia	Ras, Rap, R-Ras, Ral, Rheb (36 miembros)
Rho	Reorganización del citoesqueleto, progresión del ciclo celular, expresión génica	Rac, Rho, Cdc42 (20 miembros)
Rab	Tráfico vesicular, vías endocíticas y secretorias	Rab1, Rab5 (61 miembros)
Ran	Transporte nucleoplasmático de ARN y proteínas	Ran
Arf	Regulación de tráfico vesicular	Arf1, Arf6 (35 miembros)

En las espinas dendríticas de distintos tipos neuronales se expresan, entre otros, tres GTPasas de la familia de Rho, en concreto: Rho A, Rac y Cdc42, (ver tabla I), las cuales juegan un papel esencial en la morfogénesis, crecimiento y/o estabilización de éstas, y como ya se ha mencionado, a través de la interacción entre estas GTPasas y la actina.

Una de las principales Rho GTPasas determinante en la morfogénesis de las espinas dendríticas es la Rho A. La Rho A se activa cuando el calcio entra en la neurona a través de los receptores de NMDA, se une a la calmodulina y activa a la CaMKII, lo que conduce a la activación de Rho A, que tras la actuación de distintos intermediarios proteicos conduce a la inhibición de una proteína llamada cofilina (una proteína de unión a actina, entre otras muchas, como por ejemplo la profilina) (ver figura 12) que tiene como función despolimerizar los segmentos de actina, es decir, esta proteína que es inhibida por Rho A, impediría la despolimerización de la actina. A su vez, la Cdc42, mediante la activación de la CaMKII, inhibe la cofilina, lo que conduce a una mayor polimerización de la actina de forma similar a lo descrito para la Rho GTPasa (Tolias y cols., 2007, Dityatev y cols., 2010). Estudios llevados a cabo con animales de experimentación han demostrado que la modulación de la actividad cerebral de Rho A y Rac1 en ratones conduce a una reorganización de la actina, al tiempo que mejora la neurotransmisión y el aprendizaje y la memoria testados en varios paradigmas conductuales. Los efectos persistieron durante semanas. (Diana y cols., 2007).

A pesar de lo enrevesado de todo lo expuesto en relación al papel de la actina en la regulación y el mantenimiento de las espinas dendríticas, no podemos dudar del papel de esta proteína en la plasticidad neural, por lo que en la figura 13 se esquematiza un hipotético modelo, según el cual, la polimerización de la actina sustenta los cambios estructurales asociados a la plasticidad estructural (Bosch and Hayashi, 2012).

A modo de resumen de toda esta parafernalia proteica utilizada, y recogiendo el resultado de investigaciones más recientes, en la figura 14 se exponen mecanismos celulares y moleculares implicados en la potenciación a largo plazo (Herring y Nicoll, 2016).

Se cree que los cambios a largo plazo en las conexiones sinápticas son la base de la formación de la memoria. Estos cambios tienen lugar en las denominadas espinas dendríticas, y están sustentados por la actina. La actina no sólo proporciona el soporte estructural,

sino que también es esencial para el anclaje de los receptores AMPA en la membrana. Las proteínas sinápticas están en continuo movimiento dentro y fuera de la membrana, por lo que el número de receptores AMPA en la sinapsis se rige por la tasa relativa de la exocitosis y endocitosis, lo que da lugar a cambios en el volumen de la espina, que en último término depende de las Rho GTPasa. La PLP está asociada a un aumento del volumen de la espina, mientras que la DLP (Depresión a Largo Plazo. Ver más adelante) en una disminución, es decir, el aumento en la fuerza sináptica está asociada con una espina agrandada, y este agrandamiento precede al incremento en el número de

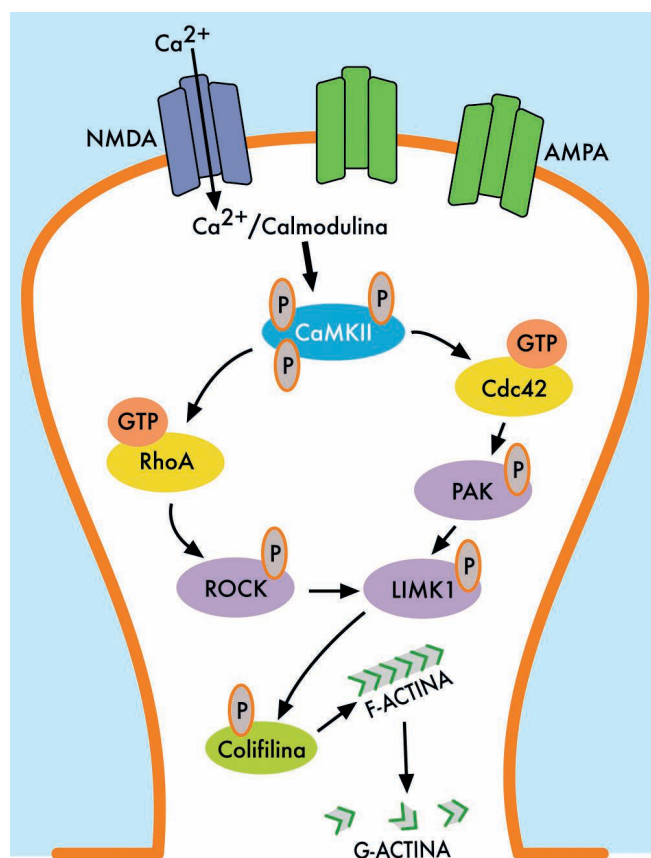


Figura 12. El receptor NMDA regula la dinámica de la actina durante la PLP. La entrada de calcio a través de los receptores de NMDA activa a la CaMKII, y ésta regula otras cascadas de señalización intracelular que modulan la actividad de las proteínas de unión a la actina, una de ellas la cofilina (y profilina). Esta cascada se pueden dividir en dos vías: la vía de Rho A (de acción rápida, en menos de dos minutos) y, paralelamente, la vía de Cdc42, en periodos posteriores. Ambas rutas confluyen en un efecto final común: la inhibición de la despolimerización de la actina fibrilar y el aumento drástico del volumen de la espina dendrítica, mientras que también se induce la PLP (Dityatev y cols., 2010).

receptores AMPA, mientras que una reducción en la fuerza sináptica (DLP) se correlaciona con espinas más pequeñas (Gordon-Weeks y Fournier, 2014; Stefen y cols., 2016).

No me gustaría que quedara como anecdótico el papel de estas proteínas, como si fueran una más de entre un montón. Aunque estén involucradas en un proceso tan relevante como el aprendizaje, en procesos

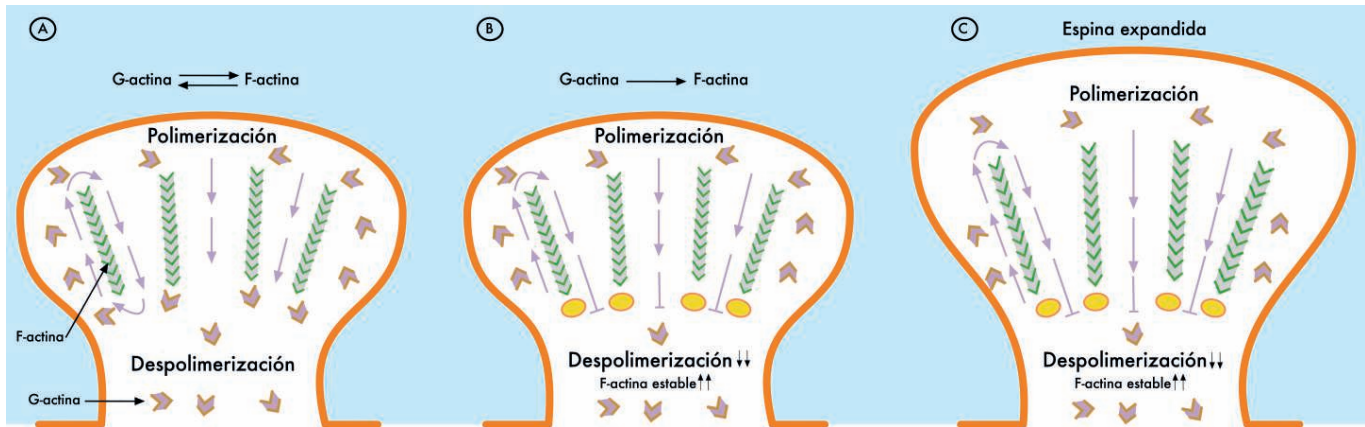


Figura 13. Mecanismo propuesto para la expansión de las espinas dendríticas durante la LTP.

- A) En una espinilla dendrítica impoluta existe un equilibrio entre la polimerización-despolimerización de la actina.
 B) La PLP estabiliza los filamentos de actina y retrasa la despolimerización en el extremo situado en el centro de la espinilla dendrítica.
 C) La polimerización continúa en el extremo periférico de la espinilla y genera la fuerza necesaria para expandir la espinilla (Bosch y Hayashi, 2012).

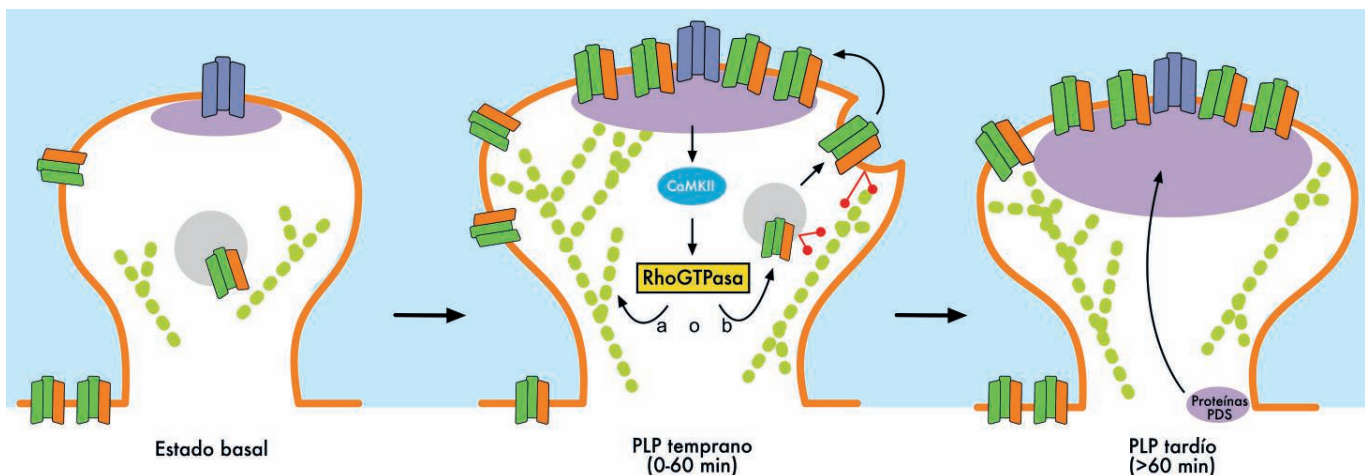


Figura 14. Mecanismos celulares y moleculares implicados en la potenciación a largo plazo. Durante la inducción de PLP, la activación del receptor NMDA resulta en la activación de la Ca²⁺/calmodulina proteína quinasa. La CaMKII activada puede entonces influir en la actividad de la Rho GTPasas para promover la polimerización de la actina en la cabeza y el cuello de las espinas dendríticas. El aumento de la polimerización de la actina resulta en un incremento tanto en el tamaño de la cabeza como del diámetro del cuello de la espinilla dendrítica. Estos cambios estructurales pueden entonces dar lugar a un aumento en el número de receptores AMPA en la membrana sináptica de dos maneras distintas: (a) La polimerización de actina en las espinas puede resultar en una reorganización de las proteínas de la densidad postsináptica (PDS), de manera que puede servir para capturar e insertar los receptores AMPA extrasinápticos en la membrana. (b) La polimerización de actina en las espinas puede crear vías o pistas adicionales para transportar las vesículas que contienen receptores AMPA (endosomas) a la membrana de la espinilla dendrítica. En etapas posteriores, diversas proteínas de la densidad postsináptica son reclutadas para incrementar el tamaño de ésta (Herring y Nicoll, 2016).

CUADRO. Las Rho GTPasas (guanosina trifosfatasa).

La familia Rho de GTPasas están implicadas en diversos procesos celulares tan variados como la transcripción génica, los procesos apoptóticos, la respuesta a factores de crecimiento, etc. Al igual que otros miembros de la familia Ras, las proteínas Rho funcionan como interruptores binarios (on/off), lo que les permite activar o desactivar la transducción de señales: Una forma inactiva cuando están unidas a GDP (Guanosin difosfato), y otra activa cuando están unidas a GTP (Guanosin trifosfato). El ciclo de activación/desactivación está controlado por dos tipos de proteínas: los llamados factores intercambiadores de nucleótidos de guanosina o GEFs (*Guanine nucleotide exchange factors*) que promueven el intercambio de GDP por GTP y, por tanto, inducen la activación de las GTPasas, y las proteínas activadoras de la GTPasas o GAPs (*GTPase activating protein*) que estimulan la actividad hidrolasa intrínseca (hidrólisis del GTP) de las GTPasas por la que inactivan a las GTPasas y, consecuentemente, la cascada de señalización correspondiente (Tolias y cols., 2011). (Ver figura).

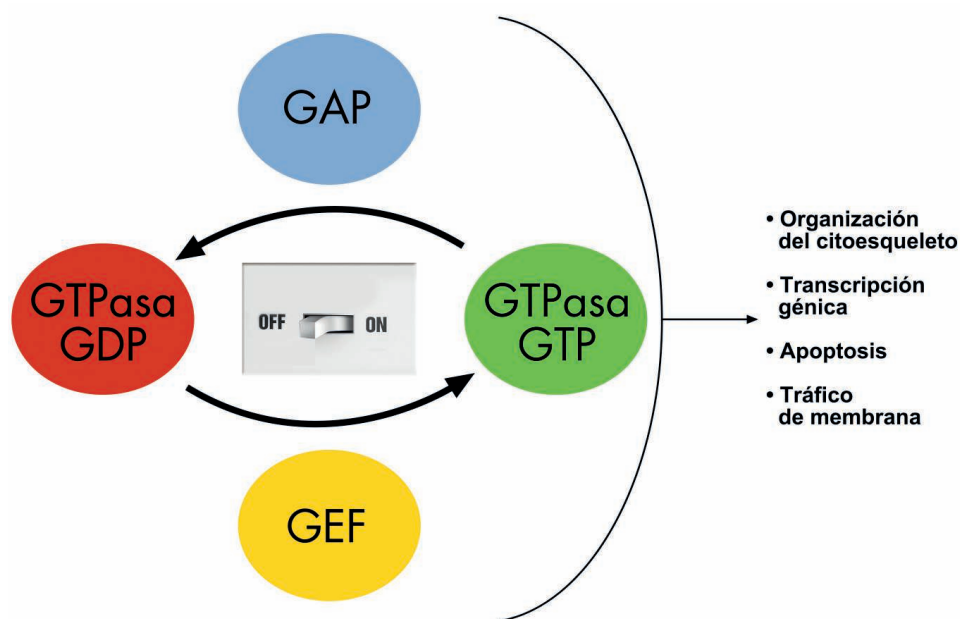


Figura. Ciclo de las GTPasas. Funcionan como interruptores moleculares regulando una gran variedad de procesos celulares. Las GTPasas oscilan entre dos estados: activo (verde) e inactivo (rojo) dependiendo de si están unidas a GTP o GDP respectivamente. Los GEFs catalizan la activación de la GTPasa mientras que los GAPs la inactivación dependiendo de si hidrolizan el GTP o no.

celulares vitales, o en el desarrollo de fenotipos celulares malignos, también son responsables del desarrollo de trastornos neurológicos, entre ellos, el síndrome de X frágil, donde una mayor densidad de espinas dendríticas con mayor proporción de formas aparentemente inmaduras se han observado en las neuronas piramidales de la corteza cerebral de estos pacientes (Hotulainen y Hoogenraad, 2010).

Rho GTPasas: Proteínas G que regulan la dinámica (polimerización y despolimerización) de los filamentos de actina (citoesqueleto) en las sinapsis glutamatérgicas.

1.2. El mensajero retrógrado

Además del aumento en el número de receptores AMPA en la membrana postsináptica, también es posible que tengan lugar cambios en la neurona presináptica que acarreen un aumento en la liberación de glutamato y que, consecuentemente, se produzca una mayor estimulación de la neurona postsináptica, es decir, en un aumento de la fuerza sináptica. Tampoco sería de extrañar que las alteraciones sinápticas provocados por la PLP requieran cambios coordinados tanto en la neurona postsináptica como en la presináptica. Pero si este hecho es correcto, se presenta una duda, es decir, si el proceso se inicia en las espinas dendríticas de la

neurona postsináptica, ¿cómo puede afectar ésta a la neurona presináptica?, ya que debería transportar el mensaje en dirección contraria, desde la neurona postsináptica a la presináptica. Esta incongruencia la despeja el óxido nítrico.

El monóxido de nitrógeno, más conocido como óxido nítrico (NO), forma parte del grupo de óxidos de nitrógeno que existen en la naturaleza, entre ellos, el dióxido de nitrógeno (NO₂) y el monóxido de nitrógeno (N₂O). El óxido nítrico participa en numerosos procesos biológicos dirigidos al mantenimiento de la homeostasis: inmunológicos, digestivos, cardiovasculares, etc. Es un gas sintetizado a partir de la arginina (óxido nítrico sintetasa, ONS) y con una vida media muy corta, no más de 5 segundos, y que, además, permea libremente a través de la membrana celular. Estas características del NO son las que le permiten llevar el mensaje, de forma inusual, retrógradamente, desde las espinas dendríticas hacia los botones terminales de los axones. (Vanaja y Ekambaram, 2011).

Mensajero retrógrado: Molécula biológica liberada desde la neurona postsináptica para inducir una modificación en la neurona presináptica. Los mensajeros retrógrados más comunes son el óxido nítrico y los endocannabinoides.

Otra de las características del óxido nítrico es que se trata de un neurotransmisor no convencional, ya que no se almacena en las vesículas sinápticas y no se libera tras la despolarización de la membrana, sino que es liberado tan pronto como es sintetizado. Además, no media su acción uniéndose a los receptores de membrana convencionales, actúa directamente sobre los componentes intracelulares. El hecho de que tenga, además, un electrón desapareado, por lo que tiene naturaleza de radical libre, no va a parecer relevante aunque lo sea. El óxido nítrico se sintetiza en el cerebro solo bajo demanda, es decir, exclusivamente cuando se requiere (al igual que los endocannabinoides), y una vez producido, atraviesa las membranas celulares para alcanzar los botones terminales, donde llevará a cabo los cambios relacionados con la PLP.

Tras la liberación del glutamato por el terminal sináptico, éste se une a los receptores NMDA e induce el flujo de Ca²⁺ en la neurona postsináptica (ver figura 15). El incremento en la concentración de Ca²⁺ activa a la Ca²⁺/calmodulina, la cual estimula la síntesis de óxido nítrico mediante la activación de óxido nítrico

sintetasa (ONS). El óxido nítrico se difunde en las membranas presinápticas y activa la guanilato ciclasa (GC) que sintetiza GMPc a partir de GTP. El aumento de GMPc activa la proteína kinasa dependiente de GMPc, la PKG, la cual acelera la endocitosis de las vesículas sinápticas del botón terminal a través de la regulación al alza del fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP₂), ruta de señalización de la fosfolipasa C, también comentada anteriormente. La importancia de esta regulación de la endocitosis en la neurona presináptica depende de la señal retrograda NO-PIP₂ (a su vez, dependiente de la cantidad de glutamato liberado) que es la que acopla o ajusta los procesos endocitosis-exocitosis de las vesículas sinápticas para el mantenimiento de la transmisión sináptica perdurable en el tiempo, es de

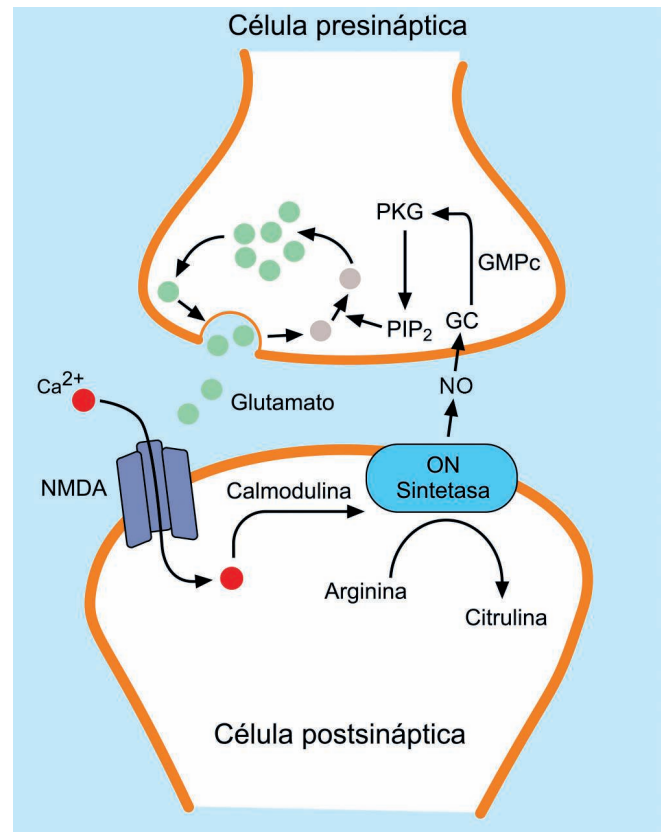


Figura 15. Papel del óxido nítrico en la PLP. Conforme a la hipótesis de que el NO actúa como mensajero retrógrado, el Ca²⁺ se une a la calmodulina y activa a la NO sintetasa, la cual produce NO a partir de arginina. El NO difunde al terminal presináptico donde activa a la guanilato ciclasa (GC) que sintetiza GMPc. El GMPc activa a la proteína kinasa G (dependiente de GMPc), que es la que regula al fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP₂), que es el que ajusta los procesos endocitosis-exocitosis de las vesículas sinápticas (Nakanishi, Eguchi y cols., 2012; Huang, 1997).

cir, este mecanismo ajusta la tasa de liberación de glutámico a la tasa de reciclaje de vesículas presinápticas. (Huang, 1997; Eugichi y cols., 2012).

Como se ha comentado antes, la óxido nítrico sintetasa (ONS) está presente en la densidad postsináptica y estrechamente asociada a los receptores NMDA. El óxido nítrico generado en las sinapsis en respuesta a la activación de este receptor difunde localmente y desencadena la activación de una cascada de la PKG dependiente de GMPc (vía Rho GTPasa) que promueve la polimerización de actina y la formación de espinas dendríticas.

Posiblemente el óxido nítrico no solo esté implicado en los cambios a corto plazo tales como las tasas de reciclaje y la disponibilidad de vesículas sinápticas, sino también, y a más largo plazo, en el aumento de la disponibilidad de neurotransmisor mediante la formación de nuevos terminales sinápticos (Bernardinelli y cols., 2014a y 2014b).

1.3. Depresión a largo plazo (DLP)

La propiedad más notable de las sinapsis no es tanto que transmitan información de una neurona a otra, que también, sino que pueden alterar la eficiencia con la que lo hacen. Esta propiedad, conocida como plasticidad sináptica, es la base del almacenamiento de información en el cerebro, la cual incluye la potenciación a largo plazo, la sinaptogénesis, la modulación de la excitabilidad intrínseca o la neurogénesis en adultos (plasticidad neural). Ya se ha comentado que la estimulación de alta frecuencia, por encima de 10 Hz, aumentan la fuerza sináptica o PLP, mientras que si la estimulación es a baja frecuencia, inferior a los 10 HZ, la eficacia sináptica disminuye en lugar de aumentar. Este fenómeno, conocido como depresión a largo plazo, o DLP, también juega un papel importante en el aprendizaje. Los modelos de redes neuronales proponen que las modificaciones bidireccionales de la eficacia sináptica, tales como la potenciación a largo plazo (PLP) y la depresión a largo plazo (DLP) son utilizados para la codificación de la memoria; al parecer, los circuitos neuronales que contienen recuerdos son establecidos por el fortalecimiento de algunas sinapsis y la debilitación de otras, es decir, tanto el fortalecimiento como el debilitamiento sináptico son necesarios para el almacenamiento óptimo de la memoria. Así, la DLP puede eliminar el efecto potenciador de la PLP, y la PLP puede ejercer el mismo efecto sobre la DLP. Para convertir el reforzamiento sináptico en un mecanismo útil, que

permita codificar nueva información, deben existir procesos que debiliten de manera selectiva grupos específicos de sinapsis (Grey y Burrell, 2010).

La depresión sináptica a largo plazo es afín a la PLP en tanto en cuanto dependen de la activación de los receptores NMDA para su inducción, tienen cursos temporales similares, las dos requieren de la síntesis de proteínas (al menos cuando es a largo plazo) y se consideran como el sustrato celular de los procesos de aprendizaje y memoria. Al igual que la PLP, la DLP se ha encontrado en diferentes regiones del cerebro y en distintas formas⁵. En el estudio de la DLP nos vamos a centrar en la DLP dependiente de receptor NMDA en las sinapsis excitadoras, en las neuronas piramidales CA1 hipocampales que parece ser el resultado, en gran parte, de una inversión de los procesos que median la PLP.

Depresión a largo plazo (DLP): Es un tipo de plasticidad neuronal en el que se hay una disminución duradera de la eficacia de la sinapsis neuronal.

1.3.1. Inducción de PLP frente a la inducción de DLP

Tanto la PLP como la DLP son inducidas por patrones específicos de estimulación eléctrica. Como ya se ha indicado anteriormente, para la inducción de PLP, tanto las neuronas pre como la postsinápticas requieren estar activas al mismo tiempo, ya que la neurona postsináptica debe estar despolarizada cuando el glutamato se libere del botón presináptico y se una al receptor NMDA y, así, expulse al Mg^{2+} que bloquea el canal de Ca^{2+} de este receptor. Como consecuencia de la despolarización y de la unión del glutamato al receptor NMDA, el Ca^{2+} entra en la neurona, el cual activa las cascadas intracelulares comentadas anteriormente, que en última instancia son las responsables de la alteración en la eficacia sináptica. La PLP dependiente de NMDA es una forma de plasticidad asociativa y cumple con los criterios propuestos por Donald Hebb hace 70 años relativos al origen del fortalecimiento de las

⁵ Se va a hacer referencia a la DLP dependiente de receptor NMDA. Es importante recalcar que existen otros tipos de DLP: homosináptica, heterosináptica o despotenciación (DLP de *novo* o tras la PLP). Y atendiendo al tipo de receptor: dependiente de NMDA o del receptor metabotrópico de glutamato).

conexiones sinápticas entre dos neuronas. Inversamente, se puede inducir DLP por la estimulación repetida de la neurona presináptica con bajas frecuencias y sin activación postsináptica. La respuesta de una neurona postsináptica a una estimulación repetitiva es un pequeño pero significativo aumento en el flujo de Ca^{2+} , ya que la fuerza de entrada del calcio es muy grande incluso en neuronas en reposo, y el bloqueo por parte del Mg^{2+} del canal de Ca^{2+} del receptor NMDA no es completo. Presumiblemente, este modesto flujo de Ca^{2+} , a través del receptor NMDA, es el que desencadena la DLP, a diferencia de la PLP que requiere un aumento de Ca^{2+} más allá del umbral crítico (Franks y Sejnowski, 2002).

1.3.2. ¿Es el Ca^{2+} el que decide si se desencadena la PLP o la DLP?

Está aceptado que una modesta activación de los receptores NMDA conducen a un aumento moderado de Ca^{2+} en la neurona postsináptica, la cual es suficiente para desencadenar la DLP, mientras que una activación de muchos más receptores NMDA conduce a un aumento mucho mayor de Ca^{2+} postsináptico, que son los requeridos para desencadenar la PLP.

Quizá es el momento de apuntar que una característica importante de este tipo de plasticidad dependiente de receptores NMDA es su especificidad sináptica, es decir, sólo se activan aquellas sinapsis cuyos receptores NMDA son estimulados por el glutamato liberado presinápticamente, de forma que podemos inducir PLP en una sola sinapsis sin causar PLP o DLP en las sinapsis vecinas.

Si el calcio es la señal para desencadenar la PLP a través de la acción de las proteínas quinasas, podríamos hipotetizar razonablemente que la DLP sería consecuencia de la activación de proteínas fosfatasa, enzimas que realizan justo la actividad contraria, y varias de las cuales se encuentran en las sinapsis excitatorias.

La DLP depende de una proteína fosfatasa dependiente de Ca^{2+} y calmodulina, la calcineurina (también conocida como proteína fosfatasa 2B, PP2B) y de la proteína fosfatasa 1 (PP1). Como su nombre indica, la calcineurina es una enzima que elimina los grupos fosfatos (es una fosfatasa y, en consecuencia, desfosforila) de los residuos serina o treonina (acción contraria a la CaMKII, comentado anteriormente) bajo control del Ca^{2+} y la calmodulina. Debido a que la

calcineurina tiene mayor afinidad por el calcio que la CaMKII, hace que el menor incremento en la concentración de este catión durante la DLP active preferentemente a la calcineurina, y no, a la CaMKII. Este hecho no es baladí; en condiciones basales, cuando los niveles de Ca^{2+} libre neuronal son bajos, la calcineurina está activa e impide la generación de PLP al inhibir a la CaMKII y toda la ruta de señalización asociada a ella a través de la acción de la PP-1. Por otra parte, la PP1 pertenece a un amplio grupo de fosfatasas que eliminan igualmente el grupo fosfato de residuos de serina o treonina de distintas fosfoproteínas. Mientras que la CaMKII puede mantenerse activa mediante autofosforilación tras la estimulación inicial por el Ca^{2+} /calmodulina, la calcineurina y la PP1 tiene una actividad opuesta, son dos fosfatasas capaces de revertir la autofosforilación de la propia CaMKII, así como alguno de los sustratos de ésta.

Según el modelo propuesto por Lisman a finales de los ochenta (Lisman, 1989), un hipotético equilibrio entre enzimas quinasas y fosfatasas opera en las neuronas para controlar la eficacia sináptica. Así, las bajas concentraciones de Ca^{2+} en las espinas dendríticas en respuesta a estímulos de baja frecuencia activan a la calcineurina. Como es una fosfatasa, elimina el grupo fosfato de otra proteína, la proteína inhibidora-1, o I-1, con lo que ésta es inhibida (desfosforilada). La función de la I-1 es eliminar el grupo fosfato de la PP-1, lo que la inactiva. Si la PP-1 está fosforilada, ya que no actúa sobre ella la I-1, la PP-1 inactiva a la CaMKII y consecuentemente se inhibe la inserción de los receptores AMPA en la membrana plasmática, entre otros efectos, lo que da lugar a la inducción de la DLP (Luscher y Malenka, 2012) (ver figura 16). Incidir nuevamente que la alta afinidad de la calcineurina por el Ca^{2+} impide la generación de PLP a bajas concentraciones de Ca^{2+} . Sin embargo, a altas concentraciones de Ca^{2+} , la calmodulina activa a la quinasa dependiente de AMPc (PKA) que fosforilando a la I-1 suprime la actividad de la PP1.

Consistente con esta hipótesis, la inhibición de estas fosfatasas impide la DLP, mientras que la sobreexpresión de PP1 mejora la DLP. A pesar de que otras proteínas de señalización distintas de las fosfatasas parecen desempeñar un papel en la DLP, la hipótesis de que la PLP implica la activación preferencial de proteínas quinasas, mientras que la DLP implica la activación de las fosfatasas, sigue siendo predominante (Citri y Malenka, 2008).

El mecanismo de expresión de la DLP dependiente del receptor de NMDA es debido a la endocitosis del receptor AMPA de las membranas sinápticas glutamérgicas. Este proceso endocitótico implica primeramente la disociación del receptor AMPA de sus anclajes dentro de las densidades postsinápticas y, posteriormente, el movimiento hacia el borde de la densidad postsináptica donde se invagina gracias a la presencia de proteínas como la clatrina (proteína que recubre la

membranas de estructuras como los endosomas comentados anteriormente) y otras, y es regulada mediante proteínas fosfatasa dependientes de Ca^{2+} . La DLP está acompañada por una mengua en el tamaño de espinas dendríticas, hecho que bien pudiera ser consecuencia de la pérdida de receptores AMPA mediante su desfosforilación, y consecuencia de la acción inhibitoria de la calcineurina sobre la CaMKII comentado anteriormente (Luscherand y Malenka, 2012).

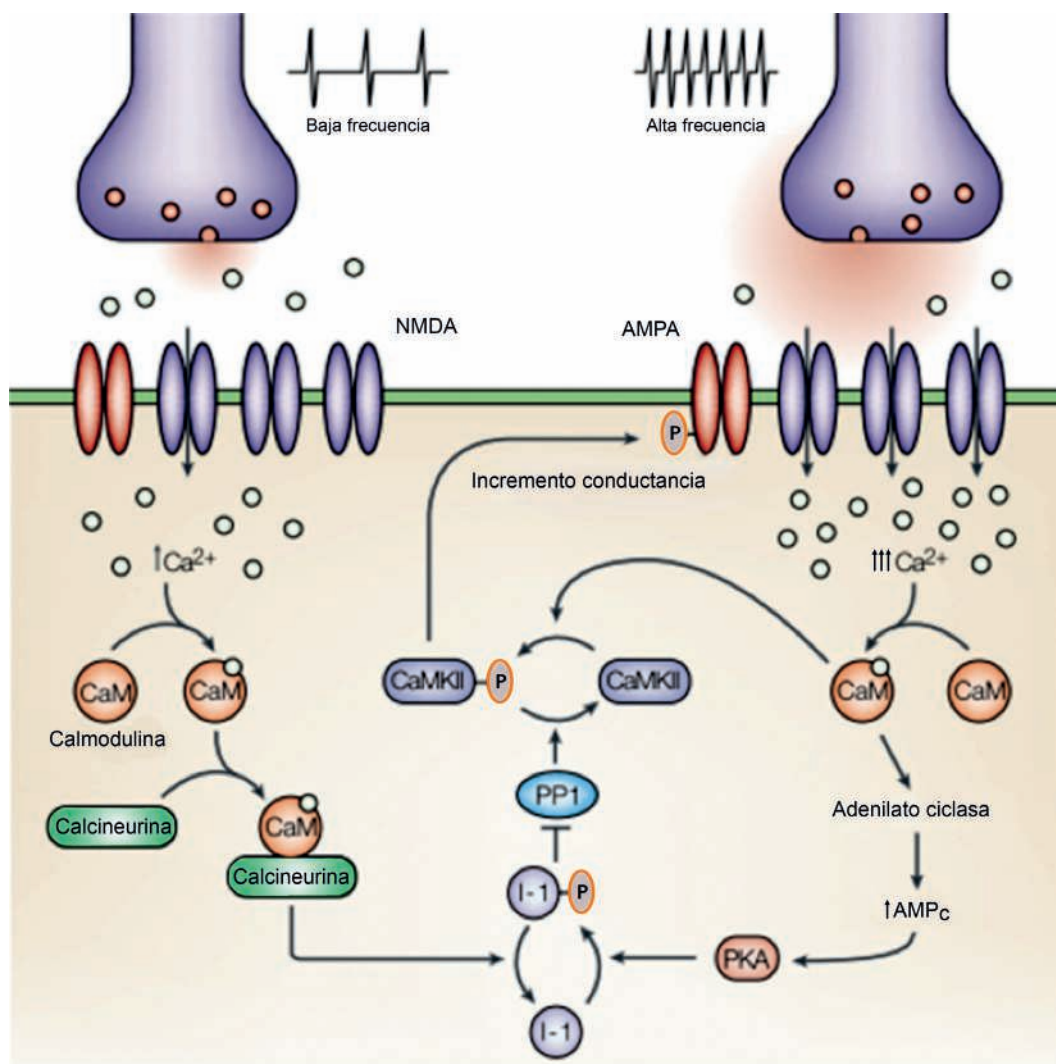


Figura 16. Modelo hipotético relativo al balance kinasa/fosfatasa.

Una concentración de Ca^{2+} basal activa a la calcineurina (proteína fosfatasa) que elimina el grupo fosfato de otra proteína, la denominada proteína inhibidora (I-1), y la desactiva. Este hecho implica que la PP-1 no queda inhibida (desfosforilada) por la I-1, sino que conserva su grupo fosfato con ella, por lo que puede desfosforilar a la CaMKII desactivándola.

Por otra parte, si las concentraciones de Ca^{2+} aumentan, además de inactivarse la calcineurina se activa la PKA dependiente de AMPc, la cual activa a la I-1 (la PKA es una kinasa, de forma que fosforila a la I-1 activándola). Una vez activa, desfosforila a la PP-1, con lo que se corta el bloqueo que ejerce ésta sobre la CaMKII (Lisman, 1989).

1.3.3. Alois Alzheimer y el acúmulo anómalo de la proteína β -amiloide, A β

Probablemente, una de las situaciones donde la pérdida de memoria inmediata se ve afectada de forma más acusada es la demencia cortical de tipo Alzheimer, donde la incapacidad para adquirir nuevos recuerdos es el síntoma inicial y más característico de esta patología. Aunque el diagnóstico de este tipo de demencia requiere de la visualización de las placas amiloides y ovillos neurofibrilares post-mortem, el deterioro cognitivo comienza mucho antes, y existe una tendencia a pensar que los acúmulos de proteína β -amiloide son los responsables de los problemas iniciales de memoria, ya que éstos interfieren con los mecanismos celulares de la PLP y de la DLP.

Según parece, los oligómeros de A β inhiben la PLP e inducen cambios similares a los que desencadena en la DLP. El resultado son sinapsis más débiles que tienen dificultad para la generación de PLP, ya que los oligómeros de A β activan los receptores de glutamato metabotrópicos (mGlu) que conducen a la internalización de los receptores AMPA y a la DLP, lo que contribuye negativamente a la posible inducción de PLP. Además, los oligómeros de A β inducen una sobreactividad de la proteína fosfatasa calcineurina, la cual, como ya sabemos, defosforila e inactiva a la CaMKII. La inhibición de la actividad de la CaMKII en las espinas dendríticas, junto con la internalización de los receptores AMPA, parecen ser los procesos iniciales que desencadenan los problemas mnémicos característicos de la demencia tipo Alzheimer. Se cree que estos cambios son la base del deterioro cognitivo temprano observado en estos individuos (Ly y Song, 2011).

1.4. Memoria implícita y plasticidad

Las pruebas más sólidas que unen el aprendizaje implícito con la plasticidad sináptica en el cerebro de mamíferos vienen proporcionadas por los experimentos de condicionamiento del miedo. Cuando a un animal se le presenta un tono al que le sigue una leve descarga eléctrica en las patas, paradigma de condicionamiento clásico, el animal exhibe una respuesta de miedo que consiste en quedarse paralizado o congelado del inglés «freezing». La memoria de condicionamiento del miedo se puede medir mediante «la respuesta de congelación»/«paralización» tras la posterior exposición al tono en ausencia de descarga eléctrica.

Esta forma de aprendizaje implica a la amígdala, que, como es sabido, recibe la información senso-

rial (auditiva) desde el tálamo y la información procesada de la corteza, y una salida (output) al hipotálamo, el cual regula las respuestas vegetativas apropiadas. Tanto los cambios sinápticos que tienen lugar en la amígdala tras la estimulación repetitiva, como la persistencia del miedo aprendido, requieren de la acción de PKA, MAPK y la activación de CREB. Además, el miedo aprendido requiere del aumento de tráfico de receptores AMPA en las sinapsis de las neuronas de la amígdala. Es importante significar que si un tono predice un período de seguridad en el que un animal está protegido de la descarga eléctrica, encontramos una DLP en las entradas auditivas a la amígdala. Así, el miedo aprendido y el periodo de seguridad implican cambios opuestos en la fuerza sináptica de estas neuronas (Kandel y cols., 2015).

Otra forma de memoria implícita en el cerebro de mamíferos es el condicionamiento del reflejo de parpadeo. Éste se produce por el emparejamiento de un tono con un soplo de aire en el ojo, lo que resulta en un parpadeo en respuesta al tono. Distintos estudios sugieren que previo al aprendizaje, la activación de las neuronas de Purkinje del cerebelo en respuesta al tono conduce a una inhibición de las neuronas del núcleo interpósito (uno de los núcleos profundos del cerebelo), inhibiendo con ello la salida motora. Cuando el condicionamiento tiene lugar, se observa una disminución en la actividad de las células de Purkinje en respuesta al tono, lo que resulta en una desinhibición de las neuronas del núcleo interpósito, dando lugar al parpadeo. Este modelo es consistente con la idea de que la actividad de las células de Purkinje se puede reducir como resultado de la DLP. Específicamente, la DLP es consecuencia de una disminución de la respuesta postsináptica al glutamato liberado por las fibras paralelas. Las neuronas de Purkinje responden en menor grado como resultado de una regulación a la baja del número de receptores AMPA (el condicionamiento implica el emparejamiento de las fibras paralelas y las fibras trepadoras que convergen en las células de Purkinje. Ito, 2001).

Aunque no se va a describir el proceso que tiene lugar para inducir la DLP en las neuronas de Purkinje, sí indicar que éste es consecuencia de la activación de receptores de glutamato metabotrópicos que activan la PKC, a diferencia de lo descrito en la DLP hipocámpal. Estos trabajos proporcionan apoyo a la idea de la facilitación sináptica y la depresión sináptica como mecanismos paralelos para la codificación de la memoria (Kandel y cols., 2015).

RESUMEN INTERMEDIO

Actualmente se reconoce que la memoria es un proceso complejo que puede ser clasificado en memoria declarativa y no declarativa (Milner y cols., 1998). La memoria declarativa hace referencia al recuerdo consciente de hechos y acontecimientos, mientras que la memoria no declarativa hace referencia a aquellas conductas que son susceptibles de mejorar con la práctica. Los cambios celulares que subrayan estas dos formas de memoria difieren considerablemente, pero se piensa que ambos implican cambios en la fuerza de las conexiones neuronales, como lo propuso Cajal (1911) hace más de un siglo. El estudio del caso H.M. (Scoville y Milner, 1957), que fue sometido a una resección parcial bilateral del lóbulo temporal, centró el papel del hipocampo en la memoria declarativa. La idea de que la fuerza sináptica cambia durante el aprendizaje y la memoria fue redefinida por Hebb en 1949, las modificaciones sinápticas tienen lugar como consecuencia de la coincidencia de la actividad sináptica tanto de la neurona presináptica como de la postsináptica. La evidencia experimental de que las sinapsis son susceptibles de ser modificadas, es decir, un aumento de la fuerza de las sinapsis excitatorias hipocámpales que podía persistir durante días, fue realizada por Bliss y Lømo en 1973. La PLP es uno de los modelos celulares más atractivos, a día de hoy, para explicar los procesos celulares que subyacen al aprendizaje y la memoria.

La PLP requiere de la despolarización postsináptica junto con la estimulación de la neurona presináptica y es dependiente de la activación de los receptores NMDA, los cuales proporcionan una explicación de la memoria asociativa, gracias a las propiedades particulares que residen en este receptor. El neurotransmisor implicado es el glutamato, que interactúa sobre los receptores AMPA y NMDA. La cascada de señalización postsináptica iniciada por la activación del receptor NMDA da lugar a cambios postsinápticos, así como a la generación de una señal retrógrada que actúa sobre el terminal presináptico para aumentar la cantidad de glutamato liberado: el óxido nítrico. La entrada de Ca^{2+} a través del receptor NMDA activa la Ca^{2+} /calmodulina quinasa II (CaMKII), que a través de distintos mediadores celulares facilita la polimerización del citoesqueleto, lo que da lugar a un aumento del tamaño de las espinas dendríticas. La Ca^{2+} /calmodulina quinasa II también participa en la rápida acumulación de receptores AMPA en las densidades postsinápticas mediante su interacción con proteínas relacionadas con el citoesqueleto neuronal.

El flujo de Ca^{2+} desencadena la PLP a través de la activación de proteínas quinasas, como la Ca^{2+} /calmodulina quinasa II. Procesos inversos, como la activación de fosfatasa, son responsables de la DLP, la cual depende de una proteína fosfatasa dependiente de Ca^{2+} y calmodulina, la calcineurina. Un equilibrio entre quinasas y fosfatasas controlaría la eficacia sináptica (Lisman, 1989).

2. LA MEMORIA

En un principio es casi exclusivamente de tipo sensorial. Según se van sucediendo los días, se van experimentando ciertos movimientos, que vamos repitiendo una y otra vez, hasta llegar a realizarlos con cierta soltura. Finalmente, tenemos la capacidad casi ilimitada de almacenar información y recuperarla a nuestro antojo.

El aprendizaje es el proceso neurobiológico por el cual adquirimos información, mientras que la memoria es el proceso por el que, una vez adquirida, somos capaces de utilizarla o evocarla. Parece obvio que estos dos procesos están vinculados, ya que no los podemos separar el uno del otro, y menos aún, distinguirlos dentro del circuito neuronal en el que subyacen (o engraman. Ver más adelante). El aprendizaje requiere de un sistema de memoria que permita almacenar la información aprendida; y para evocar eventos, conceptos o conductas debemos haberlos aprendido previamente. Al mismo tiempo, tienen relación estructural y funcio-

nal con el sistema nervioso, ya que es a través de las neuronas como codificamos, consolidamos y recuperamos la información (Bear y cols., 2016).

El cerebro es un sistema de procesamiento y almacenamiento de información con una capacidad probablemente inimaginable. Está cimentado sobre neuronas (junto con las células gliales) que están especializadas estructural y funcionalmente para realizar estas tareas. La estructura altamente ramificada de la neurona, con dendritas y axones, permite no sólo la transmisión de señales electroquímicas a través de los distintos tipos de canales y bombas iónicas con lo que está equipada la membrana plasmática, sino también, con la integración de las múltiples señales (*inputs*) que recibe. El almacenamiento de la información es consecuencia de los cambios que tienen lugar en las neuronas como resultado de la actividad de éstas al registrar una nueva información. Esta propiedad, como se ha comentado previamente, se conoce como plasticidad, y conlleva cambios funcionales y estructurales en respuesta a

estímulos tanto internos como externos. Por lo tanto, gracias a la plasticidad pueden cambiar nuestros pensamientos, comportamientos y sentimientos.

Los recuerdos se forman a partir de los cambios en la transmisión sináptica entre neuronas (plasticidad), que dan lugar a nuevas vías, o vías facilitadas, de transmisión de señales químicas entre los circuitos neurales. Las vías nuevas o facilitadas se llaman engramas (huellas o rastros de memoria), y una vez establecidos, se puede activar para reproducir o evocar los recuerdos (Bear y cols., 2016).

2.1. Taxonomía de la memoria

Los tipos de memoria los podemos clasificar desde un punto de vista temporal, dependiendo del tiempo durante el cual somos capaces de retener la información, o desde un punto de vista cualitativo, es decir, dependiendo del tipo de información que se almacena (Purves y cols., 2008).

La memoria es un proceso complejo y, en consecuencia, se presupone que el sistema neuroanatómico que la sustenta ha de ser igualmente complejo. Tenemos una capacidad probablemente ilimitada para aprender y recordar, desde ítems muy sencillos, hasta los más abstractos, por lo que podríamos pensar que la información es procesada en distintas estructuras neuroanatómicas.

La capacidad para olvidar información es igualmente importante, ya que si no fuéramos capaces de olvidar aquello que es poco relevante, nuestro cerebro se saturaría por la cantidad ingente de estímulos que nos llegan a través de los sistemas sensoriales. Posiblemente el olvido contribuya a mantener nuestra capacidad, probablemente ilimitada, de almacenar información. Por otra parte, la amnesia, o incapacidad para aprender o recuperar información aprendida, es especialmente importante para establecer las características neurológicas de la memoria (Carlson, 2014).

2.1.1. Dependiendo del tiempo durante el cual es eficaz

El proceso mnemónico comienza con el ingreso de información al sistema nervioso a través de los receptores sensoriales. Tras la adquisición (codificación), la información se almacena por algún tiempo, que puede oscilar entre algunos segundos y muchos años, o toda una vida. Atendiendo al tiempo de «retención» de la información, podemos clasificar la memoria en: memo-

ria a corto plazo y memoria a largo plazo⁶ (Atkinson y Shiffrin, 1968). La memoria a corto plazo, a su vez, abarca la memoria sensorial, la memoria a corto plazo propiamente dicha, y la memoria de trabajo.

La memoria sensorial hace referencia a la información que recogemos a través de los receptores sensoriales, es decir, recoge información, por ejemplo, de lo que se ve, memoria icónica, o se escucha, memoria ecoica, etc. En menos de un segundo esta información desaparece o es transferida a la memoria a corto plazo. La capacidad de esta memoria es probablemente ilimitada, y cada modalidad sensorial parece tener su propio registro de memoria. Creo que no es necesario remarcar la facilidad con la que puede ser distorsionada.

La memoria a corto plazo contiene la información que vamos a usar en el momento presente. Su capacidad es limitada⁷; se asume que podemos retener siete elementos o ítems en la memoria a corto plazo, considerándose un elemento una unidad de significado: una letra, una palabra, un dígito. Requiere de una repetición continua para mantener la información durante un corto periodo de tiempo (segundos o pocos minutos). Nos permite llevar a cabo actividades de forma inmediata, v.g.: el recordar el nombre del individuo que nos acaban de presentar, un número de teléfono, etc.

La memoria de trabajo es un tipo de memoria declarativa (recuerdos que son rememorados de forma consciente, ver más adelante) que se incluye dentro de las memorias a corto plazo. La memoria de trabajo se refiere a la capacidad para mantener información reciente (en la «mente») el tiempo suficiente como para llevar a cabo una acción de una forma inmediata y secuencial; dicho de otra forma, es la memoria necesaria para dirigir la conducta hacia la obtención de un objetivo; lógicamente, cuando la información ya no está presente. Mientras que la memoria episódica (memoria de los hechos, en un contexto temporal y espacial. Ver más adelante) es dependiente en gran medida del hipocampo, la memoria de trabajo, mantenimiento de la información durante un breve periodo de tiempo conservando el orden temporal, es dependiente de la corteza prefrontal.

⁶ William James fue el primero en plantear la distinción entre recuerdos a corto plazo y los recuerdos a largo plazo.

⁷ Según Miller, la memoria a corto plazo tiene una capacidad de almacenamiento limitada, que está entre 5 y 9, es decir, 7 más o menos dos, dependiendo de nuestras limitaciones biológicas (Miller, 1956).

La diferencia fundamental con la memoria a corto plazo estriba en que mientras en ésta utilizamos un solo sistema de memoria, la memoria de trabajo implica la activación de múltiples áreas cerebrales en las que se almacena temporalmente la información⁸. El hecho de que nuestra capacidad para repetir una secuencia de números varíe en función de si vemos o escuchamos dicha secuencia, implica que existen distintas áreas de almacenamiento de información temporal en el cerebro.

La memoria de trabajo es de gran importancia, ya que nos permite solucionar problemas, planificar tareas o tomar decisiones. Esta capacidad de retener información es limitada tanto en capacidad como en tiempo, ya que debe ser actualizada constantemente. La diferencia fundamental, como ya se ha indicado, con la memoria a corto plazo es que mientras en ésta utilizamos un sólo sistema de memoria, en la memoria de trabajo se activan las distintas áreas encefálicas en las que se almacena temporalmente la información.

Las primeras ideas relativas al papel de la corteza prefrontal en la memoria de trabajo fueron aportadas por el desgraciado accidente que sufrió Phineas Gage en 1848. Una barrena le atravesó el lóbulo frontal de ambos hemisferios, dañando ambas cortezas prefrontales, lo que le provocó, entre otras alteraciones, déficit de planificación, o incapacidad para planificar cualquier actividad. Un segundo caso, conocido como Joe A., al que le reseccionaron bilateralmente el lóbulo frontal como consecuencia de un tumor, perdió también la capacidad de planificar, así como su capacidad creativa e iniciativa. Las lesiones en el lóbulo frontal abarcan una amplia gama de discapacidades, como la inhibición en las restricciones, pensamientos desordenados, perseveración, o la incapacidad para la planificación de acciones apropiadas.

Los problemas de planificación, que son indicativos de lesiones en el lóbulo prefrontal son puestos de manifiesto mediante una prueba conocida como test de Wisconsin. Se trata de clasificar un mazo de cartas, las cuales tienen un número variable de figuras geométricas (círculos, estrellas, etc.), colores, y números. La tarea consiste en clasificar las cartas en relación a una de las variables: el color, la forma o el número. Inicialmente se le dice al sujeto que clasifique las cartas según un criterio y solo se le indica si es correcto o no. Al cabo de

⁸ Para algunos autores, la memoria a corto plazo es sinónimo de memoria de trabajo.

un tiempo, este criterio cambia, así que cuando el experimentador le dice al sujeto que el criterio que antes era correcto ahora es incorrecto, el sujeto debería entender que ha habido un cambio, y por tanto buscar otra manera de clasificar las cartas. Los pacientes con lesiones prefrontales siguen clasificando los naipes según el principio inicial de clasificación, lo que se conoce como perseverancia o comportamiento perseverante, al tiempo que presentan incapacidad de utilizar información nueva para cambiar su estrategia.

Se han desarrollado distintos modelos teóricos relativos a la memoria de trabajo, entre ellos, cabe destacar el modelo de Baddeley y Hitch (1974), según el cual, la memoria de trabajo es un sistema encargado de almacenar y administrar, de forma transitoria, la información que se encuentra en uso para la realización de un trabajo específico. La función principal consistiría en mantener la información en «suspense» hasta su requerimiento, así como su «manipulación» durante un periodo de tiempo (Carrillo-Mora, 2009).

La memoria de trabajo se puede poner a prueba mediante el paradigma conductual de respuesta demorada, la cual consiste en memorizar durante un tiempo determinado cierta información, que posteriormente vamos a utilizar para responder adecuadamente. Distintos estudios han demostrado que durante el tiempo de demora, en el que se mantiene activa la información, la actividad cerebral recae sobre la corteza prefrontal dorsolateral. Lógicamente otras áreas están involucradas en este proceso, las cuales dependen del tipo de información que vamos a manipular y mantener activas; así, cuando es información de tipo verbal se implican estructuras temporales, parietales y frontales y suelen estar lateralizadas en el hemisferio izquierdo, concretamente el área de Broca (manipulación de la información verbal) y el área de Wernicke (mantenimiento de la información verbal) junto a otras relativas, por ejemplo, al aspecto semántico del lenguaje, etc. Cuando se procesa información visual (procesamiento de la información espacial), en el surco intraparietal (localización espacial) subyace el mantenimiento de la información visual y en el campo ocular frontal (coordinación oculomotora) la manipulación, del hemisferio derecho. (Redolar, 2014; Morron y cols., 2013).

Memoria de trabajo: Mantenimiento y/o manipulación de la información relevante durante breves períodos de tiempo para guiar el comportamiento posterior.

Memoria a largo plazo. La memoria a largo plazo es, obviamente, un tipo de memoria que se mantiene durante un tiempo más prolongado, en este caso la información es retenida durante días, meses, o incluso toda la vida. La transferencia selectiva de memorias a corto plazo o recientes a la memoria a largo plazo tiene lugar mediante un proceso conocido como consolidación de la memoria. La consolidación de la memoria no requiere como sustrato previo de una memoria reciente, ya que puede tener lugar independientemente de ésta.

2.1.2. Dependiendo de la naturaleza de lo que recordamos (Categorica)

Si bien la información ingresa al cerebro desde el medio externo (o interno) a través de las vías sensoriales, el almacenamiento y la recuperación de la información varía en función de si puede expresarse mediante el habla o no, es decir, memoria declarativa y memoria no declarativa. La memoria declarativa, también denominada memoria explícita, es la que puede expresarse mediante el habla y hace referencia a la capacidad consciente de recuperar la información relativa a conceptos (memoria semántica) y eventos de la experiencia personal (episódica). Además, es la memoria que suele verse más habitualmente afectada por la amnesia (ver

más adelante). La memoria no declarativa o implícita es la que no puede expresarse mediante el habla y no está disponible para la consciencia. La memoria procedimental (habilidades motoras), el «priming» (habilidades perceptuales), el aprendizaje asociativo (condicionamiento clásico y operante) y el aprendizaje no asociativo (habituaación y sensibilización) forman parte de la memoria implícita (Kandel y cols., 2013).

Los recuerdos declarativos son captados de forma consciente, no así los no declarativos como los reflejos (condicionamiento clásico) o las asociaciones emocionales. Podemos relatar cómo fue el día que aprendimos a montar en bicicleta (memoria episódica), pero no cómo guardar el equilibrio y pedalear una vez que nos subimos a ella (memoria procedimental). Las memorias declarativas son fáciles de adquirir y de olvidar, mientras que las no declarativas requieren práctica, pero una vez aprendidas, son muy difíciles de olvidar ¿alguien ha olvidado montar en bicicleta?

En cualquiera de los casos, estos tipos de memoria se retienen durante un tiempo variable, desde minutos hasta tiempos ilimitados. En la figura 17 se esquematizan los distintos tipos de memoria basándose en el trabajo de Squire (2004), al tiempo que se indica la estructura anatómica que lo sustenta. Más adelante se describirán con un mayor detalle (Morrón y cols., 2013).

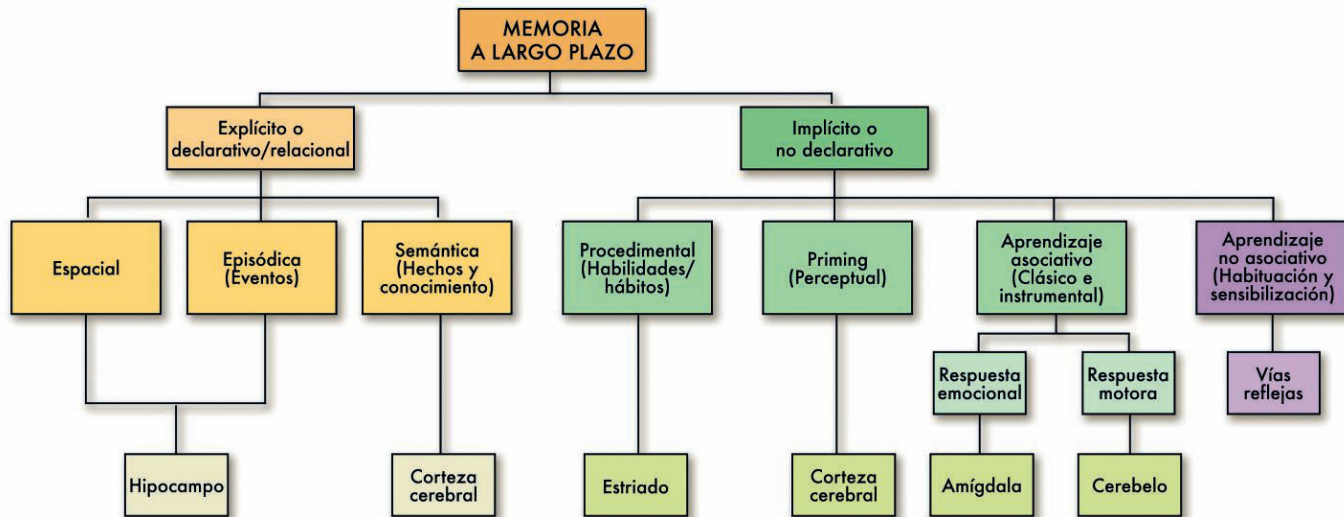


Figura 17. Taxonomía de la memoria a largo plazo. Correspondencia entre los sistemas de memoria y las estructuras neuroanatómicas que sirven de base para su funcionamiento. En este modelo, la memoria a la largo plazo se clasifica atendiendo a si la recuperación de la memoria es de forma consciente, declarativa o explícita; o de forma inconsciente, implícita o no declarativa. La memoria explícita consta de la memoria espacial y episódica dependientes del lóbulo temporal medial, y de la memoria semántica dependiente del córtex cerebral. La memoria implícita por su parte se divide en procedimental, *priming* y condicionamiento clásico e instrumental. Se incluye el aprendizaje no asociativo, habituaación y sensibilización, llevado a cabo a través de vías reflejas (Squire, 2004; Morrón y cols., 2013).

2.1.3. La amnesia

Existen determinadas patologías como la encefalitis, traumatismos, tumores, problemas cardiovasculares o el alcoholismo, que conllevan una pérdida grave de la memoria, o de la capacidad de aprender. A esta incapacidad se la denomina amnesia.

Tras un accidente cerebrovascular o un traumatismo craneoencefálico, podemos encontrar una pérdida de la capacidad para recuperar los recuerdos establecidos previos al traumatismo, lo que se conoce como amnesia retrógrada, o pérdida de la memoria declarativa aprendida antes del momento en que tuvo lugar el suceso. La amnesia retrógrada no suele afectar a toda la memoria declarativa, exceptuando los casos muy graves, sino que se circunscribe a los acontecimientos de meses o años previos a la lesión neurológica, preservándose así los recuerdos más antiguos.

Por otra parte, la amnesia anterógrada se caracteriza por la incapacidad para formar nuevos recuerdos tras el traumatismo. Generalmente, provoca un enlentecimiento del aprendizaje, por lo que los pacientes requieren de un mayor número de repeticiones de la tarea o de los elementos que deben memorizar de lo que es habitual. En las situaciones más severas, el individuo es incapaz de aprender nada nuevo (Carlson, 2014). Clive Wearing es probablemente el caso más extremo de amnesia⁹.

2.2. Localización de la memoria: Karl Lashley y Donald Hebb

Karl Spencer Lashley, mediante la ablación experimental en animales de laboratorio, se propuso descifrar si la memoria residía en áreas corticales concretas. Una vez que un animal de experimentación aprendía una tarea concreta, como por ejemplo, correr en un laberinto para conseguir comida sin cometer errores, eliminaba un área cortical del animal y contrastaba el efecto de dicha ablación cortical sobre el rendimiento del animal en la misma tarea en el laberinto. Los resultados demostraban que según aumentaba el tamaño de la corteza eliminada, los animales cometían mayor número de errores y, por otra parte, la localización de la lesión cortical no guardaba relación con el rendimiento del animal, es decir, era independiente del área cortical eliminada. Lashley concluyó que todas las áreas cortica-

les están involucradas por igual en la formación de memorias. Hoy sabemos que esta afirmación es incorrecta, pero sí acertó en afirmar que los recuerdos se almacenan de forma difusa en toda la corteza (Lashley, 1950; Bear y cols., 2016).

El motivo del fracaso de Lashley es consecuencia del tamaño de las áreas corticales eliminadas, que fueron excesivamente grandes. También estudió el efecto de las lesiones corticales sobre el aprendizaje en este mismo paradigma (laberinto). Los resultados indicaban que según aumentaba el tamaño de la lesión, los animales cometían más errores y requerían de un mayor número de intentos para conseguir la comida.

Donald Hebb, discípulo de Lashley, propuso (Hebb, 1949) que la representación de un objeto en el cerebro consta de todas las neuronas corticales que son estimuladas por dicho objeto, y que dichas células se encuentran interconectadas recíprocamente (conjunto de células, assembleas o agrupación de células según el propio Hebb). La representación del objeto se mantiene en la memoria mientras la actividad sináptica se mantenga (autogenera) entre todas las neuronas que sean estimuladas, lo que se conoce como circuito reverberante (ver unas líneas más abajo). Además, postuló que si esta actividad se mantenía en el tiempo, conllevaría modificaciones estructurales a través de las cuales estas sinapsis se verían reforzadas, es decir, su umbral de disparo disminuye, o las conexiones se volverían más eficientes (plasticidad), de forma que cuando el mismo objeto vuelva a estimular total o parcialmente al conjunto neuronal fortalecido, se volverá a activar dicho circuito, recuperándose así la imagen completa del objeto (Bear y cols., 2016) (figura 18).

Un *engrama* es una red de neuronas que sustenta una *memoria* concreta (huella mnémica). Cuando un estímulo activa un conjunto de neuronas conectadas entre sí por potenciales de acción, se llegan a inducir cambios físicos y químicos duraderos como consecuencia de la propia actividad eléctrica/química de las sinapsis (Barco, 2010). Cada una de estas assembleas neuronales, como decía Hebb, es una memoria. Posteriormente, cuando el estímulo vuelve a aparecer, estas neuronas (engrama) se reactivan para evocar el recuerdo de la memoria específica.

Cada modalidad sensorial es capaz de reunir un grupo de neuronas de forma específica, así, la sensación somática tiene sus engramas en el córtex somatosensorial y cada imagen produce la activación de engramas propios en la corteza visual (Carlson, 2014).

⁹ El Hombre con 7 segundos de memoria.
<https://www.youtube.com/watch?v=8suclojMp0k>

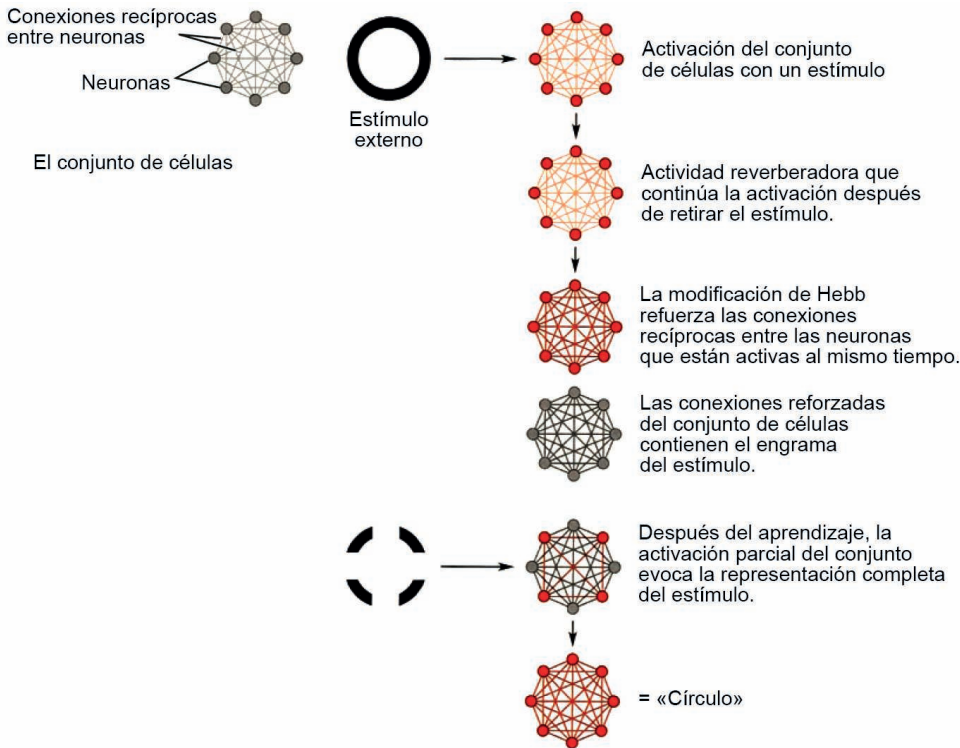


Figura 18. Donald Hebb y la activación de un conjunto de neuronas por un estímulo (Bear y cols., 2007).

2.2.1. Circuito reverberante

Imaginemos que hemos capturado la información del medio ambiente para su almacenamiento a corto o a largo plazo. Si esta información fuera visual, ésta sería almacenada dentro de los propios circuitos visuales, tal como sucedería con la información auditiva, la olfatoria, la táctil, que se almacenaría en los circuitos específicos propios de cada una de estas modalidades sensoriales. Estos circuitos están constituidos por una neurona sensitiva aferente, un grupo de neuronas

que constituyen el circuito reverberante, y un par de neuronas eferentes que conectan al circuito en cuestión con diferentes estructuras dentro del encéfalo, o bien con la médula espinal para ejercer una respuesta motora. La activación del circuito reverberante tiene lugar cuando la neurona aferente genera una nueva estimulación del circuito, prolongando así su actividad. La estimulación puede ocurrir a través de la acción de un axón que hace sinapsis con sus propias dendritas o a través de una interneurona (Cardinali, 2007) (figura 19).

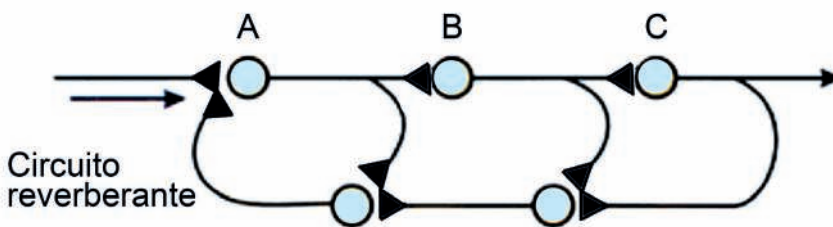


Figura 19. Circuito reverberante. Al pasar por los puntos A, B y C, el impulso nervioso no solo continúa por la vía aferente hacia el encéfalo o la médula, sino que a través de una interneurona, puede retornar hacia la neurona A (Cardinali, 2007).

2.2.2. Estudio del paciente H.M. (Henry Gustav Molaison) y la memoria declarativa

Como consecuencia de sus ataques epilépticos constantes, y a pesar del potente tratamiento farmacológico al que estuvo sujeto, este paciente fue sometido a una lobectomía (extirpación quirúrgica) de aproximadamente 8 centímetros de la corteza temporal bilateral en un intento de tratar la grave epilepsia que padecía desde su infancia (Corkin y cols., 1997). Tras la operación, al menos desaparecieron las convulsiones, pero el paciente presentaba un gran deterioro de memoria: padecía una amnesia retrógrada de unos años antes a la operación, periodo relativamente normal, y una amnesia anterógrada grave, ya que era incapaz de formar nuevos recuerdos.

Un estudio más exhaustivo de H.M., así como de otros pacientes, hicieron evidente que la incapacidad para aprender no era tal. De esa manera, este paciente fue capaz de aprender distintos tipos de tareas implícitas como el reconocimiento de dibujos incompletos («*priming*»), la prueba de dibujo en espejo, la prueba

de dígitos, el condicionamiento clásico, etc. A pesar de haber aprendido a hacer tareas nuevas de tipo implícito, no recordaba el componente declarativo del aprendizaje, es decir, no recordaba haberlas realizado. El lóbulo temporal medial parecía ser la estructura que subyace al aprendizaje y a la memoria explícita (Pinel y Barnes, 2014).

2.2.3. Los lóbulos temporales mediales

Hay un grupo de estructuras que parecen tener gran importancia en la adquisición y consolidación de la memoria declarativa, en concreto, la formación hipocámpica, así como las vías aferentes y eferentes. La formación hipocámpica está constituida por el hipocampo propiamente dicho (regiones CA1- CA4: CA hace referencia a *cornu de Ammonis* o *asta de Ammon*), la circunvolución dentada o giro dentado y el subículo. Estos tres componentes están organizados como bandas que se desplazan rostrocaudalmente dentro del lóbulo temporal y que, en conjunto, forman una especie de cilindro (figura 20) (Martin, 1998) En la figura 21 se representa

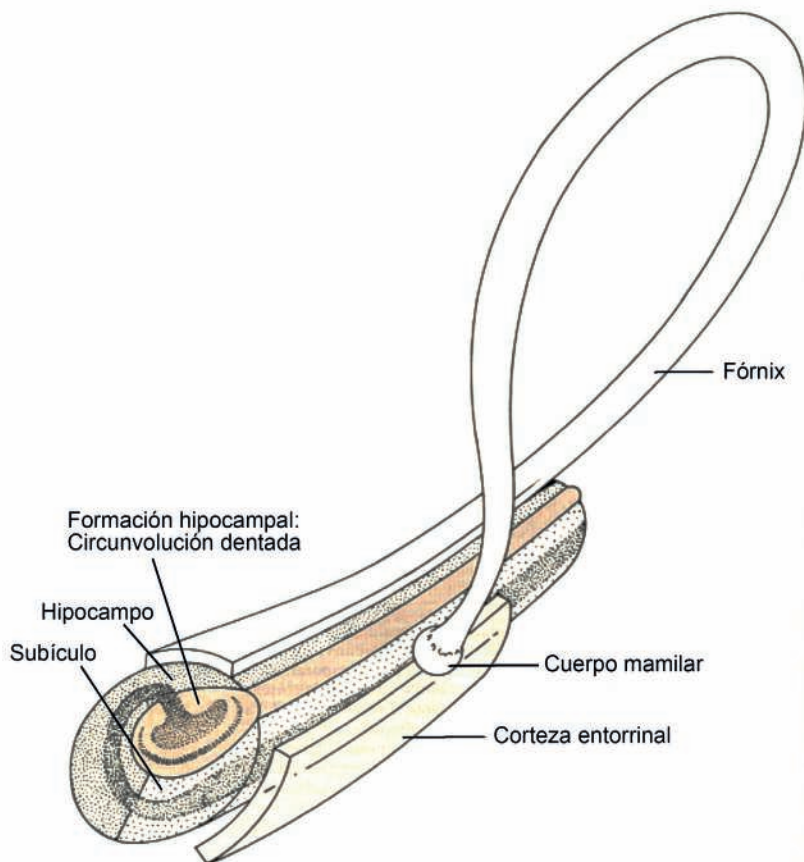


Figura 20. Vista esquemática de la formación hipocámpica junto al fórnix y la corteza entorrinal. (Martin, 1998).

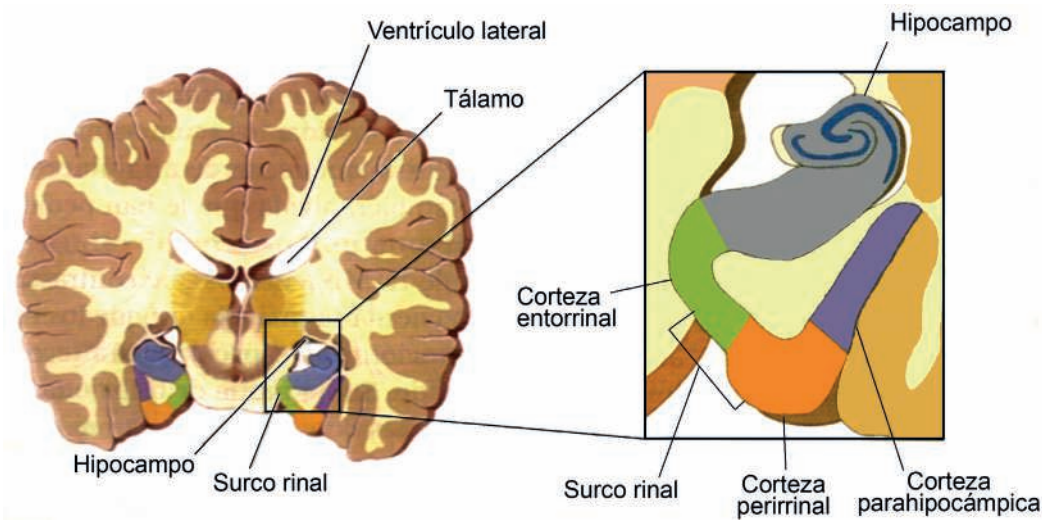


Figura 21. El hipocampo y estructuras anexas. a) Vista coronal del cerebro donde se muestra el hipocampo. b) El hipocampo y la región parahipocámpal: Corteza entorrinal, corteza peririnal (corteza rinal) y la corteza parahipocámpica o postrinal. (Bear y cols., 2007).

al hipocampo junto con las áreas anexas a él, también conocidas como corteza límbica del lóbulo temporal: corteza entorrinal, corteza peririnal (también conocidas estas estructuras como corteza rinal) y la corteza parahipocámpica o postrinal (Bear y cols., 2016).

Una vez que la información es procesada en las áreas de asociación cortical correspondientes, ésta es llevada a través de la corteza parahipocámpica y peririnal a la corteza entorrinal, que a través de la vía perforante alcanza la circunvolución dentada y finalmente el hipocampo. Además, el hipocampo también recibe información de la amígdala relativa a experiencias de tipo emocional (declarativa). La vía eferente parte desde el

subículo y, a través de la corteza entorrinal, envía la información procesada a las áreas desde donde se originó el proceso. También desde el hipocampo se envía la información a través del fórnix a los cuerpos mamilares del hipotálamo, núcleos dorsomediales del tálamo y a la corteza cerebral desde donde partió la información, lugar donde es almacenada (Redolar, 2014; Morron y cols., 2013). (Figura 22).

Hipocampo: Área cerebral del lóbulo temporal medial que está involucrado en la codificación y recuperación de la memoria.

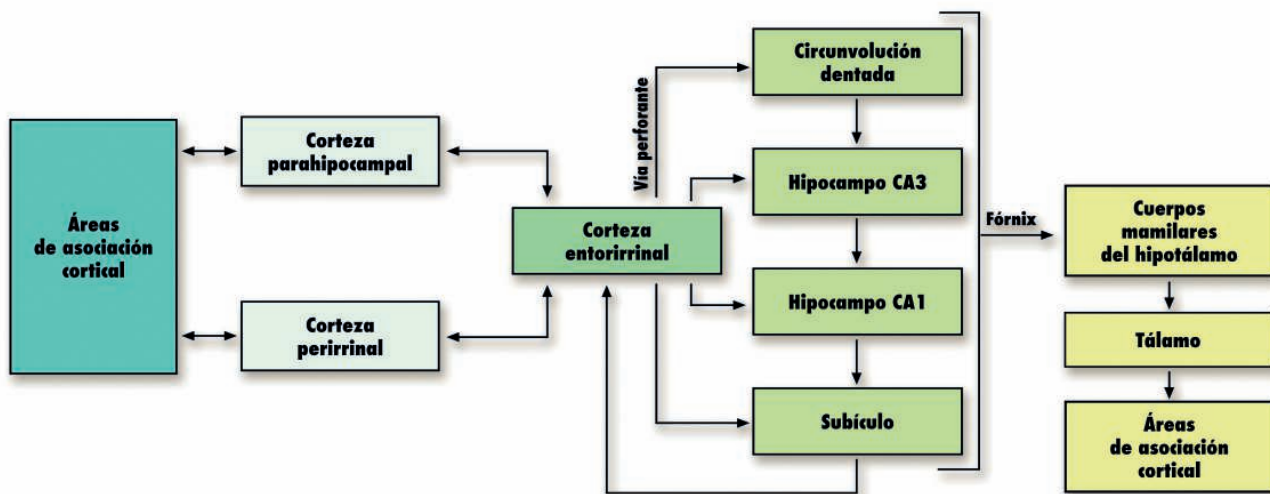


Figura 22. Aferencias y eferencias hipocámpicas (Marrón y cols., 2013; Redolar, 2014).

2.2.4. Casos R.B.; L.M. y W.H.

Durante un proceso isquémico, el paciente R.B. sufrió una lesión bilateral en el hipocampo, en concreto, la pérdida de las neuronas de la región CA1. Aunque tenía dificultad para crear nuevas memorias de tipo declarativo, su amnesia anterógrada no era tan severa como la del paciente H. M. Estructuras anexas al hipocampo como el fórnix, los cuerpos mamilares, etc. no habían sufrido daño alguno. Más recientemente, el análisis neuropatológico de otro paciente, L.M., mostró una lesión que afectó específicamente al hipocampo (áreas CA1 y CA3), al giro dentado y a la corteza entorrinal. L.M. presentaba una amnesia retrógrada extensa que se extendió hasta 15 años. El estudio del paciente W.H. que tenía afectado además al subículo mostró una amnesia retrógrada que se extendía hasta 25 años (Muñoz, 2007; Squire y Zola, 1996).

El estudio conjunto de estos y otros casos parecen indicar que la lesión del hipocampo producen fundamentalmente amnesia anterógrada, preservándose la memoria retrógrada, mientras que las lesiones que afectan a la corteza temporal adyacente (al menos la entorrinal y la perirrinal) o al tálamo dorsomedial y a los cuerpos mamilares producen amnesia retrógrada, conservando la capacidad para adquirir nueva información (Kroll y cols., 1997). Las lesiones que afectan conjuntamente al hipocampo y a la corteza adyacente producen ambos tipos de amnesia (pacientes HM, LM y WH). La extensión temporal de esta amnesia parece que es consecuencia de la extensión de la lesión del lóbulo temporal (Muñoz, 2007; Squire y Zola, 1996).

2.2.5. Papel del diencefalo

El paciente N.A. sufrió un desgraciado accidente con un florete que le atravesó el cerebro (la vía de entrada fue a través de la nariz). Los daños detectados a partir de RMN incluían el tálamo dorsomedial, así como los cuerpos mamilares. Como aún vive, no se ha podido determinar con exactitud el alcance de sus daños cerebrales (¿lóbulo temporal medial?). Igualmente, N.A. presentaba una amnesia retrógrada de unos dos años anteriores al accidente y una amnesia anterógrada relativamente grave; por ejemplo, no podía seguir el argumento de una película por la televisión, ya que tras la emisión de publicidad, olvidaba el hilo argumental de la película (Purves y cols., 2008).

Aunque la amnesia anterógrada de N.A. no es tan grave como la de H.M., sí lo es desde un punto de vista cualitativo, y pone de manifiesto la importancia de estas estructuras interconectadas, de gran relevancia en la consolidación de la memoria. Recuérdense las vías eferentes del hipocampo comentadas anteriormente; desde el hipocampo se envía la información a través del fórnix a los cuerpos mamilares del hipotálamo y núcleos dorsomediales del tálamo (Carlson, 2014).

Los estudios llevados a cabo con pacientes con Síndrome de Korsakoff apoyan, de igual forma, el papel del diencefalo en la memoria. Esta patología, inducida por la falta de vitamina B₁ (la falta de tiamina ocasiona descoordinación muscular, temblores, etc.) debido a un consumo crónico de alcohol, se caracteriza por confusión, fabulación y déficits de memoria. Aunque se observa, principalmente al inicio de la enfermedad, una amnesia anterógrada similar a la descrita en los pacientes N.A. y H.M.; la amnesia retrógrada es mucho más severa, pudiéndose extender hasta la infancia. Aunque los daños cerebrales ocasionados en esta patología son difusos, las autopsias de estos enfermos revelan habitualmente daños en los cuerpos mamilares hipotalámicos y los núcleos dorsomediales del tálamo y, es por estos motivos por lo que algunos autores han denominado a este síndrome como amnesia diencefálica medial. También se han encontrado alteraciones en otras estructuras, como el tronco encefálico, la corteza, el cerebelo, etc. (Pinel y Barnes, 2014).

2.2.6. Corteza cerebral y memoria declarativa

Los recuerdos se forman a partir de la activación de redes neuronales (huellas de memoria) localizadas difusamente en la corteza de asociación cerebral, y surgen tras la estimulación conjunta de éstas por un estímulo, según el principio asociativo de Hebb, por el que las neuronas que van a formar parte de una huella de memoria quedan conectadas entre sí. Además, una neurona puede formar parte de más de una red, así, puede formar parte de distintos recuerdos, lo que posibilita que pasemos de un recuerdo a otro fácilmente.

Posiblemente, el hipocampo reciba información de lo que está sucediendo desde la corteza de asociación sensorial, información relativa, por ejemplo, a la identidad del estímulo, contenido espacial de la información sensorial, etc. Una vez procesada la información, la devuelve a través de las vías eferentes a las áreas donde se están consolidando los distintos aspectos que van

teniendo lugar, de forma que ante una nueva estimulación podamos retrotraer dicha información, es decir, según el tipo de estímulo, el orden en el que aparecen, etc. La tragedia de la amnesia radica en que sin la formación hipocámpica, los recuerdos quedan aislados, de tal manera que no podemos retrotraerlos, no tenemos qué recordar (Rudy y cols., 2005).

Los pacientes con lesión en el lóbulo temporal medial no pueden recordar con exactitud periodos previos a la lesión, por lo que recurren a la fabulación, es decir, a rellenar esos espacios de tiempo con falsos recuerdos, pero sí son capaces de retrotraer recuerdos más antiguos, lo que sugeriría que el lóbulo temporal medial no sería necesario para recuperar acontecimientos declarativos que se mantienen en la memoria a largo plazo. El hecho de que inicialmente la recuperación de la memoria declarativa adquirida recientemente dependa del hipocampo, pero con el tiempo, esta tarea ya no dependa de él, sino de la corteza prefrontal (ver más adelante) casi exclusivamente, implicaría que el hipocampo es imprescindible para la recuperación de memoria declarativa, al menos, durante el proceso de consolidación y almacenamiento posterior en la corteza (Carlson, 2014).

Tanto la actividad de la corteza prefrontal (ventromedial) como la del hipocampo, se evaluó en humanos durante el proceso de recuperación de los recuerdos de distinta antigüedad. En la figura 23 se exponen los resultados de dicho estudio. Viendo estos datos, parece irrefutable que a medida que pasa el tiempo la actividad hipocámpal va declinando, es decir, la recuperación de los recuerdos más antiguos no depende de la actividad del hipocampo. Contrariamente, cuanto más antiguos son los recuerdos, mayor actividad prefrontal se observa. Por tanto, parece que el papel del hipocampo en la recuperación de la información tiene lugar cuando ésta es reciente, pero esta función pasa a la corteza prefrontal conforme los recuerdos se hacen más antiguos (Takashima y cols., 2006).

La terapia electroconvulsiva que se aplica a pacientes con depresión grave nos puede facilitar una idea sobre el tiempo requerido para la consolidación de la memoria. Esta técnica consiste básicamente en aplicar una corriente eléctrica sobre el encéfalo, la cual altera la actividad neuronal llegando a provocar una convulsión. La idea se basa en que la corriente eléctrica sólo impediría la consolidación de aquellos recuerdos no consolidados, de forma que se podría evaluar el tiempo necesario para la consolidación de la memoria concreta. Las huellas de memoria, una vez formadas, con los cambios

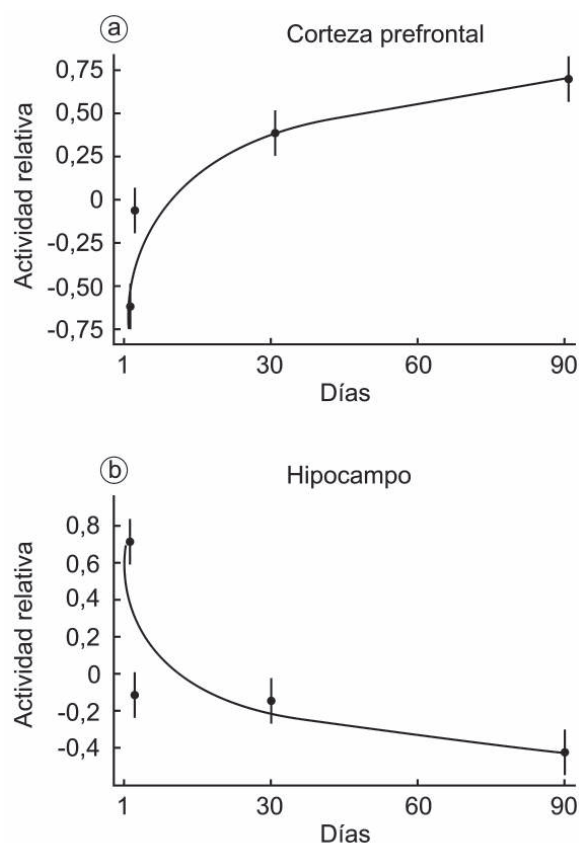


Figura 23. Actividad de la corteza prefrontal (ventromedial) (A) y del hipocampo (B) durante la recuperación de información de distinta antigüedad (Takashima y cols., 2006).

estructurales en las sinapsis que la componen, teóricamente se estabilizan permitiendo así el almacenamiento de la memoria a largo plazo, y no serían susceptibles de ser alteradas por la terapia electroconvulsiva. Los resultados indican que estas huellas de memoria abarcan periodos de tiempo de uno a tres años, poniendo de manifiesto que la consolidación de la memoria puede extenderse durante periodos de tiempo muy largos desde su codificación. En este sentido, habría que tener presente hasta cuándo una red neuronal en formación es susceptible a dicha corriente eléctrica, es decir, si los recuerdos son inicialmente frágiles, pero se vuelven más estables con el tiempo, ¿en qué punto de este continuo son susceptibles de ser eliminados? Por otra parte, no podemos olvidarnos de que este tipo de técnica provoca excitotoxicidad mediada por el glutamato (muerte neuronal como consecuencia de la hiperactividad de los receptores glutamérgicos). Finalmente, indicar que en animales de experimentación se ha demostrado que mediante la terapia electroconvulsiva se pueden borrar

tareas consolidadas, si éstas son retrotraídas justo antes de aplicar la corriente eléctrica (Carlson, 2014; Purves y cols., 2008). Se volverá a este punto más adelante.

2.2.7. Endel Tulving y las memorias episódicas y semánticas

Endel Tulving fue quien clasificó la memoria explícita en episódica y semántica. La memoria episódica hace referencia a acontecimientos pasados relacionados en el tiempo y el espacio (espaciotemporalmente), es decir, responde a qué pasó, cuándo y en el orden en el que sucedieron los acontecimientos; es específica de un lugar y momento concreto. Este tipo de memoria es dependiente del estado emocional del individuo y muy sensible tanto al olvido como a posibles interferencias (Tulving, 1972).

La memoria semántica no está involucrada en información relativa al contexto, sino en cuanto a los hechos en sí mismos o conocimientos en general. Buena parte de esta información relativa a hechos es compartida por

otros hechos, formando parte así del conocimiento general. A diferencia de la memoria episódica en la que su adquisición se produce de una sola vez, la adquisición de la memoria semántica es gradual, por lo que es difícil que recordemos cuándo y dónde adquirimos este tipo de información semántica. Como consecuencia de la gran cantidad de información almacenada de tipo conceptual, somos capaces de generar más conocimientos a través de deducciones o corolarios (Redolar, 2014).

La memoria episódica se puede considerar como un conjunto de memorias perceptivas que, como tales, se almacenen en las áreas de asociación sensorial. Distintos datos parecen indicar que el hipocampo sería la estructura que, de alguna manera, se encarga de «unir» las distintas características de un evento determinado en un lugar y tiempo concreto. Según parece, esta información llega al hipocampo a través de dos vías (Bucci y Robinson, 2014) (figura 24): uno de los circuitos, la vía del «qué», incluye regiones como la corteza entorrinal (lateral) y perirrinal, y proporciona al hipocampo la información sobre un objeto o evento

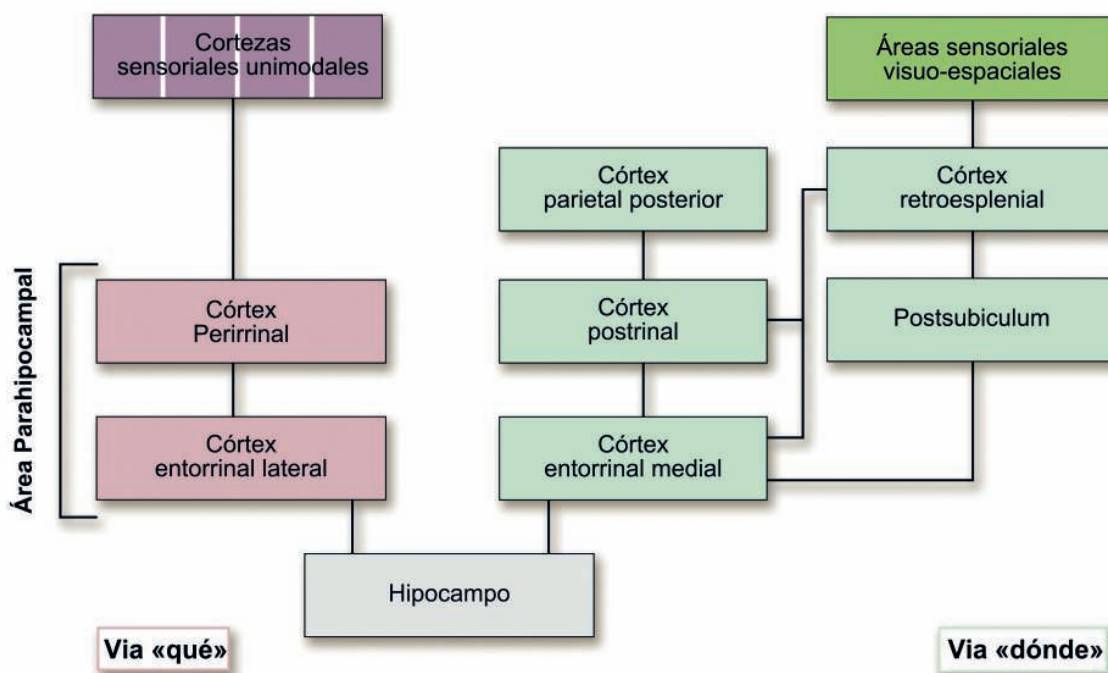


Figura 24. Diagrama del circuito cortico-hipocampal. Actualmente se acepta que el hipocampo es esencial para unir juntos objetos o eventos a lugares y tiempo concretos, una función que depende de la información sensorial procesada que se le proporciona al hipocampo desde circuitos corticales distintos. Una de las vías, el «qué» incluye regiones como la corteza perirrinal y corteza entorrinal lateral que proporciona al hipocampo información relativa de un objeto o evento específico. Una segunda vía se refiere, a menudo, como la vía «dónde» e incluye la corteza retrosplenial, la corteza postrinal y corteza entorrinal medial, que proporciona al hipocampo información sobre el contexto físico y temporal en el que se produce un evento (Bucci y Robinson, 2014).

específico. Un segundo circuito, el conocido como la ruta del «dónde», incluye la corteza retrosplenial (áreas de Brodmann 29 y 30), la corteza post-rinal (homóloga a la corteza parahipocámpica en los primates) y la corteza entorrinal, y proporciona al hipocampo la información sobre el lugar y el contexto temporal en el que tiene lugar un evento. Por ejemplo, el procesamiento de la información sensorial acerca de un objeto específico, tal que una taza de café, se llevaría a cabo por las estructuras de la vía del «qué», mientras que la información con respecto a la disposición de la cocina en la que se encuentra la taza sería procesada por la vía del «dónde» (consultar figura 24). Es importante señalar que estas mismas estructuras se vuelven hipofuncionales en las fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer. Como se ha mencionado anteriormente, el hipocampo permite recuperar información almacenada en distintas áreas de la corteza cerebral durante un periodo tiempo más o menos dilatado, pero no es el almacén final de la memoria. El almacenamiento del conocimiento episódico ocurre en las áreas de asociación unimodales y polimodales de la corteza cerebral que están implicadas inicialmente en el procesamiento de la información (Bucci y Robinson, 2014).

La memoria semántica, a diferencia de la episódica, no está asociada al contexto en el que la información es adquirida, y es almacenada en distintas áreas corticales, incluyendo las áreas lateral y ventral de los lóbulos temporales. Una característica del conocimiento semántico es la manera en la que está organizado. Así, un concepto, como por ejemplo «murciélago», es inicialmente bastante sencillo cuando lo aprendemos, pero poco a poco, vamos añadiendo información relativa a distintos aspectos de este mamífero; tamaños, colores, sonidos, conducta alimentaria, etc. Dada esta estructura asociativa, que colectivamente responde al concepto de murciélago, cualquiera de las características asociadas a este concepto nos sirve como pista para recuperar el resto de las otras características del citado animal. Consecuentemente, no existe un único «punto» desde donde podemos retrotraer el concepto semántico de murciélago adquirido a lo largo de un periodo de tiempo, ya que éste está distribuido difusamente en distintas áreas corticales dedicadas cada una de ellas a una de las características del murciélago: color, formas, etc. Así, cada vez que evocamos el conocimiento sobre un concepto, reconstruimos dicho concepto a partir de distintos fragmentos de información, cada uno de los cuales está guardado en un almacén de

memoria determinado; visual, auditivo, etc. La corteza cerebral sería la que mediaría en la adquisición del conocimiento semántico. Como resultado, el daño en un área cortical concreta puede conducir a la pérdida de la información conceptual específica y, por lo tanto, a la fragmentación del conocimiento (Kandel y cols., 2013). No obstante, estudios llevados a cabo con pacientes con demencia semántica (enfermedad neurodegenerativa que afecta a la corteza anterolateral del lóbulo temporal lateral) parecen indicar que este tipo de memorias son almacenadas en esta estructura. Estos hechos son reproducidos tras la estimulación magnética transcranial del lóbulo temporal (Carlson, 2014).

Una vez que el sistema hipocampal ha intervenido en las etapas iniciales del almacenamiento a largo plazo, transferiría, lentamente, dicha información al sistema de almacenamiento neocortical, lo que permitiría que la nueva información no interfiriera con la ya existente. En la figura 25 (ver en página siguiente) se representa esta idea. Conviene resaltar que el fortalecimiento de las conexiones intercorticales permite que las distintas características que constituyen una nueva experiencia se desunen del hipocampo y se integren en las áreas corticales que inicialmente codificaron las características relativas a esa nueva experiencia (figura 25 A). Una vez que la información se ha independizado del hipocampo, la corteza prefrontal es la que regula la actividad del hipocampo; así, si la nueva información entrante coincide con información ya almacenada, la corteza prefrontal inhibe al hipocampo, no así si no coincide, lo que permite la actuación de éste (figura 25 B). (Frankland y Bontempi, 2005).

2.3. Memoria espacial

Una función importante del hipocampo, junto con la corteza retrosplenial (mencionada anteriormente), es la de la memoria espacial, concretamente, la orientación (navegación). Así, uno de los déficits que presentaba el paciente H.M. era su incapacidad para orientarse, a pesar de que esta actividad no requiere declararse como tal (hablar), basta con ejecutarla. Cambios en el tamaño hipocampal han sido puestos de manifiesto en distintas especies de pájaros y pequeños mamíferos que esconden alimentos. De igual forma, se ha observado que el hipocampo de los taxistas londinenses es mayor en la zona posterior en relación a los sujetos controles (no taxistas), mientras que éstos presentan un mayor tamaño en la parte anterior. Lógicamente, podríamos pensar que esta

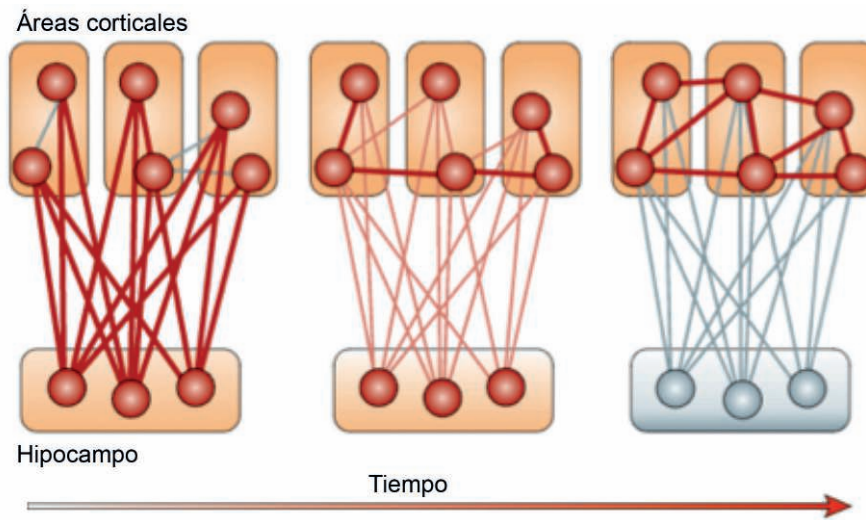


Figura 25 A. Modelo de consolidación de un recuerdo. La codificación de la información perceptual, motora y cognitiva tiene lugar inicialmente en varias áreas sensoriales primarias y de asociación. El hipocampo integra esta información (las distintas características del evento en cuestión) constituyendo lo que se denomina una traza de memoria. La activación continuada de esta red hipocampo-cortical conduce al fortalecimiento progresivo de las conexiones cortico-corticales (por ejemplo, mediante el fortalecimiento de conexiones ya existentes o por la creación de otras nuevas). Este fortalecimiento permite a los nuevos recuerdos que se independizan del hipocampo y se integren gradualmente con recuerdos corticales ya existentes. Una característica de este modelo es que los cambios en la fuerza de las conexiones entre el hipocampo y las diferentes áreas corticales es rápida y transitoria, mientras que los cambios en las conexiones entre las distintas áreas corticales es lenta y de larga duración (Frankland y Bontempi, 2005).

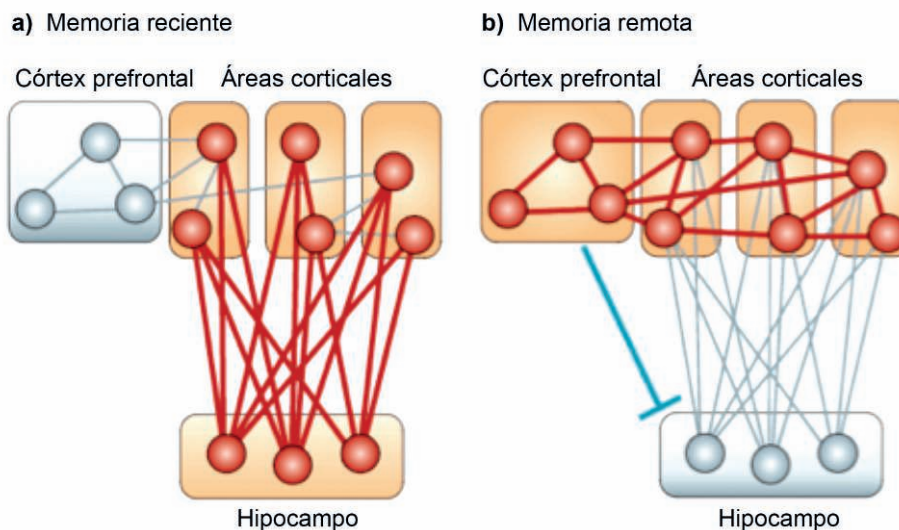


Figura 25 B. Corteza prefrontal y recuerdos remotos. Inicialmente, los recuerdos están codificados en redes hipocampo-corticales, como lo indicado en A. En este punto inicial, el hipocampo es crucial en la integración de los distintos componentes individuales que representan una memoria (a). Sin embargo, según se fortalecen las conexiones cortico-corticales, la memoria se independiza del hipocampo, por lo que el papel integrador es asumido por la corteza prefrontal (b) a través de conexiones recíprocas entre áreas corticales sensoriales, motoras o límbicas. Según este modelo, la corteza prefrontal regula la actividad del hipocampo durante la recuperación de la memoria. Cuando la información entrante coincide con una memoria cortical previamente almacenada, la corteza prefrontal inhibe la actividad del hipocampo, posiblemente para prevenir la redundancia de información. En ausencia de coincidencia, no hay inhibición y el hipocampo participa en la elaboración de la memoria (Frankland y Bontempi, 2005).

diferencia predispondría a estos individuos a esta profesión o similares, sin embargo, se ha comprobado que el incremento en el tamaño correlaciona con los años de experiencia, hecho que fortalece la hipótesis de que el hipocampo es donde se almacena la información espacial del entorno, o que el tamaño de éste o su reorganización para dar cabida a estas representaciones espaciales varía en función de las necesidades de orientación o navegación (Maguire y cols., 2000). Además, parece existir una lateralización funcional a este respecto, y concretamente, a través de experimentos de conducción en ciudades virtuales, la correcta navegación espacial implicaba una mayor actividad del hipocampo posterior derecho (Maguire y cols., 1997). Es importante recalcar que la navegación u orientación dependiente del hipocampo se realiza a través de puntos de referencia (representaciones espaciales), mientras que el aprendizaje tipo estímulo-respuesta (ver más adelante. Laberintos de David Olton y Richard Morris) depende de los ganglios basales, ya que dependiendo de una referencia indicativa concreta, aprendemos a girar hacia la izquierda, la derecha, etc. Se ha hipotetizado que el área anterior del hipocampo estaría involucrada en la codificación de nuevas representaciones espaciales, mientras que el área posterior tendría como función el almacenaje de éstas una vez codificadas. Las especies que almacenan alimentos poseen una memoria espacial notable, ya que dependen de ella para su supervivencia, y los cambios estructurales hipocámpales (plasticidad) se desencadenan por la actividad de esconder y recuperar alimentos (Clayton, 2001).

Estos hallazgos confirman los resultados obtenidos a través de estudios con pacientes con lobectomía temporal unilateral derecha, tras la que desaparece la capacidad de orientarse; los individuos tienen que contar ítems (referencias concretas) para orientarse. Al mismo tiempo, presentan otros déficits como la incapacidad para reconocer escenas o llevar a cabo el dibujo de mapas.

Para determinar el papel del hipocampo en este tipo de memoria, se ha acudido a estudios realizados en animales de experimentación, concretamente con ratas de laboratorio, ideándose tareas en las que se requiere aprendizaje relacional¹⁰ y en las que el hipocampo participa en cierto tipo de situaciones.

¹⁰ Memoria para las relaciones entre los elementos que forman parte de una experiencia, proporcionando así la capacidad de recordar, por ejemplo, nombres y caras, las ubicaciones de varios objetos o personas, el orden en que ocurrieron varios eventos, etc. Ver más adelante.

2.3.1. David Olton y Richard Morris, y sus laberintos

Una de las tareas con este fin fue desarrollada por David Olton, y conocida como laberinto radial de ocho brazos (figura 26 A) (Olton y Samuelson, 1976). La tarea consiste en recorrer los distintos brazos del laberinto con el fin de obtener la comida que se encuentra al final de cada brazo. Aunque los animales lesionados en el hipocampo aprenden a realizar esta tarea, no son tan eficientes como los animales no lesionados, tanto en cuanto recorren un brazo más de una vez, de forma que podríamos concluir que estos animales no son capaces de recordar en qué brazos ya han estado y en cuáles no. Una variante de esta misma tarea consiste en cebar con comida solo alguno de los brazos. Los animales lesionados aprenden rápidamente a no entrar en aquellos brazos que no contienen comida, como los animales sin lesionar, es decir, saben perfectamente qué brazos no tienen nunca comida, pues la información es siempre la misma (aprendizaje de habilidades, estímulo-respuesta). Sin embargo, no discriminan si ya han entrado en un brazo cebado o no, y cuando lo han hecho, parece que no son capaces de retener la información recientemente adquirida relativa a los brazos explorados (Olton, 1979); podríamos deducir que mezclan la información de una prueba con otra. Se ha postulado déficits en la memoria de trabajo, o incapacidad para mantener *online* la información con la que se está trabajando para

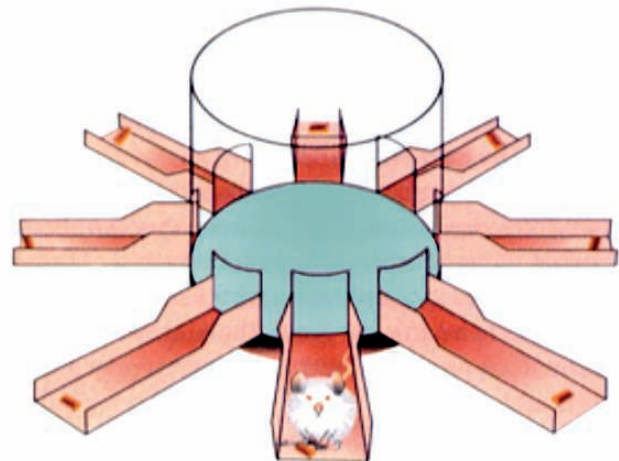


Figura 26 A. Laberinto de brazos radiales de Olton.

Está formado por ocho brazos equidistantes dispuestos radialmente y elevados sobre el nivel del suelo. Al final de cada brazo hay depositada una pieza de comida. Se trata de que el animal no visite más de una vez cada brazo, de forma que el animal optimice la búsqueda de comida (Olton y Samuelson, 1976).

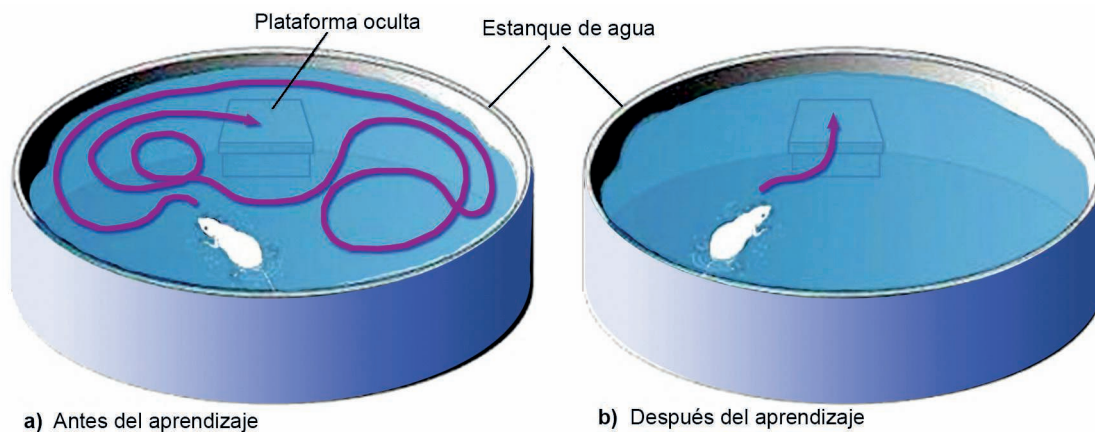


Figura 26 B. Laberinto de agua de Morris. Al igual que otros animales, las ratas intentan evitar el agua, y es en este hecho en lo que se basa este paradigma. En una pequeña piscina de agua opaca hay una plataforma sumergida en la que la rata puede subirse y escapar del contacto con el agua. Esta plataforma está siempre en la misma posición con respecto a las pistas que se encuentran fuera de la piscina, y una vez que la rata encuentra por primera vez la plataforma (la rata necesita asociar las pistas externas con la posición de la plataforma) y después de distintos intentos, el animal aprenden a localizarla, independientemente del punto de partida inicial (Morris, 1984).

realizar satisfactoriamente la prueba, y así explicaríamos por qué las ratas lesionadas evitan entrar en los brazos que nunca contienen comida, pero no recuerdan qué pasillos acaban de recorrer. Para algunos autores, no se puede considerar como déficits en memoria de trabajo, ya que se debe mantener la información demasiado tiempo para hablar de memoria de trabajo. Podríamos interpretar el laberinto radial como un aprendizaje declarativo episódico en el que los episodios, cada ensayo, tienen lugar en la misma localización, y el estímulo contextual que guía la conducta es el tiempo, es la memoria que utilizamos cuando extraviarnos algún objeto y nos permite no acudir a lugares que ya hemos visitado, mantener una conversación, sumar, etc.

Richard Morris (1984) desarrolló una tarea para poner a prueba la memoria espacial mediante la utilización de una pequeña piscina con agua opaca (figura 26 B), de forma que no se puede ver una pequeña plataforma sumergida donde el animal puede descansar o escapar del agua. Los animales sin lesionar aprenden rápidamente a escapar del agua independientemente del punto de partida. El animal aprende a orientarse mediante pistas externas independientes de la piscina; si soltásemos al animal siempre desde el mismo punto de partida, no estudiaríamos aprendizaje espacial, sino aprendizaje estímulo-respuesta, como el que hemos visto en el caso de la navegación virtual cuando aprendemos recorridos a partir de referencias indicativas de giros en una determinada dirección. Los animales con

lesiones hipocampales (y estructuras anexas) son capaces de aprender la tarea siempre que partan de un mismo punto (aprendizaje estímulo-respuesta), pero no si comienzan la prueba desde puntos aleatorios (aprendizaje relacional), ya que no alcanzan la plataforma (pueden llegar a alcanzarla pero de forma esporádica) y nadan de forma errante, es decir, los animales lesionados no pueden aprender a encontrar la plataforma, lo que sugiere que el recuerdo de la localización de la plataforma en relación a los estímulos externos depende de las mismas estructuras necesarias para la formación de memorias declarativas. Finalmente, indicar que el aprendizaje en la piscina de agua opaca es dependiente de los receptores NMDA (ver apartado de plasticidad) (Carlson, 2014).

2.3.2. Tolman, los mapas cognitivos, y las células de lugar de John O'Keefe

Hace más de 60 años, Edward Tolman propuso la idea de que los animales formaban mapas cognitivos relativos a su entorno (espacio ambiental). Estos mapas representaban relaciones entre lugares y eventos, de forma que la exploración reiterada de un ambiente determinado daba lugar a la formación de un mapa cognitivo que permitía a los animales desplazarse de forma flexible por el mismo, ya que les facultaba para tomar atajos o desvíos en relación a las circunstancias ambientales (Tolman, 1948).

La idea de que los animales generan mapas internos del entorno continúa vigente, sin embargo, ahora sabemos que el espacio está representado en distintos sistemas cerebrales, cada uno de los cuales alberga distintos tipos de neuronas. Estos sistemas no se restringen al hipocampo, sino que otras áreas como la corteza entorrinal, el subiculum (el pre y el parasubiculum), córtex frontal y parietal, etc., están también involucrados.

John O'Keefe registraba neuronas en la denominada capa CA1 hipocámpica, junto a Dostrovsky en 1971 (O'Keefe y Dostrovsky, 1971), cuando descubrió el patrón de disparo característico de un tipo de neuronas que llamó, no debería tener muchas alternativas, células de lugar, y a la localización donde la neurona tiene una respuesta máxima, «campo de posición» de la neurona. En otras palabras, estas neuronas (piramidales) disparaban o respondían selectivamente cuando el animal se encontraba en un determinado lugar dentro del «open field», o lo que se conoce en castellano como campo abierto. (Es un área bien iluminada delimitada por paredes donde los animales de experimentación, ratas, son colocados y se evalúa parámetros como la locomoción de éstos o actividades como el «grooming».)

Así, diferentes células de lugar se activaban exclusivamente cuando el animal se encontraba en ubicaciones concretas del campo abierto, y la combinación de las actividades de distintas células de lugar crearían un mapa

neural interno que representaría un entorno concreto, de forma que las actividades de un conjunto de células de lugar representa un ambiente único, en este caso, el del campo abierto, y las células de lugar proporcionan así un sistema de mapas de referencia espacial. El hipocampo podría contener múltiples mapas definidos por la actividad de distintas células de lugar que se activarían en determinados entornos y momentos (figura 27).

Las células de lugar son neuronas piramidales que se activan tanto por la noche como por el día, por lo que un tipo concreto de modalidad sensorial, la visual, no es suficiente para inducir su disparo. Aunque se cree que el mapa cognitivo está impulsado principalmente por señales visuales y por el propio movimiento del animal, otras pistas sensoriales como el olfato, la audición o aspectos somatosensoriales podrían estar igualmente involucradas. Así, en un entorno familiar los animales se basarán en los puntos de referencia ya establecidos, pero en un ambiente nuevo, estos puntos no existen o pueden entrar en conflicto con los puntos de referencia experimentados previamente. Las ratas utilizarán las señales del movimiento propio para regresar a un punto del que partieron, lo que se conoce como navegación a estima o «dead reckoning». Esta información proviene del sistema vestibular, del propioceptivo, de entradas sensoriales o de las órdenes motoras. El animal infiere así la posición desde donde partió. Consecuentemente,

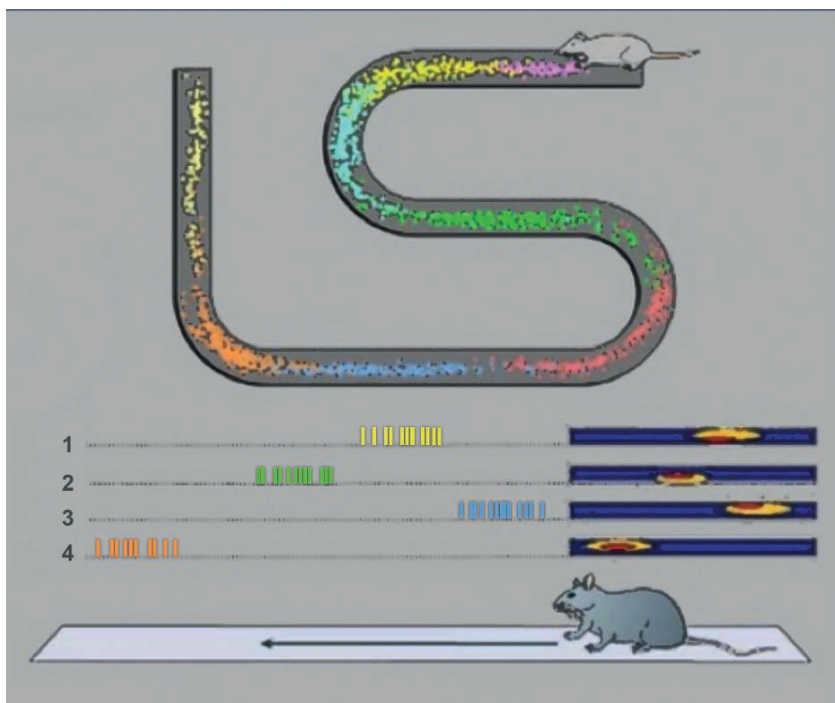


Figura 27. Actividad de células de lugar según el animal recorre un hipotético laberinto.

Células de lugar: Neuronas del hipocampo que exhiben una alta tasa de disparo cuando un animal (o ser humano) se encuentra en un lugar determinado. Se cree que estas células forman la base de los mapas cognitivos que permiten a los animales navegar a través de su entorno.

parece que el patrón de disparo de estas células está determinado por pistas visuales, vestibulares, propioceptivas y de las señales del propio movimiento del animal (Ravassard y cols., 2013).

Además, estas neuronas son capaces de asociar localizaciones concretas con las experiencias que hayan tenido lugar, lo que podría ser útil para la codificación de la memoria episódica en el hipocampo, información de dónde ha estado o hacia dónde se dirige el animal (Wood y cols., 2000). Cuando el animal entra en un ambiente nuevo, no hay campos de posición, pero una vez que ha explorado el nuevo ambiente, se desarrollan campos de posición específicos para ese nuevo ambiente (Wilson y McNaughton, 1993) (figura 28). Un nuevo campo de posición conlleva una inhibición de la actividad gabaérgica, es decir, se inhibe el freno interpuesto por la actividad gabaérgica, lo cual podría facilitar las modificaciones sinápticas necesarias para codificar nueva información espacial. Además, la codificación de nuevos campos de posición no altera los previamente formados. Las células de lugar se configuran en pocos minutos y permanecen estables durante semanas o meses.

2.3.3. El matrimonio Moser: May-Britt y Edward, y las células de rejilla/malla (grid cells)

En el cerebro podemos encontrar otro tipo de neuronas, igualmente selectivas a la posición, en la corteza entorrinal medial, así como en el subículo, y a diferencia de las células de lugar que se activan exclusivamente cuando el animal está en una posición determinada, las células de la corteza entorrinal (sus axones constituyen la vía perforante) presentan un sorprendente patrón de disparo: se activan en múltiples lugares del campo abierto. Si tomamos juntos estos puntos que se han activado por el movimiento del animal, formamos los vértices de un hexágono similar al observado en las colmenas de las abejas. A diferencia de las células de lugar, la actividad de las células de rejilla es independiente del contexto, de puntos de referencia, o de señales específicas, por lo que posiblemente estas «marcas» actuarían como balizas que indicarían al animal dónde se encuentra en relación a éstas, permitiéndole así la navegación espacial. Estos campos, denominados cuadrícula o rejilla, se extienden acordes al sistema de coordenadas cartesiano (Moser y cols., 2008) (figura 29B).

Se ha sugerido que las células en rejilla, junto con otras neuronas de la corteza entorrinal que reconocen la dirección de la cabeza, así como otras que detectan los límites de un recinto o espacio, formarían redes con las células de lugar. Estos circuitos constituirían una especie de sistema de posicionamiento o GPS interno

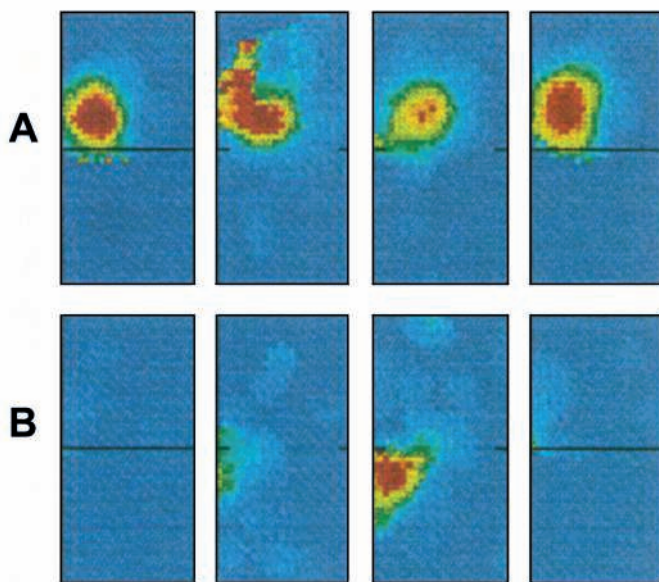


Figura 28. Células del lugar hipocampales.

A) Actividad de una célula del lugar mientras el animal recorre el habitáculo. El electrodo colocado sobre una célula de lugar concreta tiene una respuesta (rojo) máxima cuando el animal se posiciona en ese lugar concreto y no en otras.
 B) Cuando se quita el separador, el animal explora la parte inferior del habitáculo. El electrodo se coloca sobre otra celular de lugar que no responde cuando el animal está explorando la parte superior. Durante un periodo de tiempo, la célula no responde, pero, posteriormente, se configura una nueva célula de lugar que presenta una máxima respuesta (rojo) cuando el animal se sitúa en esa posición (Wilson y McNaughton, 1993).

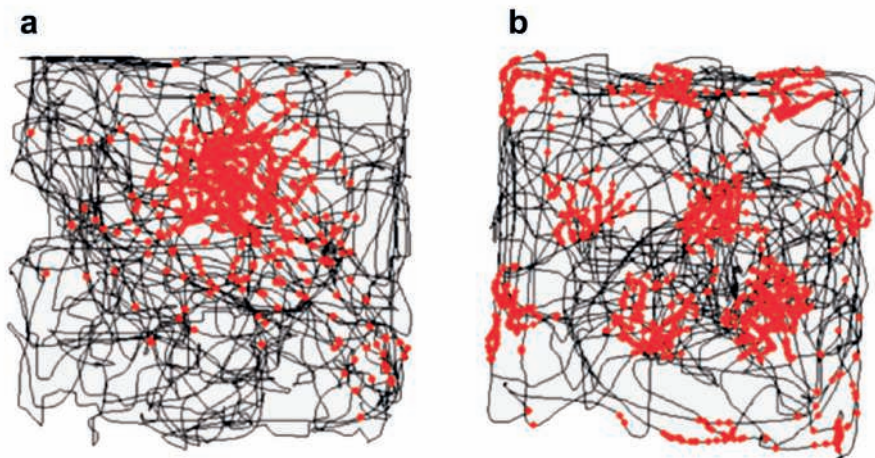


Figura 29. Células de lugar y las células de rejilla. Estas neuronas tienen patrones de actividad distintos. Las líneas negras representan el recorrido de la rata y los puntos rojos, los potenciales de actividad de las células: A) Las células de lugar codifican en parte la ubicación de la rata en un espacio y contexto específico y B) Células de rejilla le permite a la rata estimar distancias y determinar su ubicación en base a información derivada de su movimiento independientemente de la dirección en la que se desplaza. (Moser y cols., 2008).

en el cerebro, lo que permitiría al animal, utilizando claves contextuales concretas, saber dónde está y qué dirección tomar para llegar a su destino (Moser y cols., 2008 y Bush y cols., 2014).

Lástima que no hace mucho tiempo, y firmado por el propio John O'Keefe, ha aparecido un trabajo en el que se cuestiona el papel de las células en rejilla, según el cual, los patrones creados por estas neuronas, que posibilitan la orientación en el espacio, se ven influenciados por la forma del entorno. Es decir, que podrían no ser una medida universal, sino que se alinean con la geometría de los entornos, cambiando las distancias entre las regiones «uniformemente espaciadas» antes mencionadas (Krupic y cols., 2015).

Indicar que el hipocampo tiene un papel crucial en la memoria espacial no sería de extrañar tras lo expuesto. Por una parte, se ha indicado que lesiones en esta estructura perjudican el rendimiento en el laberinto de brazos radiales (ubicación de los brazos ya explorados), o el rendimiento de los animales con lesiones hipocámpales en el laberinto acuático de Morris. Por otra parte, las respuestas de las células de lugar, junto con las células de rejilla de la corteza entorrinal, sugiere que estas neuronas están especializadas en la memoria de localización, consistente con la teoría del mapa cognitivo propuesto por O'Keefe, que afirma que el hipocampo está especializado para crear un mapa espacial del medio ambiente, por lo que parecería que el hipocampo desempeña un papel esencial en la memoria espacial, o al menos en los animales de experimentación: los roedores... No puede uno olvidar los datos proporcionados por el paciente H.M.; probablemente el encéfalo mejor estudiado, que nos indica, sin lugar a dudas, que

el hipocampo es esencial para la consolidación de la memoria de hechos y eventos, así como para la memoria espacial.

Las células del hipocampo parecen formar asociaciones entre los estímulos sensoriales incluso cuando la información no es espacial. La idea se basaría en el hecho de que el hipocampo integraría información de amplio espectro sensorial muy elaborada por los sistemas sensoriales y relevante para el comportamiento (Cohen y Eichenbaum, 1993), de forma, que interconectaría acontecimientos que tienen lugar en un momento y, las enlazaría con experiencias sensoriales asociadas con un evento, es decir, algo parecido a cuando se recuerda una canción, y podemos rememorar los amigos con quienes estábamos cuando la tarareábamos, nuestro aspecto, o el propio bar donde la escuchábamos, sin olvidarnos de la faceta temporal. En otras palabras, el hipocampo procesaría tipos de asociaciones y secuencias de eventos que componen nuestro día a día. No cabe duda que la interconexión debe ser una característica clave de la memoria declarativa (Bear y cols., 2016).

No es difícil imaginar que cada ítem se codifique en un sistema multidimensional de acuerdo a aspectos tales como ubicación, tiempo, etc, de forma que se capturen todas las posibles relaciones entre los ítems codificados. Cuando la memoria se pone a prueba, el ítem, junto con la información con la que se procesó, permite limitar el lugar en donde se debe buscar dicha memoria, al mismo tiempo que también ayuda a recuperar toda la información relativa a ésta. Finalmente, la activación de un ítem posibilita la recuperación de los ítems relacionados con éste, relativos por ejemplo a la ubicación, orden temporal, etc. (Konkel y Cohen, 2009).

2.4. Reconsolidación de la memoria

La capacidad de aprender y almacenar información en forma de recuerdos es crucial para la supervivencia de los organismos. Igualmente importante es la capacidad de modificar o actualizar las memorias para, por ejemplo, reflejar los cambios que tienen lugar en el entorno. La actualización de las memorias ya consolidadas, proceso conocido como reconsolidación, requiere de una reactivación de las huellas de memoria, es decir, la reactivación convierte a la huella de memoria en lábil, lo que permite que ésta se actualice, es decir, incorpore nueva información, lo que conlleva que la huella de memoria se modifique (Besnard y cols., 2012).

La consolidación de la memoria se refiere a un proceso lento que estabiliza la huella de memoria después de que ésta haya sido codificada e implica una cascada de procesos moleculares y celulares que alteran la eficacia sináptica (podríamos indicar que es sinónimo de PLP), así como una interacción relativamente prolongada entre el hipocampo y el córtex cerebral, para memorias dependientes del hipocampo, que llegan a hacerse independientes de éste después de un intervalo de tiempo «generoso», entre semanas y años (figura 23). La teoría de la consolidación de la memoria postula que una vez la memoria se almacena en el cerebro, ésta permanece fija durante la vida útil de esa memoria. Sin embargo, se ha demostrado que tanto las memorias nuevas como las ya consolidadas pueden verse alteradas, proponiéndose así que las memorias, las huellas de memoria, pueden permanecer susceptibles de ser alteradas (lábil) mientras estén activas, es decir, mientras puedan ser evocadas (reactivación) (Besnard y cols., 2012). Así, Misani y cols. (1968) y otros autores demostraron que en animales de experimentación se inducía amnesia retrógrada de una memoria consolidada si se administraba una descarga electroconvulsiva en el momento en el que se evocaba su recuerdo. Más recientemente, Nader y cols., en 2000, pusieron de manifiesto que la administración de un inhibidor de la síntesis de proteínas, como la anisomicina (antibiótico bacteriano que impide el enlace peptídico, y así la síntesis de proteínas), en el núcleo basolateral de la amígdala de rata, justo inmediatamente después de reactivar o evocar la memoria de miedo condicionada, dañaba a esta memoria. Nader y cols. (2000) demostraron que la síntesis de proteínas es activada tras la evocación de un recuerdo, y estas nuevas proteínas estabilizan a la huella mnemónica después de su reac-

tivación, la actualizan y la hacen servible para una recuperación posterior.

Cuando reactivamos una huella de memoria tras su recuerdo, dos procesos opuestos son reclutados para la «labilización» de la huella de memoria: por un lado, un proceso de desestabilización, y por otro, una síntesis de proteínas dependiente de la reactivación. El proceso de desestabilización es consecuencia de una degradación de proteínas después de la reactivación o evocación de la huella de memoria, que incluyen proteínas relacionadas con el andamiaje sináptico de las densidades post-sinápticas excitatorias (proteínas Shank) así como la poliubiquitinación (mecanismo por el que se degradan las proteínas una vez «marcadas» por la ubiquitina) de otras proteínas igualmente relacionadas. Por otra parte, la recuperación de una memoria también desencadena la reconsolidación de ésta una vez evocada, que contrarresta el proceso de desestabilización y preserva la huella de la memoria. La reconsolidación depende de la síntesis proteica, y de hecho, han sido involucradas distintas rutas de señalización celular relacionadas con el control de la expresión génica, tales como la proteína quinasa A, la proteína quinasa C, la MAP quinasa, la CaMKII, o incluso factores de transcripción como CREB o Zif268 (Bonin y De Koninck, 2015).

Consolidación de la memoria: Mecanismos celulares que dan lugar a cambios duraderos en la estructura o función de neuronas que forman parte de una «traza de memoria». En otras palabras, la estabilización de una traza de memoria recién adquirida. Hasta que ésta no es consolidada es susceptible de disrupción.

Reconsolidación de la memoria: Proceso por el cual el hecho de recuperar información desestabiliza las trazas de memoria, previamente formadas, para así permitirles incorporar nueva información o actualizarla, y almacenarla nuevamente.

Por lo tanto, la consolidación y reconsolidación comparten mecanismos moleculares comunes, los mismos que median en la plasticidad, pero son procesos distintos, ya que requieren, aunque con cierto grado de solapamiento, la activación de distintas áreas y circuitos cerebrales.

Tal vez, la naturaleza lábil de una memoria evocada revela que la reactivación de una huella de memoria es un aspecto del proceso de consolidación, es decir, lo que se define actualmente como reconsolidación es una fase del proceso de consolidación. En cualquier caso, la reconsolidación parece ser un mecanismo

encaminado hacia «la puesta al día» de los recuerdos mediante el fortalecimiento de las conexiones sinápticas de las huellas de memoria (Alberini, 2005).

2.5. Memoria no declarativa

Los casos anteriormente traídos a colación de H.M., N.A. y R.B., principalmente, no tenían/tienen dificultad para establecer memorias no declarativas, aunque fueran incapaces de elaborar los recuerdos declarativos pertinentes, lo que implica que el sustrato anatómico que sustenta dicha memoria no es el mismo que para la memoria declarativa: el lóbulo temporal medial y las estructuras diencefálicas relacionadas y las áreas corticales correspondientes. Recuérdese que en el laberinto acuático de Morris podemos evaluar el tipo de memoria no declarativa generada por aprendizaje estímulo-respuesta, que tiene lugar en ausencia de la formación hipocampal, y el tipo de memoria declarativa generada por el aprendizaje espacial, en el que las lesiones del hipocampo dan lugar a una navegación errante por la piscina. No existen dudas de que los ganglios basales, el cerebelo, la corteza prefrontal, la amígdala y distintas áreas de la corteza de asociación son imprescindibles para sustentar los distintos tipos de memoria no declarativa, aunque dependiendo del tipo concreto de memoria no declarativa, se verá implicada una estructura anatómica u otra (Carlson, 2014).

2.5.1. Priming. Memoria perceptiva

La memoria perceptiva supone un incremento de habilidades, en este caso, perceptuales. Implica aprender a reconocer estímulos nuevos y los cambios en los ya procesados y, todos los sistemas sensoriales tienen esta capacidad. Se evoca y se forma automáticamente, sin la participación de la consciencia, mejorando el rendimiento en el reconocimiento de estímulos que previamente han sido expuestos incluso cuando no se recuerda que esto ha sido así, efecto conocido como *priming*. La detección de un estímulo crea una huella o traza mnésica que, cuando es activada por el mismo estímulo, o similar, es recuperada más «ágilmente». Se podría decir que en el cerebro se forman copias de los estímulos que hemos codificado, tanto sensoriales como semánticos. Estudios de neuroimagen han puesto de manifiesto que el área cortical que se activa cuando se presenta un estímulo depende de la corteza de asociación que procesa dicho estímulo: visual, auditiva, etc.

Las pruebas de priming perceptivo suelen consistir en la presentación de un estímulo de una determinada modalidad (visual), y posteriormente, este mismo estímulo se presenta de forma fragmentada, evaluándose la capacidad de los individuos para detectar o conocer posteriormente el estímulo, que suele ser un objeto cotidiano. Un ejemplo es la tarea de Gollins 1960 (figura 30). Otra prueba consiste en completar palabras: los individuos leen una lista de palabras y, posteriormente, deben completar un listado formado por las tres primeras letras de las distintas palabras que han leído. Existe la tendencia de completar las palabras que han sido leídas previamente (Pinel y Barnes, 2014).

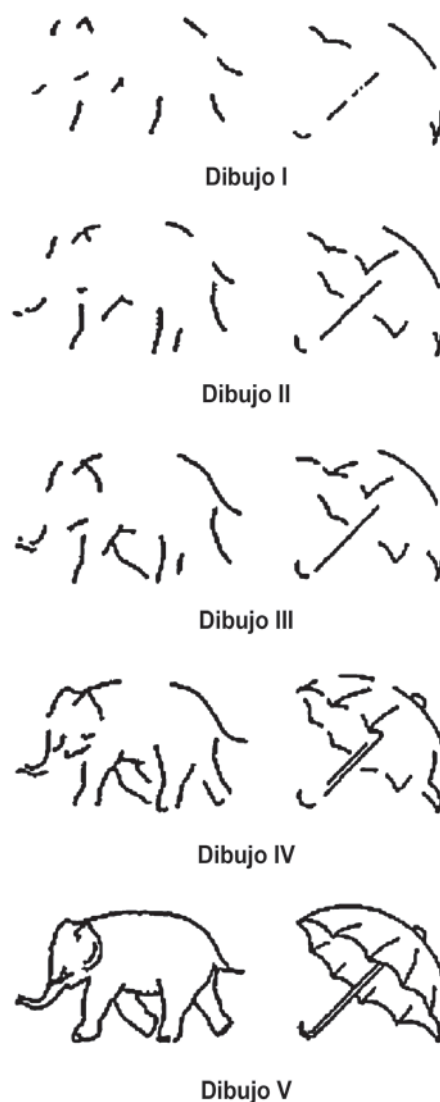


Figura 30. Prueba de «priming» perceptivo de Gollins (Gollins, 1960).

2.5.2. Condicionamiento clásico. Ivan Pavlov

Es una asociación entre dos estímulos: uno, en principio neutro (un sonido por ejemplo) y otro, un estímulo incondicionado (la comida) capaz por sí solo de provocar una respuesta incondicionada (la salivación). Se requiere de una exposición conjunta y repetida en el tiempo de estos dos estímulos para que tenga lugar el condicionamiento (asociación). Tras el condicionamiento, el estímulo neutro (sonido, ahora ya estímulo condicionado) es capaz por sí solo de provocar una respuesta condicionada idéntica, o muy parecida a la respuesta incondicionada (salivación).

El condicionamiento clásico parece depender del cerebelo siempre y cuando el estímulo incondicionado se presente después del estímulo condicionado. Si el estímulo incondicionado se presenta después del condicionado pero no terminan al mismo tiempo, el condicionamiento parece depender tanto del cerebelo como del hipocampo. Este requerimiento hipocampal podría ser debido a que se necesita una huella de memoria del estímulo condicionado, ya que cuando se presenta el estímulo incondicionado, el condicionado ha desaparecido (figura 31. Redolar, 2014). En el capítulo dedicado a las emociones se analizará el condicionamiento del miedo, cuya adquisición y expresión es dependiente de la amígdala.

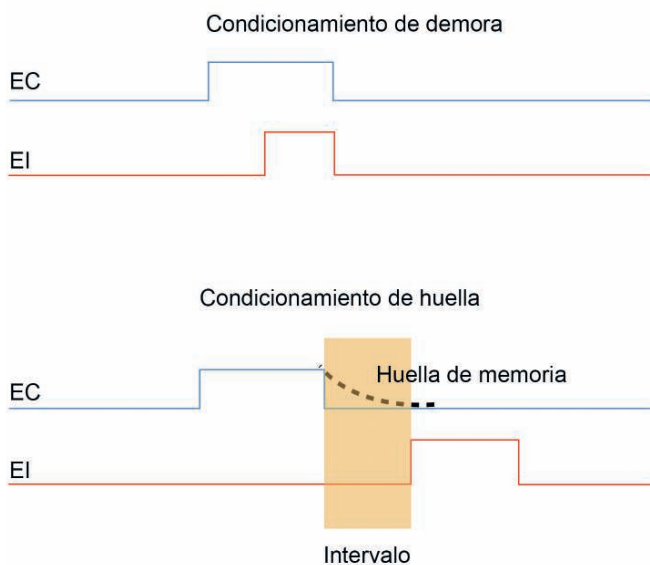


Figura 31. Condicionamiento clásico de demora y de huella dependientes del cerebelo, y del cerebelo e hipocampo respectivamente (Redolar, 2014).

2.5.3. Condicionamiento instrumental u operante. Edward Thorndike y Burrhus Skinner

En este tipo de aprendizaje nos beneficiamos de la experiencia (la respuesta), es decir, las consecuencias de una respuesta dada incrementan o disminuyen las probabilidades de que la volvamos a repetir. En este tipo de aprendizaje, y a diferencia del condicionamiento clásico, la asociación tiene lugar entre la respuesta y sus consecuencias, y no entre dos estímulos, es decir, entre los circuitos neurales que detectan un estímulo y los que posibilitan la respuesta motora. En la emblemática caja de Skinner, donde un animal hambriento debe aprender a accionar una palanca que suministra comida, el reforzador (la comida) toma especial relevancia, ya que ésta hace que el animal hambriento, una vez que presione por primera vez la palanca (de forma casual) y reciba comida, vuelva a presionar la palanca con mayor probabilidad en el futuro para aplacar su hambre. Si tras presionar la palanca no se presentase el reforzador, el animal muy probablemente dejaría de presionar nuevamente la palanca (extinción de la respuesta) (Redolar, 2014). Hay reforzadores, llamados naturales, como la comida, el agua o el sexo, y otros como el tabaco o el dinero, que actúan de forma similar sobre los centros de la recompensa (ver más adelante).

Los circuitos neuronales donde subyace el condicionamiento instrumental (fortalecimiento sináptico) incluyen desde las áreas de asociación sensorial donde tiene lugar el aprendizaje perceptivo, hasta las áreas de asociación motora del lóbulo frontal, las cuales controlan el movimiento voluntario. Hay una vía de comunicación directa entre estas dos áreas corticales (vías transcorticales), y otra a través de los ganglios basales y el tálamo. Además, la corteza prefrontal orienta y dirige la conducta hacia objetivos, en función de las experiencias previas y sus consecuencias, y desarrolla los mecanismos que posibilitan respuestas eficientes sin precisar de nuevas estrategias. Por su parte, los ganglios basales son un importante punto en el control de los movimientos voluntarios. Existe una tercera vía, a través del cerebelo y el tálamo, que parece no estar involucrada en el aprendizaje instrumental, pero sí en el aprendizaje procedimental (Redolar, 2014).

Al igual que ocurre en el caso del condicionamiento clásico, la potenciación a largo plazo o PLP juega un papel esencial en el condicionamiento instrumental.

2.5.4. Aprendizaje procedimental

Es la adquisición de habilidades con una gran participación motora; es la forma en que aprendemos a montar en bicicleta o a conducir un coche. Requiere de una gran retroalimentación (errores) y repetición. El aprendizaje es lento y laborioso inicialmente, como consecuencia de la observación o del seguimiento de reglas, de tal forma que somos incapaces de responder a otros estímulos. Gracias a la práctica, la conducta se va haciendo más fluida, y al final la realizamos sin pensar, e incluso podemos llevar a cabo otras actividades en paralelo.

Cuando iniciamos un aprendizaje procedimental, éste tiene un gran componente explícito, pero va disminuyendo según vamos adquiriendo práctica (automatización). La automatización del aprendizaje conlleva que se liberen los centros corticales, en concreto, desde la corteza prefrontal, que realiza un «seguimiento» constante de lo que se está haciendo, así como de los errores cometidos y su subsanación, hacia los ganglios basales y el cerebelo. Podríamos decir que los ganglios basales «aprenden» lo que tienen que hacer después de varias repeticiones. Es en este punto, una vez liberada la corteza prefrontal, cuando podemos realizar otras actividades al tiempo que realizamos la conducta procedimental (Carlson, 2014).

El cuerpo estriado, constituido por los núcleos caudado y putamen, recibe información sensorial de distintas áreas corticales y de la corteza motora (frontal) relativa a los movimientos que se van a ejecutar o que se están ejecutando según las órdenes de la corteza prefrontal, y es conducida hasta el globo pálido, otro componente de los ganglios basales. La información elaborada en los ganglios basales es transmitida a distintas áreas motoras (corteza premotora y suplementaria), donde los movimientos son planificados, previo paso por los núcleos talámicos. Finalmente, la corteza motora primaria recibe esta información y ejecuta los movimientos voluntarios requeridos (Carlson, 2014) (figura 32).

Las lesiones en el núcleo estriado alteran la memoria procedimental, permaneciendo intacta la memoria declarativa, lo cual ratifica la presencia de dos estructuras anatómicas distintas para cada tipo de memoria. Pacientes con la enfermedad Huntington (grave deterioro del núcleo estriado, entre otros) presentan dificultades para aprender este tipo de tareas motoras. De igual forma, la degeneración de las neuronas productoras de dopamina, en la enfermedad de Parkinson, conlleva

déficits similares como consecuencia de la falta de esta catecolamina, esencial para el control del movimiento, así como para los aprendizajes procedimentales.

Los núcleos basales y el cerebelo son estructuras fundamentales en el aprendizaje procedimental, junto con las vías corticoestriocorticales y corticocerebelo-corticales, pero las funciones parecen ser distintas. Mientras que el cerebelo es donde se observan las modificaciones estructurales o morfológicas propias del aprendizaje (modificaciones sinápticas), por lo que su actividad es más alta durante el proceso de adquisición de las destrezas motoras, los ganglios basales, junto a otras áreas motoras corticales, presentan una actividad constante durante todo el proceso de adquisición y/o recuperación. Su papel estaría dirigido hacia la adaptación motora (Carlson, 2014).

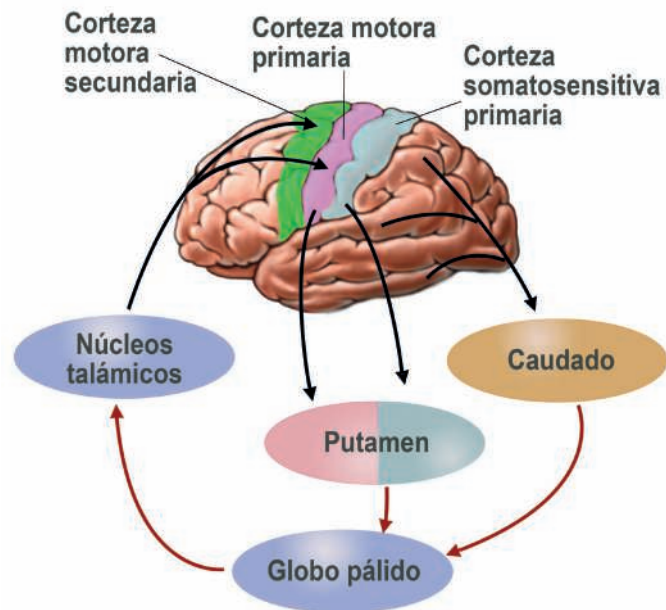


Figura 32. Núcleos basales. Basado en Carlson, 2014.

2.6. El refuerzo

La motivación nos «empuja» (prepara) para adaptarnos al ambiente en constante cambio, así, el tomar decisiones tiene una función adaptativa. La motivación se refiere a comportamientos que nos permiten alcanzar nuestros objetivos, como la elección de una comida, un trabajo (quizás no es el ejemplo más idóneo en estos tiempos), o la elección de una pareja (igual tampoco). Dejando aparte el componente emocional, el porqué

del surgimiento de la motivación es la plausible recompensa que podamos obtener o predecir. La toma de decisiones está matizada por la valoración de la recompensa que dicha acción (la toma de una decisión) nos ofrece. El valor de ésta depende de un posible desequilibrio homeostático del organismo, si nos referimos a hambre, sed, etc.; pero en otras ocasiones es el hedonismo, o la sensación subjetiva de placer que nos genera la obtención de una recompensa. No solo los estímulos de carácter sexual o alimenticio son reforzadores (primarios), también lo son el dinero, un atardecer o resolver un problema. Además, elegimos o preferimos aquellos reforzadores que obtenemos de forma rápida, más que aquellos que recibamos con una cierta demora, de ahí que el grado de adicción que inducen las drogas depende, en gran medida, de la rapidez con la que alcanzan el encéfalo (heroína vs morfina).

2.6.1. Sistema de recompensa cerebral y sistema de placer

El refuerzo y la motivación son de una gran importancia biológica, ya que promueven el bienestar del organismo, así como su supervivencia, aunque en ciertos casos forman parte de los procesos de homeostasis que tienen como objeto corregir los desequilibrios internos. Al mismo tiempo, el refuerzo puede modular el aprendizaje; la asociación entre estímulos dentro de un contexto, o entre conductas y respuestas. Para el organismo es de especial importancia detectar y predecir la presencia de un estímulo reforzante, por ejemplo, en el caso del condicionamiento clásico, el sonido predice la aparición de un soplo de aire lo que permite anticipar su aparición confiriéndole un carácter adaptativo. Consecuentemente, debemos extraer de entre una gran variedad de estímulos aquellos con un alto valor reforzante, además de dirigir la conducta hacia la obtención de ese refuerzo. La corteza orbitofrontal (cuerpo estriado en las fases iniciales) participa en la selección de la conducta dirigida a meta (obtención del reforzador), mientras que en la ejecución conductual para la consecución del refuerzo estaría involucrada la corteza prefrontal (Carlson, 2014).

2.6.2. James Olds y Peter Milner y el placer de la autoadministración de descargas eléctricas en el cerebro

En 1954, James Olds y Peter Milner encontraron de forma fortuita que los animales de experimentación,

o incluso los seres humanos, son capaces de realizar una conducta determinada si como consecuencia de dicha conducta reciben una descarga eléctrica en ciertas áreas del encéfalo. Estos autores colocaron los electrodos de estimulación en la trayectoria de axones dopaminérgicos que se originan en el área tegmental ventral del mesencéfalo y se proyectan al núcleo accumbens telencefálico, y observaron que el animal no dejaba de presionar una palanca para autoadministrarse pulsos eléctricos, incluso, prefería autoadministrarse una descarga eléctrica antes que comer o beber.

Núcleo accumbens: Conjunto de neuronas subcorticales que forman parte de los ganglios basales, y relacionado con el sistema de recompensa cerebral, entre otras muchas.

El hecho de que la administración de antagonistas dopaminérgicos (como el haloperidol) inhiba la autoadministración eléctrica intracraneal, parecía indicar que los animales actuaban para la obtención de un aumento de dopamina en el cerebro. Hoy sabemos que la estimulación del área tegmental ventral produce la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, y que la liberación de dopamina desde el área tegmental ventral tiene lugar ante la presencia de reforzadores naturales como la comida o el agua, drogas, o ante la presencia de un estímulo que anticipa la presencia de un reforzador inmediato. Un aspecto a destacar en relación con la autoestimulación eléctrica intracraneal es que ésta tiene lugar, generalmente, independientemente de la situación homeostática en la que se encuentra el animal (Pinel y Barnes, 2014).

2.6.3. Vías dopaminérgicas

El sistema dopaminérgico mesotelencefálico, mencionado anteriormente, es un sistema de neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde el mesencéfalo al telencefalo (de ahí su nombre) a través de distintas vías (Dichter y cols., 2012). Los somas de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas están agrupadas en dos áreas encefálicas denominadas área tegmental ventral y sustancia negra, de las que parten las siguientes vías (figura 33):

- Vía nigroestriada: proyecta desde la sustancia negra al núcleo estriado.
- Vía mesolímbica: proyecta desde el área tegmental ventral al núcleo accumbens.

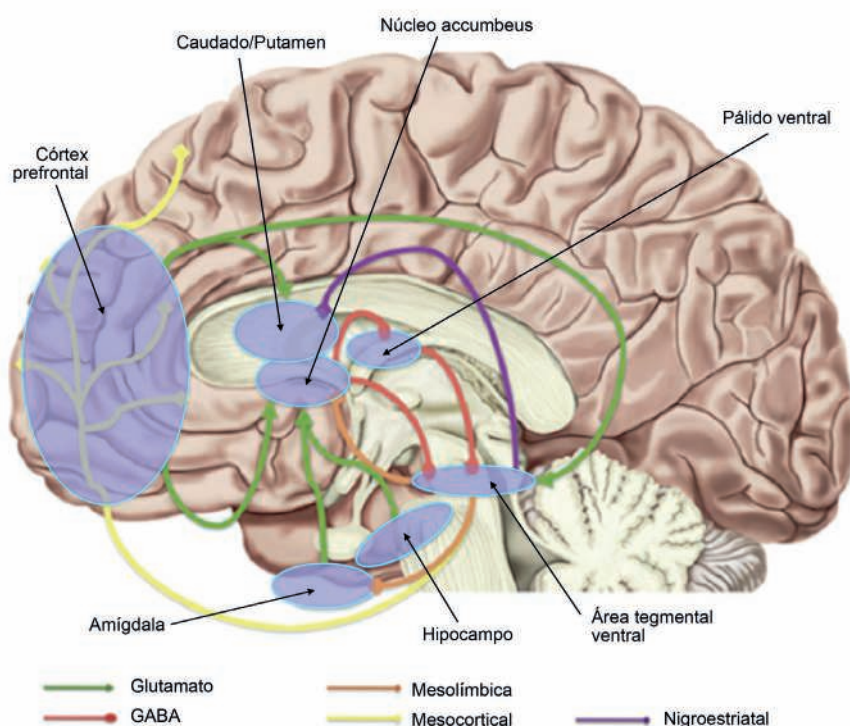


Figura 33. Rutas dopaminérgicas que regulan la liberación de dopamina.

Las neuronas del área tegmental ventral / sustancia negra proyectan al núcleo accumbens (vía mesolímbica, de color anaranjado), a la corteza prefrontal (vía mesocortical; amarillo) y al putamen/caudado (vía nigroestriatal; púrpura). Las fibras glutamaérgicas excitatorias (verde) se proyectan desde la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo, al núcleo accumbens. La tasa de disparo de las neuronas del ATV está regulado por la acción que ejerce sobre éste el pálido ventral. Al mismo tiempo el NAC envía proyecciones gabaérgicas (rojo) al pálido ventral que suprimen la inhibición del pallidum ventral sobre el ATV, facilitando de este modo el disparo fásico de las neuronas dopaminérgicas del ATV (Dichter y cols., 2012).

- Vía mesocortical: proyecta desde el área tegmental ventral a la corteza frontal.
- Vía dopaminérgica, la tuberoinfundibular, que proyecta a la hipófisis desde el hipotálamo (núcleo arqueado) e inhibe la secreción tónica de prolactina, no relevante en relación al refuerzo.

La vía mesolímbica parece que es la que juega un papel más importante, y ha sido tradicionalmente considerada como el substrato anatómico central de los comportamientos relacionados con la motivación, la recompensa y la conducta hedónica.

2.6.4. El núcleo accumbens

Como se ha comentado anteriormente, el mapeo de las áreas cerebrales involucradas en el refuerzo comenzaron con el descubrimiento de que los animales de experimentación estaban dispuestos a dejar incluso de comer con tal de obtener una descarga eléctrica en las vías dopaminérgicas mesolímbicas. Investigaciones posteriores mostraron que la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, vías que proyectan desde el área tegmental ventral hasta el núcleo accumbens, estaban igualmente involucradas en conductas como la

ingesta de alimentos, reforzadores primarios, o secundarios, como el dinero.

El núcleo accumbens parece ser una estructura clave, tanto en los circuitos cerebrales responsables de la motivación, como aquellos involucrados en el refuerzo. La mayoría de las neuronas del núcleo accumbens (~ 90%) son neuronas espinosas gabaérgicas, que reciben entradas glutamaérgicas desde distintas áreas corticales, y sus proyecciones regulan la ejecución motora de distintos comportamientos. Al mismo tiempo, está implicado en numerosos trastornos neurológicos y psiquiátricos, como la depresión, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno bipolar, la ansiedad, la enfermedad de Parkinson, Alzheimer y Huntington, o en la adicción.

Tres son las áreas principales que proporcionan afecciones excitatorias glutamaérgicas al núcleo accumbens: el hipocampo, la amígdala (basolateral) y distintas subregiones de la corteza prefrontal (medial y lateral) (figura 34). Cada una de estas regiones procesa distintos tipos de información que sustentan los distintos tipos de comportamientos a través de las interacciones con el núcleo accumbens. Así, el hipocampo es esencial para la navegación espacial, el procesamiento de las relaciones entre los diferentes estímulos, o el

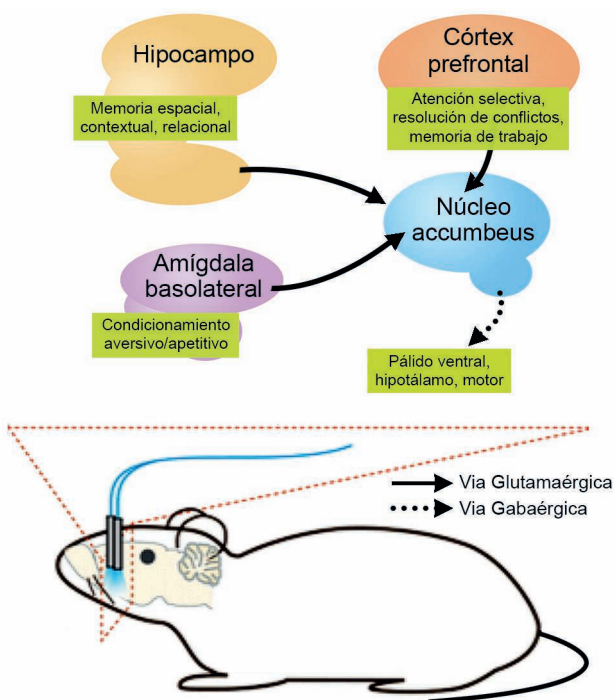


Figura 34. Resumen de las vías corticales y límbicas que interactúan con el núcleo accumbens. (Floresco, 2015).

reconocimiento de lo novedoso. Por su parte, la amígdala juega un papel clave en la formación de asociaciones entre estímulos que predicen consecuencias apetitivas o aversivas. Las interacciones entre la corteza prefrontal y el núcleo accumbens parecen ser importantes para guiar el comportamiento en una gran variedad de situaciones, incluyendo las que exigen atención,

la vinculación de comportamientos a través de contextos, la evaluación de los costes y beneficios asociados con diferentes acciones, o la discrepancia entre los resultados esperados y los reales, etc. (Stan y cols., 2015).

La información corticolímbica, como ya se ha comentado, converge en el núcleo accumbens y, en un alto porcentaje, en la misma neurona espinosa (convergencia), es decir, la gran mayoría de las neuronas espinosas poseen campos dendríticos con entradas hipocámpicas, amigdalinas y corticales, pero no existe solapamiento. En este sentido, es importante destacar que las aferencias hipocámpicas y amigdalinas se sitúan en los tallos proximales dendríticos de estas neuronas espinosas del núcleo accumbens, mientras que las procedentes de la corteza prefrontal se distribuyen en los extremos más distales dendríticos. Esta distribución no es azarosa, ya que la información procedente de las estructuras límbicas puede bloquear la información desde la corteza prefrontal, pero no al revés (O'Donnell y cols., 1999; Sesack y Grace, 2010).

La principal proyección del núcleo accumbens es al pálido ventral, el cual proporciona una entrada inhibitoria a los núcleos medio dorsales talámicos, que a su vez envían proyecciones a áreas corticales prefrontales, proporcionando así el principal punto de control sobre esta área cortical (O'Donnell y cols., 1999), y cierra así el bucle cortico-estriado-pálido-tálamo-cortical (figura 35).

El núcleo accumbens es considerado como un «interface» límbico-motor donde la información acerca de los refuerzos es traducida a una respuesta conductual apropiada cuyo objetivo es obtener el refuerzo. El papel principal de la dopamina es modular la sensibilidad de

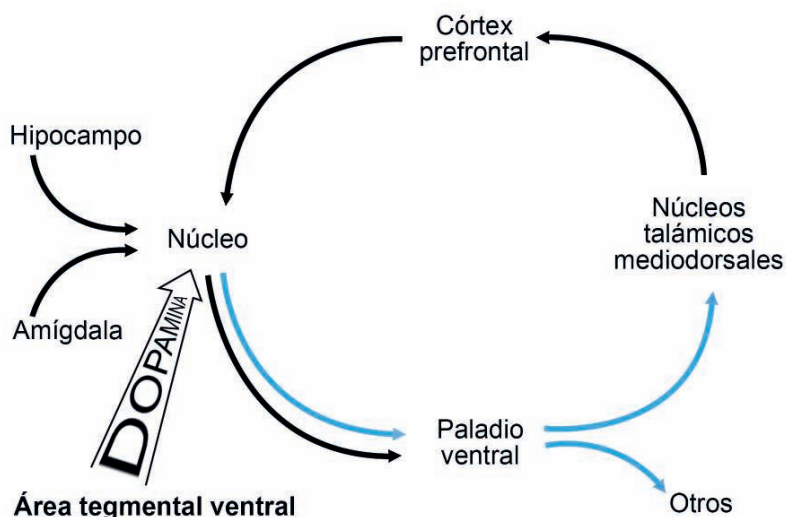


Figura 35. Bucle núcleo accumbens, pálido ventral, y corteza prefrontal. El núcleo accumbens proyecta a la corteza prefrontal vía pálido ventral, el cual inhibe a los núcleos talámicos dorsomedial. Líneas negras inhibitorias gabaérgicas y, líneas azules excitadoras glutamaérgicas, salvo la proyección desde el núcleo accumbens al pálido ventral; sustancia P. (O'Donnell y cols., 1999).

las neuronas del núcleo accumbens a las distintas entradas excitatorias previamente ya comentadas, es decir, a las proyecciones glutamérgicas prefrontales y límbicas. El efecto de la dopamina en el núcleo accumbens está determinada por el tipo de receptor dopaminérgico. A pesar de que se desconoce la relación entre la liberación de dopamina y el «disparo» de las neuronas espinosas, parece ser que dependen del tipo de receptor dopaminérgico. En concreto, existen dos tipos o clases de receptores dopaminérgicos: los denominados tipo D₁, metabotrópico, que incrementa la actividad adenilato ciclasa y por consiguiente aumenta el AMPc, y que engloba a los tipos de receptor D1 y D5; y el tipo D₂, metabotrópico igualmente, pero que inhibe la actividad adenilato ciclasa. Está constituido por los tipos de receptor dopaminérgico D2, D3 y D4 (figura 36) (Dichter y cols., 2012).

Por su parte, las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral codifican la discrepancia entre la recompensa esperada y la recompensa real (error de predicción de recompensa (Schultz y cols., 1997). Com-

patible con este hecho, estas neuronas presentan una actividad fásica (ráfagas) tras recompensas inesperadas o por las señales que las predicen, mientras son inhibidas por la omisión de la recompensa, e incluso, por estímulos aversivos. En general, y al igual que para muchos otros autores, la liberación de dopamina en el núcleo accumbens parece presentar dos estadios distintos: tónico o basal y fásico o en ráfaga, dependiendo del tipo de estímulo que reciba o estimule (active) al área tegmental ventral. Además, entre el 35 y 45% de las neuronas del área tegmental ventral son gabaérgicas, y podrían contribuir potencialmente a la inhibición de las neuronas espinosas del núcleo accumbens en respuesta a estímulos aversivos, o contrarrestar a las neuronas dopaminérgicas cuando se «encuentran a la espera» de la recompensa. En este sentido, muchas de las sustancias que denominamos drogas, inhiben estas neuronas gabaérgicas, lo que aumenta la liberación de dopamina (llamado desinhibición), un mecanismo potencial para reforzar los efectos de estas sustancias. (O'Donnell y cols., 1999).

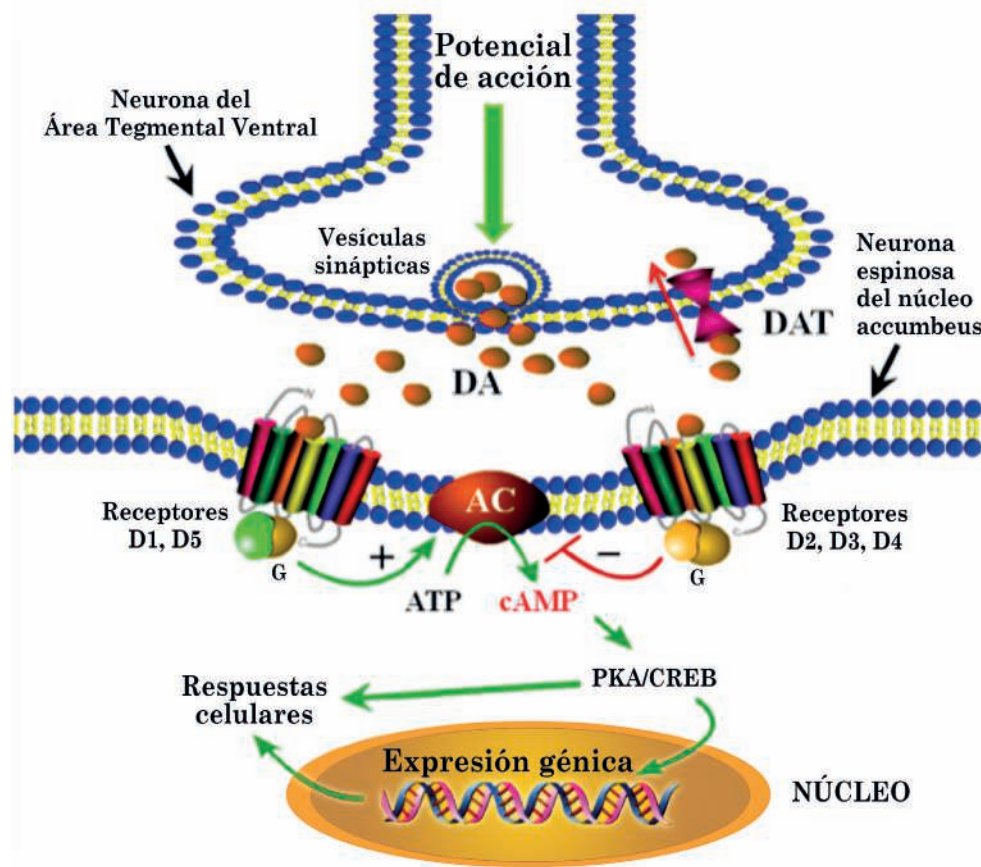


Figura 36. Sinapsis entre una neurona del área tegmental ventral y una neurona espinosa del núcleo accumbens. La liberación de dopamina en el NAc estimula a neuronas que contienen receptores de clase D1 (D1 o D5) lo que conlleva la activación de la proteína G que resulta en la activación de la adenilato ciclasa y síntesis de AMPc. La estimulación de neuronas espinosas que expresan receptores D2, D3 o D4 (o D2) activan igualmente proteínas G que inhiben a la adenilato ciclasa. El nivel de AMPc intracelular controla la activación de la proteína quinasa A que a su vez regula la expresión génica a través del factor de transcripción dependiente de AMPc o CREB entre otros. La catecolmetiltransferasa (COMT) metaboliza a la dopamina en el espacio sináptico. DAT es el transportador de dopamina (Dichter y cols., 2012).

La capacidad de la dopamina para alterar la actividad de las neuronas espinosas en el núcleo accumbens, que expresan los receptores del tipo D_1 y D_2 , depende de las distintas afinidades de estos receptores por esta catecolamina. En concreto, el receptor D_1 tiene baja afinidad, lo que hace que se active con concentraciones de dopamina del orden de μM , mientras que el receptor D_2 tiene una alta afinidad, activándose ante concentraciones de dopamina mucho más bajas, del orden de nM (diferencia de tres órdenes de magnitud); por lo tanto, durante la fase fásica serán estimulados los receptores D_1 , mientras que durante la fase tónica (inhibición, al menos parcial, del área tegmental ventral) la dopamina activará exclusivamente a los receptores D_2 (Hikida y cols., 2016). De hecho, la inducción artificial de una supresión tónica de dopamina en el núcleo accumbens promueve un comportamiento aversivo, un efecto mediado a través de receptores D_2 (Danjo y cols., 2014).

Trabajos previos podrían sustentar estos resultados (O'Donnell y cols., 1999). Así, las neuronas espinosas se moverían entre dos estadios electrofisiológicos denominados «alto» y «bajo». En el estadio «bajo» las neuronas están relativamente hiperpolarizadas (-85mV , potencial de membrana en reposo, figura 37), consecuentemente, no son capaces de generar potenciales de acción. Ahora bien, como consecuencia de una activación glutamatergica, las neuronas se despolarizan pasando del estadio «bajo» al estadio «alto», momento en el cual el potencial de membrana de estas neuronas (-60mV) se sitúa cerca del punto de generación de un potencial de acción. Si en estas condiciones recibieran una estimulación desde la corteza prefrontal, se generarían potenciales de acción. La estimulación de la corteza prefrontal no es capaz de generar por sí sola el cambio desde el estadio «bajo» al «alto» (posiblemente por la disposición de las sinapsis en la región distal de las dendritas distales comentado anteriormente), por lo que es necesario una estimulación previa desde el hipocampo o la amígdala.

Cuando las neuronas espinosas se encuentran en estadio «bajo», el receptor de NMDA se encuentra bloqueado por el Mg^{2+} , por lo que no existe interacción D_1 -NMDA, es decir, la información procedente de la corteza prefrontal (NMDA) no es capaz de inducir excitación en las neuronas espinosas (tipo D_1), y solo se observa la acción de los receptores D_2 , que es inhibitoria. Cuando se pasa al estadio «alto», la despolarización hace que el Mg^{2+} salte del canal del receptor de

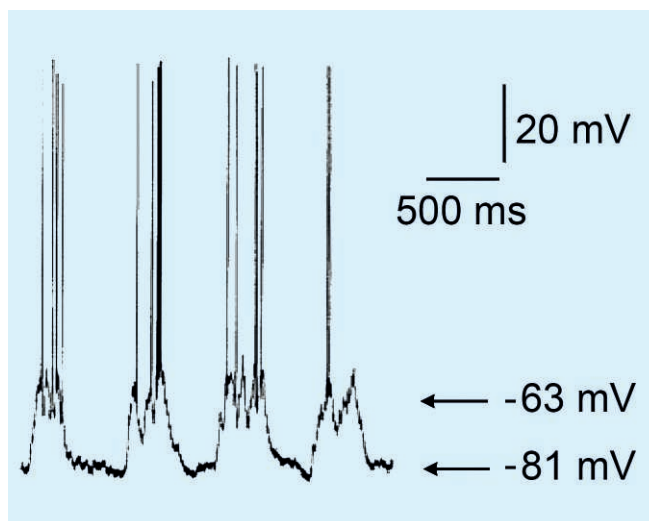


Figura 37. La mayoría de las neuronas del núcleo accumbens exhiben dos estadios neurofisiológicos distintos denominados; «alto» (-63mV) o «bajo» (-81mV), en relación a su potencial de membrana en reposo. El potencial de acción se genera a partir del estadio «alto» (O'Donnell y cols., 1999).

NMDA y permite la entrada de Ca^{2+} al interior de la célula, y al mismo tiempo, la dopamina activa al receptor D_1 , induciendo una mayor respuesta del receptor de NMDA, y contribuyendo así a mantener el estado «alto», generando potenciales de acción. (Levine y cols. 1996). Es importante destacar, tras lo expuesto, que la activación de los receptores de la clase D_1 como consecuencia de una activación fásica dopaminérgica facilita selectivamente las entradas límbicas al núcleo accumbens, mientras que las oscilaciones tónicas a través de los receptores de la clase D_2 , las entradas corticales.

Muchos de los sistemas de recompensa del cerebro convergen en el núcleo accumbens, y éste es capaz de seleccionar los circuitos necesarios para llevar a cabo los comportamientos motivados. El *Shell* del núcleo accumbens¹¹ recibe aferencias de tres estructuras involucradas en la evaluación ambiental. Por una parte el hipocampo y el subiculum ventral que proporcionan información contextual y espacial, la amígdala basolateral que provee información afectivo-emocional y, finalmente, la corteza prefrontal, región integradora, incluyendo la programación premotora o procesos

¹¹ En el núcleo accumbens podemos distinguir dos áreas funcionalmente distintas denominadas *core* (o núcleo central) y *shell* (o cubierta externa que rodea al *core*). Mientras que el *shell* parece estar involucrado preferentemente en procesos motivacionales, el *core* tiene un claro carácter motor.

atencionales y la evaluación cognitiva. El equilibrio de estas aferencias está bajo el control modulador de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Las condiciones que dan lugar a recompensas promueven la liberación de dopamina de forma fásica, y sirve para mantener el comportamiento en curso, al potenciar selectivamente la estimulación hipocampal. Los comportamientos que no cumplen con las expectativas de refuerzo disminuyen la liberación de dopamina, favoreciendo la atenuación prefrontal e impulsando nuevas estrategias conductuales. El sistema de recompensa límbico está diseñado para optimizar los planes de acción que maximicen las recompensas. Los cambios resultantes en la transmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens parecen ser los responsables de inducir un fortalecimiento en las sinapsis de estas neuronas. (Fernández-Espejo, 2000; Sesack y Grace, 2010; Hikida y cols., 2016).

2.7. En busca del rastro molecular del engrama

La memoria episódica, memoria de las experiencias, se cimienta a partir de distintos elementos como objetos, eventos, espacio y tiempo. Estas asociaciones están codificadas por cambios bioquímicos, así como por modificaciones estructurales en la conectividad de las neuronas que se han descrito anteriormente. Una de las cuestiones que se ha planteado la neurociencia es conocer en dónde se localizan estas memorias o engramas.

La conceptualización biológica de una memoria como engrama fue utilizada pioneramente por el zoólogo alemán Richard Semon en 1921. La teoría del engrama de Semon la podríamos reescribir como: cuando un conjunto de estímulos de una determinada experiencia o episodio activan una población de neuronas se induce una serie de modificaciones físicas y/o químicos en estas neuronas (células del engrama) así como en sus conexiones, de forma que cada una de estas neuronas contribuye con el almacenamiento de la información. Posteriormente, cuando una parte de los estímulos originales aparecen nuevamente, estas células se reactivan para evocar el recuerdo de esa memoria (figura 18). Desgraciadamente, Semon creía en la herencia de los caracteres adquiridos. Quizás esta afirmación ya no se puede considerar como cierta, ya que no hace mucho, se ha observado herencia transgeneracional de conductas adquiridas a través de mecanismos epigenéticos (Dias y Ressler, 2014). Ver más adelante.

Engrama: Huella o cambios producidos en las neuronas que representan un recuerdo.

Ya se ha comentado que Karl Lashley (1950) fue pionero en la búsqueda sistemática del engrama en el cerebro de roedores mediante lesiones de diferentes tamaños en diferentes áreas de la corteza cerebral, con el objetivo de tratar de encontrar el engrama responsable de una tarea de laberinto. Sin embargo, Lashley encontró que la memoria se deterioraba en la gran mayoría de los animales lesionados, y la gravedad de los deterioros era proporcional a los tamaños de las lesiones practicadas. Sobre la base de estos hallazgos, Lashley llegó a la conclusión de que los engramas de la memoria se extienden por toda la corteza cerebral sin una localización obvia.

La primera evidencia donde se sugiere que los engramas de la memoria episódica se localizan en el lóbulo temporal medial es a partir de los trabajos de Penfield y Rasmussen en 1950, al estimular eléctricamente el lóbulo temporal en pacientes con epilepsia. Posteriormente, el estudio del caso H.M. (Scoville y Milner, 1957) comentado igualmente en páginas anteriores, confirmó la importancia, concretamente del hipocampo (lóbulo temporal medial), en la formación de la memoria episódica. Por otra parte, la naturaleza del engrama lo aportó Donald Hebb (1949), la cual, podríamos resumir en: *«las células que desaparecen juntas, permanecerán conectadas»*.

Desde entonces, un gran número de estudios en seres humanos así como en primates no humanos y roedores han establecido que el hipocampo es crucial para la formación del tipo de recuerdos que incluyen el término «qué-dónde-cuándo», es decir, lo que se ha descrito como memoria episódica.

Un paso siguiente es identificar qué células se activan durante la formación de la memoria, es decir, algunas neuronas se activaran frente a estímulos sensoriales, otras a estímulos cognitivos, y otras, permanecerán inactivas. Para identificar qué células se activan durante la formación de memorias podemos analizar la síntesis de proteínas que tiene lugar en estas neuronas. El aprendizaje requiere de la transcripción y traducción de proteínas durante el *«training»* o entrenamiento, ya que de alguna forma se debe alterar la bioquímica y la morfología celular, la densidad de receptores, y en general, la excitabilidad/conectividad neuronal responsable de dicho aprendizaje. De entre los transcritos que han sido

identificados, y mejor estudiados, se encuentran los genes de expresión inmediata temprana, que se pueden transcribir en minutos gracias a factores de transcripción presentes en las neuronas (Ramírez y cols., 2014).

Los genes de expresión inmediata temprana o IEGs, de sus siglas en inglés, son genes que se activan de forma transitoria y rápida como respuesta a infinidad de estímulos celulares. En general, son considerados como la primera respuesta a un estímulo dado. El término temprano hace referencia a que son expresados en respuesta a un estímulo celular reciente, mientras que son inmediatos al no requerir de una síntesis de proteínas previa. Se han caracterizado más de cuarenta, y algunos de éstos son homólogos a oncogenes retrovirales (c-Fos, c-Myc y c-Jun), mientras que otros, son señales reguladoras de la diferenciación o el crecimiento celular; Zif-268, c-fos y Arc son los implicados principalmente en los procesos mnémicos. Así, la delección de alguno de éstos, o la utilización de oligonucleótidos antisentido, complementarios de estos transcritos, conllevan grandes deterioros en la consolidación de la memoria, como se ha demostrado mediante modelos animales de aversión gustativa o condicionamiento de miedo al contexto (Plath y cols., 2006).

El estudio de genes de expresión temprana Arc o c-fos ha demostrado que el patrón de expresión celular de estos genes varía según el contexto al que exponemos a un animal, al mismo tiempo, que no varía dicha expresión cuando lo re-exponemos a un ambiente ya conocido, lo que parecería indicar que el engrama es altamente específico, pero lo suficientemente lábil sinápticamente como para permitir la flexibilidad necesaria para las actualizaciones de la misma (memoria). Se ha propuesto que las células que expresan c-fos tras un entrenamiento prueba son partícipes en la codificación de la memoria de esa experiencia concreta, por lo que estas células formarían parte de un componente del engrama que sustenta ese recuerdo.

Para demostrar la existencia de engramas de memoria a nivel celular requerimos de un sistema capaz de etiquetar y activar selectivamente las neuronas que forman parte del engrama e inducir los cambios conductuales propios como consecuencia del aprendizaje.

2.7.1. La optogenética de Karl Deisseroth en Stanford

La optogénica es una técnica neurobiológica en la que la utilización de un haz de luz a una determinada longitud de onda permite controlar, en tiempo real, la

actividad de determinadas neuronas que hemos modificado genéticamente por la inserción de genes codificantes de proteínas sensibles a la estimulación por el haz de luz de longitud de onda determinada.

Las base de la optogenética se encuentran en el estudio del alga *Chlamydomonas reinhardtii* concretamente de una proteína canal llamada canalrodopsina (es un tipo de opsina, la parte proteica de la rodopsina), que permite el paso de iones Na^+ hacia el interior de la célula cuando es estimulada/iluminada con luz azul, lo que conlleva la despolarización de la neurona que la expresa. También se ha encontrado otra proteína, la halorodopsina, que desencadena afluencia de iones Cl^- en respuesta a la luz amarilla y por lo tanto hiperpolariza la neurona reduciendo las probabilidades de que genere potenciales de acción (Natasha y cols., 2013).

En 2005 el grupo liderado por Deisseroth en la Universidad de Stanford fue capaz de expresar el gen de la proteína-canal en neuronas en cultivo y activarlas posteriormente mediante luz azul. Estos autores infectaron las neuronas con vectores víricos modificados que contenían el cDNA, o DNA complementario (DNA de doble cadena sintetizado a partir de un ARNm, o un micro ARN, mediante la reacción catalizada por una transcriptasa inversa) de la proteína fotorreceptora, de forma, que éstos se incorporan al material genético de las neuronas y pueden llegar a expresar dicho canal iónico (Boyden y cols., 2005).

El paso siguiente es poder distinguir de entre las neuronas, cuáles se activan durante la formación de una memoria específica, es decir, poder expresar estas proteínas canal en aquellas neuronas que forman parte de un engrama, y evocar dicha memoria a través del simple hecho de encender una luz. Expresar el fotorreceptor es relativamente fácil gracias a los sistemas virales modificados, el problema radica, en cómo hacer para que se exprese esta proteína exclusivamente en las neuronas que son activadas en un momento concreto y que van a formar parte de una memoria. La solución fue desarrollar un ratón transgénico, en concreto el TetTag (Reijmers y cols., 2007), el cual se caracteriza por presentar el promotor de c-fos (como se ha indicado antes, este gen se expresa rápidamente en neuronas que son activadas) acoplado a un gen trasactivador tTA. De forma sencilla: cuando la neurona es activada (potenciales de acción) por una situación o lo que fuere, el promotor c-fos se activa, y además de transcribir la proteína c-fos, se transcribe la proteína transactivadora tTa. La proteína transactivadora se une al promotor del

gen de la proteína canal (TRE, de sus siglas en inglés *tetracycline-responsive element*), y así, estimula la transcripción de este gen fotorreceptor. Es decir, aunque muchas neuronas integren en su ADN el gen de la proteína canal, solo van a transcribir este gen las neuronas que se activen en un momento determinado gracias a la transcripción de la proteína transactivadora regulada por el promotor c-fos.

Si durante el condicionamiento del medio al contexto, inyectamos en el giro dentado de estos ratones TetTag el virus modificado con la secuencia del fotorreceptor y el promotor TRE en el momento en el que induzcamos el condicionamiento, una serie de neuronas del giro dentado se activarán y expresarán la proteína transactivadora, y esta activará la síntesis de la proteína canal. Posteriormente, una vez aprendida la tarea, si activamos estas proteínas canal con luz azul, el animal evocará lo aprendido, por ejemplo, la conducta de paralización o «freezing». Esta fue la primera prueba de la existencia de una memoria o engrama (Tonegawa y cols., 2015 a).

Al mismo tiempo, y con la utilización de estas mismas técnicas, Tonegawa ha demostrado que durante la formación de una nueva memoria se «reclutan» un conjunto de neuronas, las cuales están distribuidas en distintas áreas cerebrales, estableciéndose un patrón de conectividad específico durante el proceso de codificación y retención de esa memoria, e independiente de la síntesis de proteínas. La interrupción del proceso de consolidación mediante intervenciones como la utilización de inhibidores de la síntesis de proteínas deteriora la estabilización y/o potenciación de las nuevas conexiones sinápticas. Así, la conectividad sináptica proporciona un sustrato para la memoria, mientras que el fortalecimiento de las sinapsis se requiere para la recuperación de la misma (Tonegawa y cols., 2015a y b).

La expansión de la optogenética ha posibilitado descifrar el papel de distintas estructuras encefálicas responsables de procesos vitales como el hambre (Yapici y cols., 2016), el sueño (Adamantidis y cols., 2007, Scammell y cols., 2017) o la conducta sexual (Lee y cols., 2014).

RESUMEN INTERMEDIO

Los dos tipos de amnesia desde un punto de vista cronológico se distinguen por afectar a la capacidad de recordar hechos pasados, o bien, por imposibilitar la capacidad para aprender nueva información. El estudio de pacientes con este tipo de patologías ha proporcionado información relevante para conocer dónde se guardan los distintos tipos de recuerdos, y de entre todos los pacientes, H.M., ha sido un hito en el estudio de la memoria. El proyecto de toda una vida de Lashley concluyó con la idea de que no existe un área específica para la localización de la memoria (Lashley, 1950). El estudio del paciente H.M. por Brenda Milner (Scoville y Milner, 1957) demostró el papel del lóbulo temporal medial, ya que H.M. fue incapaz de formar nuevos recuerdos y de retrotraer recuerdos previos (unos meses), a partir del día en el que fue sometido a la resección quirúrgica. Aunque la memoria a corto plazo que nos sirve, por ejemplo, para mantener una conversación, no estaba afectada, H.M. tenía una memoria a corto plazo de unos 20 segundos, era incapaz de consolidar las memorias de corto plazo y convertirlas en memoria a largo plazo. Sin embargo, este hecho no era del todo cierto... ya que H.M., sí era capaz de usar la memoria implícita (aprendizaje perceptivo, estímulo respuesta o motor) aunque no fuera consciente de ello, es decir, con cualquier tarea implícita que realizase se observaba una mejoría en su realización, aunque siempre le pareciese una experiencia nueva, nunca recordaba haberla hecho previamente. Sin embargo, efectivamente sí presentaba una imposibilidad total de adquirir nueva información declarativa; memoria consciente de hechos, o aprendizaje espacial, palabras nuevas, etc. (... ¡pobre la peccecita Dory!) y depende, aunque estén implicadas otras estructuras, de la formación hipocámpica y de sus estructuras anexas. La formación hipocámpica recibe información de distintas áreas de asociación cortical, y una vez procesada, la información es devuelta a esas mismas áreas donde es consolidada estableciéndose relaciones entre los distintos ítems que forman la memoria para permitirnos retrotraerla. En ningún caso el hipocampo es el área de almacenamiento de información. Lesiones en la formación hipocámpica en animales de experimentación alteran la capacidad de aprender relaciones espaciales como ocurre en el laberinto de Morris, de hecho. H.M. nunca aprendió a regresar a su casa. La presencia de células de lugar en la formación hipocámpica, junto a otras (células de cuadrícula, células de borde, etc.), proporciona información relativa a la posición en la que se encuentra el animal en un momento concreto y en relación con los estímulos externos.

James Olds y Peter Milner observaron que los animales de experimentación eran capaces de ejecutar una respuesta que indujera la administración de una corriente eléctrica en áreas concretas del encéfalo, por lo que la estimulación eléctrica era un reforzador. En el control neural del refuerzo tiene especial relevancia el sistema dopaminérgico mesencefálico, que proyecta desde el área tegmental ventral al núcleo *accumbens* principalmente. La estimulación eléctrica o los reforzadores

naturales o artificiales estimulan la liberación de dopamina en este núcleo, y especialmente, si este sistema de refuerzo es estimulado por estímulos inesperados o por estímulos predictores de un refuerzo.

El núcleo *accumbens* parece ser una estructura clave, tanto en los circuitos neuronales responsables de la motivación, como aquellos involucrados en el refuerzo. Las aferencias glutamérgicas provienen del hipocampo, la amígdala (basolateral) y de la corteza prefrontal (medial y lateral), mientras que la principal proyección del núcleo *accumbens* es a áreas corticales prefrontales. Las neuronas espinosas del núcleo *accumbens* requieren de una estimulación glutamérgica desde el hipocampo o la amígdala para despolarizarse y posibilitar la generación de un potencial de acción que debe ser inducido por la acción glutamérgica de las aferencias corticales. En condiciones en las que se promueven la liberación de dopamina por parte del área tegmental ventral, se posibilita el mantener el comportamiento en curso, ya que se potencia selectivamente la estimulación hipocampal.

El grupo de Tonegawa ha sido capaz, mediante la utilización de la optogenética, de estimular con un haz de luz un putativo circuito neuronal o engrama hipocampal responsable de la conducta de paralización o «freezing» en animales de experimentación.

3. LA EPIGENÉTICA O EL POR QUÉ SOMOS TAN DISTINTOS DEL CHIMPACÉ AUNQUE COMPARTAMOS EL 98% DE NUESTRO ADN CON ÉL

«La diferencia entre genética y epigenética probablemente puede compararse con la diferencia que existe entre escribir y leer un libro. Una vez que el libro ha sido escrito, el texto (los genes o la información almacenada en el ADN) será el mismo en todas las copias que se distribuyan entre los lectores. Sin embargo, cada lector podría interpretar la historia del libro de una forma ligeramente diferente, con sus diferentes emociones y proyecciones que pueden ir cambiando a medida que se desarrollan los capítulos. De una forma muy similar, la epigenética permitiría diferentes interpretaciones de un molde fijo (el libro o secuencia de ADN) y resultaría en diferentes lecturas, dependiendo de las condiciones variables en las que se interprete el molde.» Thomas Jenuwein (Viena, Austria).

Durante años se ha considerado que el ADN (genes) es el responsable de las diferencias interindividuales, por lo que el proyecto de secuenciación del genoma humano parecía ser vital para intentar esclarecer las bases sobre las que se cimenta un individuo. Sin embargo, la publicación de la secuencia completa del genoma del *Homo sapiens sapiens* en 2003 desveló que menos del 2% de éste era codificante para proteínas (las macromoléculas encargadas de ejecutar todas las funciones celulares, es decir, la mano de obra de las células, y del organismo del que forman parte), mientras que el resto, el 98%, no parecía tener función alguna, por lo que fue denominado como DNA «basura». Estos resultados plantearon una pregunta obvia, ¿para qué esa ingente cantidad de DNA «basura»? Poco más tarde, el

proyecto internacional denominado ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements) trató de descifrar el papel del ahora llamado DNA «oculto» y no «basura». Los resultados del proyecto demostraron que además de ADN codificante, los genes propiamente dichos (el hilo secuencial de las bases nitrogenadas; adenina, citosina, guanina y timina, que determina la especificidad de las proteínas y, consecuentemente su función), y de las regiones encargadas de regular la expresión de éstos, la mayor parte del ADN son elementos reguladores, es decir, que la mayor parte del genoma se dedica a su propia regulación (Daga y cols., 2013).

Como se ha mencionado antes, el ser humano está compuesto por unos 40 billones de células (más o menos, claro), las cuales se han diferenciado a partir de una única célula o cigoto, en una amplia variedad de células y tejidos con funciones también muy diferenciadas. Si aceptamos que en nuestro cuerpo cohabitan unos 200 tipos de células con morfología y funciones diferenciadas, no es fácil explicar que con el escaso material codificante, menos de 25.000 genes, podamos dar cabida a tal elenco de variabilidad celular. Más fácil de entender; si comparamos dos individuos tomados al azar, éstos compartirán más del 99% de su secuencia de «cuatro letras», que en ningún caso sustentan las diferencias fenotípicas que a simple vista podemos detectar entre ambos individuos, descontando la herencia mendeliana. De forma similar, si analizamos los gemelos monocigóticos o univitelinos que son genéticamente casi iguales, en la mayoría de los casos en los que uno de ellos (de los gemelos) desarrolla una enfermedad de componente genético como la esquizofrenia, trastorno bipolar o diabetes infantil, el

otro gemelo no la adquiere (Franklin y cols., 2010). Es más, según van envejeciendo, se van observando mayores diferencias fenotípicas. La explicación sería sencilla, las presiones ambientales a las que están sometidos durante el transcurso de sus vidas modifica la expresión de genes concretos, que posibilitan tales divergencias fenotípicas.

Conrad Hal Waddington, allá por los años cuarenta del siglo pasado (Waddington, 1942) «acuñó» la palabra epigenética para hacer distinción entre la información codificada en los genes y aquella que efectivamente se expresa; los rasgos observables o fenotipo. Las interacciones entre genes y ambiente actualmente hacen referencia a las alteraciones en la expresión génica mediadas por la remodelación de la cromatina¹² (modificaciones covalentes¹³ en las histonas y el DNA) que no conllevan cambios en la secuencia de las bases nitrogenadas y que tienen lugar a partir de la fecundación del óvulo por el espermatozoide. En 1975 fue sugerido por primera vez que la metilación (unión covalente de un grupo metilo a la citosina, ver más adelante) del ADN podría ser un mecanismo importante para el control de la expresión génica (Riggs, 1975), lo cual es considerado hoy en día como un mecanismo epigenético básico de las células. La primera prueba empírica fue obtenida por Razin y Riggs en 1987 (Razin y Riggs, 1987). La epigenética se podría definir como el estudio de los cambios en la expresión de los genes que son heredables por mitosis y/o meiosis, sin alterar la secuencia del DNA y que pueden ser reversibles (Holliday, 2002). Estos cambios en la expresión génica conllevan cambios heredables en el fenotipo (Morgan y Whitelaw, 2008, Bártová y cols., 2008).

Epigenética: Cambios en la expresión génica que no conlleva alteraciones en el alfabeto genético. Estas modificaciones pueden ser heredables por mitosis y meiosis, y reversibles. Principalmente se hace referencia a las modificaciones post-transcripcionales de las histonas y a la metilación del ADN.

¹² La cromatina realmente está formada por la asociación de ADN, ARN, histonas y proteínas no histónicas.

¹³ Las modificaciones covalentes hacen referencia al hecho de modificar la actividad de una macromolécula, en este caso el ADN o las histonas, mediante la unión covalente de un grupo fosfato (PO_4^{3-}), un metilo (CH_3) o un acetilo (COCH_3). Los enlaces covalentes son una forma de unión de átomos para dar lugar a moléculas mediante el compartido de los electrones (electrones de valencia) de los átomos que forman el enlace.

3.1. Las modificaciones covalentes de la cromatina pueden silenciar o activar genes

Los mecanismos epigenéticos son esenciales para un gran número de procesos biológicos, entre ellos, la diferenciación celular. Como se ha mencionado anteriormente, todas las células de nuestro cuerpo tienen la misma (o casi) secuencia de ADN aunque desplieguen funciones y morfologías muy distintas. Los procesos epigenéticos determinan qué genes se activan y qué genes se silencian en cada célula y en cada momento del desarrollo, así como el grado de transcripción o represión de dichos genes, para dar lugar a los 200 tipos distintos de células, y que a su vez, no permite que éstas se desdiferencien una vez diferenciadas (una célula, que una vez diferenciada, no «retorne» a un estado menos diferenciado). Volviendo al caso de los gemelos idénticos, a pesar de compartir la misma secuencia de ADN, o casi, habrá genes que pueden expresarse, o no, en cada momento, y en cada uno de ellos dependiendo de las marcas epigenéticas que se han/van adquiriendo (a las «marcas» del genoma que son las responsables de la activación o inhibición de los genes se las denomina epigenoma) (Fraga y cols., 2005).

A modo de resumen, recalcar que el fenotipo no sólo depende de la secuencia de ADN, sino del epigenoma que permite que un gen se transcriba, o deje de hacerlo, en diferentes células o tejidos y en determinados momentos (diferente grado de la expresión génica), es decir, un mismo ADN puede ser utilizado (leído) de diferente forma en distintos tipos celulares; expresión selectiva de genes (Cavagnari, 2012).

A diferencia de las células procariontas, el ADN de las células eucariotas se encuentra «empaquetado» en el núcleo junto con unas proteínas denominadas histonas para formar la cromatina (ver cuadro Cuentas de Rosario, en página siguiente). La cromatina la podemos encontrar en el núcleo de todas las células eucarióticas en dos estadios de condensación: muy condensada, o heterocromatina; o poco condensada, o eucromatina. Esta diferencia no es banal, así, el grado de condensación de la cromatina determina procesos tan vitales como la transcripción, la replicación, la recombinación o la reparación del ADN, por lo que la regulación del grado de condensación es de capital importancia para el desarrollo o la diferenciación celular. A la cromatina, cuyo grado de condensación depende del tipo celular, la fase del ciclo celular, el mo-

CUADRO. Cuentas de Rosario.

Las histonas son proteínas de pequeño tamaño y cargadas positivamente (presencia de los aminoácidos lisina y arginina) lo que facilita la interacción con el ADN cargado negativamente. Además, están muy conservadas evolutivamente. Hay cuatro histonas (H2A, H2B, H3 y H4) que dimerizan (dos copias de cada una de ellas) para formar un octámero (*core* o núcleo de histonas), que junto al ADN (147 pares de bases que se enrollan dos veces alrededor del octámero de histonas) constituyen el nucleosoma, o unidad estructural básica de la cromatina descrita por Roger Kornberg en 1974. Entre cada nucleosoma hay un fragmento de ADN, el ADN espaciador (*linker*) que hace de puente entre dos nucleosomas, al que se asocia una quinta histona, la H1 (figura), lo que permite una mayor compactación de la cromatina, que facilita también su organización en estructuras de orden superior. Esta estructura es conocida como fibra nucleosómica o cuentas de rosario, que tras la superposición de diversos ciclos de plegamiento/empaquetamiento altamente organizados, alcanza la estructura del cromosoma totalmente condensado, típico del cromosoma metafásico. Además, otras proteínas no histónicas aportan una mayor condensación para la formación del cromosoma.

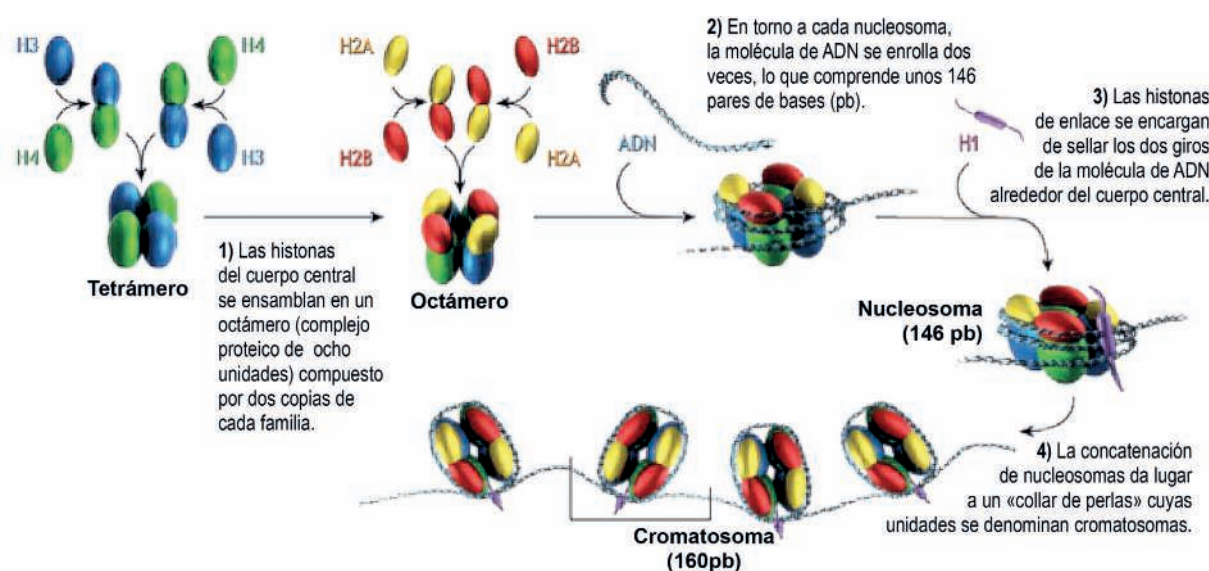


Figura. El núcleo del nucleosoma está constituido por la asociación de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 (dos copias de cada una de ellas). El ADN se enrolla en torno a este octámero, dos veces (147 pares de bases), y la histona H1 se encarga de compactar al nucleosoma. La concatenación de los nucleosomas da lugar a la estructura «cuentas de rosario», unidos a través del ADN espaciador (Gonzalez y cols., 2011).

mento del desarrollo, etc.; se le denomina heterocromatina facultativa (Huisling y cols., 2006)¹⁴.

Una cromatina condensada reduce o impide la accesibilidad a otras proteínas con lo que se dificultan procesos como la transcripción génica. Sin embargo, esta estructura no es rígida y puede ser «moldeada» lo-

calmente mediante la acción de complejos enzimáticos que modifican covalentemente al ADN y las histonas, adaptando así la capacidad de respuesta del ADN frente a distintos tipos de señales. Estas modificaciones covalentes comprenden principalmente¹⁵ la metilación del ADN, la acetilación y la metilación de histonas, o a

¹⁴ La cromatina transcripcionalmente activa, la eucromatina, se localiza en el centro del núcleo, mientras que la heterocromatina se corresponde con secuencias de nucleótidos altamente repetitivos (heterocromatina constitutiva asociada a la estructura e integridad del cromosoma como los telómeros o el centrómero) que está altamente metilada y transcripcionalmente silente.

¹⁵ Las modificaciones covalentes de la cromatina comprenden, además de las indicadas, la fosforilación de residuos de serina o treonina, la ubiquitinación (dirige el reciclaje de proteínas) la sumoilación de lisinas (etiquetado de proteínas para distintos procesos bioquímicos), y la ADP-ribosilación (adición igualmente de ADP-ribosa a una proteína).

través de micro ARNs no codificantes. Consecuentemente, se forman dominios de cromatina funcionalmente distintos que alteran la transcripción de un gen (Rodenhiser y Mann, 2006). Estas modificaciones covalentes resultan en una memoria celular encomendada al control transcripcional de la célula.

Histonas: Proteínas básicas que forman parte de la cromatina. Los dímeros de las cuatro histonas: H2A, H2B, H3 y H4 constituyen un octamero de histonas, que es envuelto por el ADN para formar el nucleosoma. Las modificaciones post-traduccionales de las histonas modulan la compactación del ADN y consecuentemente la expresión de éste.

La metilación del ADN hace referencia a la adición de grupos metilo (CH₃) a una citosina situada previa y contigua a una guanina del ADN, dinucleótidos CpG (ver cuadro Islas CpG), (La C, citosina, y la G, guanina, están unidas a través del fosfato, p) mediante la acción de las denominadas ADN metiltransferasas (DNMTs) y conlleva el silenciamiento de la expresión del gen en cuestión. Además, la metilación sirve como «marca» para otras acciones epigenéticas como las modificaciones postraduccionales de las histonas del nucleosoma (Jaenisch y Bird, 2003).

Las histonas son un complejo multiproteico que regula la expresión génica controlando el acceso al ADN

CUADRO. Islas CpG.

Los dinucleótidos CpG no están repartidos por el genoma, se suelen concentrar en lo que se conocen como «islas de CpG», 500/1000 pares de bases con más del 50% de guaninas y citosinas localizadas en las regiones reguladoras 5', por encima (generalmente se utiliza la expresión «aguas arriba») del promotor (o secuencias consenso, v.g. TATA), áreas donde se localizan generalmente los amplificadores (*enhancers*) y los silenciadores de los genes (Feil, 2006). Cuando tiene lugar la metilación, se inhibe la transcripción del gen metilado como consecuencia de la imposibilidad del anclaje de los factores de transcripción, que junto a la acción de un grupo de proteínas denominadas proteínas de unión a citosinas metiladas, actúan reprimiendo igualmente la transcripción (figura); ambos mecanismos tienden al silenciamiento génico. (Fazzari y Grealley, 2004).

La mayor parte de las «islas CpG» no están metiladas, a diferencia del resto de dinucleótidos CpG, y están presentes en la gran mayoría de los promotores de genes de expresión constitutiva (*housekeeping*), y entre el 30-50% de los genes de expresión específica (Bird, 2002). Este hecho, junto con que las islas CpG presentan áreas libres de nucleosomas, bajos niveles de histona H1 o hiperacetilación de las histonas H3 y H4 (Tazi y Bird, 1990), nos permite pensar que estas islas son muy accesibles al complejo transcripcional, e inferir que su papel regulatorio en la expresión génica no resulta nada descabellado. Además, las islas CpG no están metiladas (inhibidas) ni siquiera en los genes (promotores) que no se están expresando (Illingworth y cols., 2008), por lo que son susceptibles de ser reguladas epigenéticamente. La metilación del ADN, «islas CpG», hacen de «interruptor», y una vez cerrado, impide la expresión del gen en cuestión (figura). Los patrones de metilación parecen ser esenciales para el desarrollo y diferenciación celular, así, ratones transgénicos homocigotos con mutaciones en alguno de los genes que codifican para las ADN metiltransferasas, mueren durante el desarrollo embrionario (Li y cols., 1992).

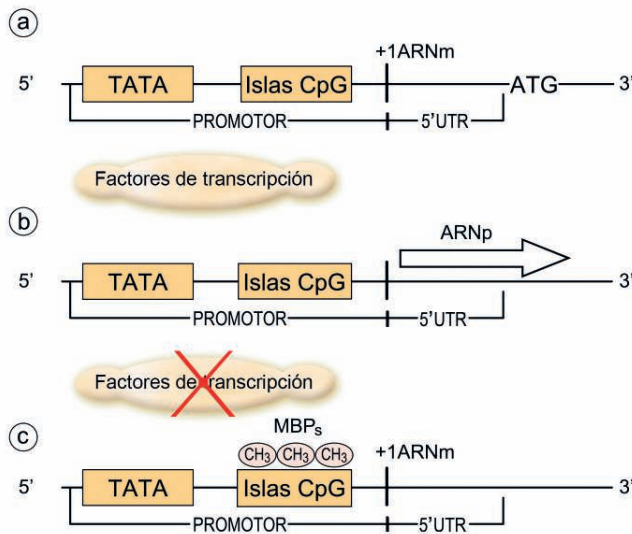


Figura. Inhibición de la transcripción génica por cambios en el patrón de metilación del ADN. MBPs: proteínas que reconocen metilcitosina o proteínas de unión a citosinas metiladas. ATG: inicio de la región codificadora. 5'UTR: (del inglés *untranslated region*) o regiones no traducidas de los genes (González y cols., 2011).

de los distintos factores de transcripción. Este control es consecuencia de las modificaciones post-traduccionales que tienen lugar en las colas amino (NH_2 -) terminal de estas proteínas, principalmente las histonas H3 y H4, cuyos extremos quedan libres fuera del nucleosoma (Verdone y cols., 2006). Las modificaciones que sufren las histonas una vez traducidas incluyen, como se ha mencionado anteriormente, la metilación, la acetilación, la fosforilación, la ubiquitinación, la glicosilación, la ADP-ribosilación, etc. Todas estas modificaciones se pueden combinar de distinta manera, generándose así distintos tipos de interacciones sinérgicas o antagónicas que regularían el acceso a la maquinaria transcripcional, es decir, cromatina en forma activa donde el nucleosoma se encuentra relajado y tiene lugar la transcripción génica, o cromatina inactiva, nucleosoma condensado y gen silente. A estas modificaciones post-traduccionales de las histonas que median el grado de condensación de la cromatina, y por ende, la expresión génica, se le ha denominado código de histonas (Jenuwein y Allis, 2001).

Las modificaciones covalentes de las histonas son llevadas a cabo por determinadas enzimas que catalizan la incorporación o la eliminación de determinados residuos como los acetilo (figura 38) $-\text{COCH}_3-$ (en realidad es un grupo metilo, $-\text{CH}_3$, unido a un grupo carbonilo, $-\text{CO}-$).

Las acetiltransferasas (HAT) son enzimas que añaden grupos acetilo, es decir, acetilan los residuos de lisinas de las histonas H3 y H4 (concretamente las lisinas 9, 14, 18 y 23 de la histona H3 y las lisinas 5, 8, 12 y 16 de la histona H4) con lo que las histonas se hiperacetilan, se descondena el nucleosoma y la transcripción génica se posibilita; mientras que las histonas desacetilasas (HDACs) son las encargadas de llevar a cabo la acción contraria, es decir, dan lugar a histonas hipoacetiladas y a la condensación del nucleosoma, lo que favorece el silenciamiento génico. Se ha observado que distintos co-activadores de la transcripción (proteínas sin dominio a ADN que hacen de «puente» entre los factores de transcripción de unión a ADN y la maquinaria de transcripción basal) integradores de distintas rutas de transducción de señales poseen actividad acetiltransferasa, es decir, a través de su actividad acetiltransferasa intrínseca (HAT) inducen la relajación de la estructura de la cromatina en la zona del promotor del gen en cuestión, permitiendo así su transcripción.

Se ha propuesto que con la acetilación de los residuos de lisina se pierden cargas positivas de estos ami-

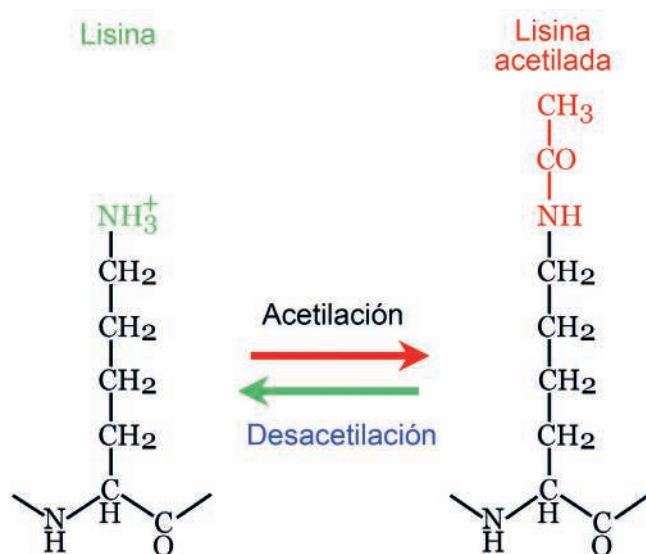


Figura 38. Acetilación de la lisina mediante la acetiltransferasa (HAT) y la desacetilación de ésta.

noácidos, con lo que se reducen las interacciones entre el ADN y estas histonas (disminución de la afinidad), lo que conllevaría a una relajación de la estructura de la cromatina, es decir, a una conformación más laxa que permitiese el acceso a la maquinaria transcripcional. La metilación del ADN por sí sola no es capaz de inducir este tipo de cambios en la estructura de la cromatina, por lo que se precisa de unas proteínas denominadas de unión a citosinas metiladas, o metil-CpG, que guíen a las desacetilasas (las HDACs eliminan el grupo acetilo de las histonas) hacia zonas de ADN metilado¹⁶ (Berger, 2007) que, al eliminar a los restos acetilos de las histonas, promueven el empaquetamiento del ADN. El silenciamiento génico mediado por ARN no codificante en relación a la inactivación del cromosoma X femenino, está asociado a la metilación del ADN (Guil y Esteller, 2009).

La metilación de las histonas se lleva a cabo por la acción de las metiltransferasas que metilan los residuos de arginina, lisina e histidina (puede encontrarse mono, bi o trimetilados). La metilación puede favorecer la transcripción génica o reprimirla, dependiendo de los residuos a modificar. Así, podríamos resumir que la metilación de lisina de la histona H3 en los residuos 4, 36 o 79 a menudo están asociadas con genes activos en eucromatina, mientras que la de los residuos 9, 27 o 56

¹⁶ Obviamente este proceso también puede tener lugar independientemente de la metilación del ADN.

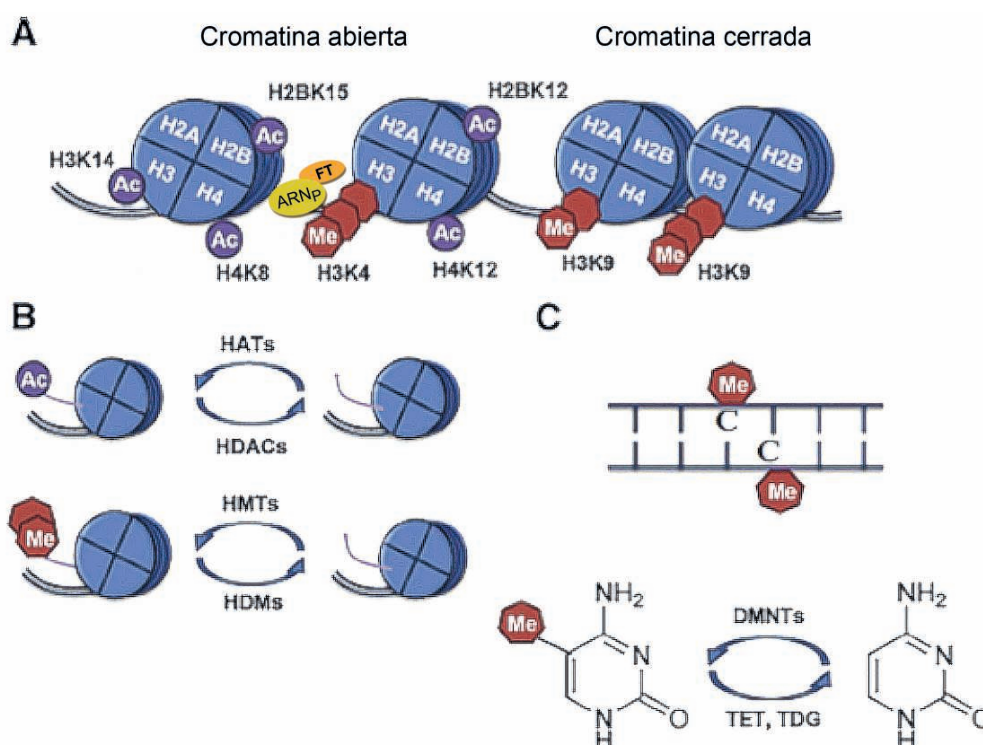


Figura 39. Bucle Modificaciones epigenéticas implicadas en el aprendizaje y la memoria. A) Las 146 pb del ADN enrollado alrededor de los octámeros de histonas forman la cromatina, que puede encontrarse en estado abierto, transcripcionalmente activo o estado cerrado, e inactivo, por las diferentes combinaciones de las modificaciones post-traduccionales de las histonas. En un estado abierto, la maquinaria transcripcional es accesible a la cromatina, mientras que en un estado cerrado, se impide a la maquinaria dicha unión. B) Las enzimas que participan en el modificado epigenético catalizan la adición y eliminación de grupos metilo o acetilo principalmente. Las acetiltransferasas (HAT) catalizan la adición de grupos acetilo, y las deacetilasas (HDACs) los eliminan. Las metiltransferasas (HMTs) y las desmetilasas (HDMs) son responsables de la adición y la eliminación de grupo metilo (-CH₃), respectivamente. C) Las metiltransferasas (DNMTs) son las responsables de metilar a la citosina del ADN, mientras que la desmetilación de ADN se realiza mediante desmetilasas específicas (TET, TDG). Me, grupo metilo; Ac, grupo acetilo; ARNpII, ARN polimerasa II; FT, factor de transcripción (Guan y cols., 2015).

se asocia con la represión en regiones de heterocromatina del genoma (junto con la lisina 20 de la histona H4) (figura 39) (Barski y cols., 2007; Jack y cols., 2013).

3.2. Moléculas mnemogénicas en la cromatina

Los recuerdos humanos subsisten a la vida media de cualquier molécula biológica, por lo que cualquier sistema mnemónico molecular, si existe realmente, debe estar basado en una molécula biológica muy duradera. A priori, esta molécula debería ser el ADN, ya que transporta información eficientemente de generación en generación. En 1984, Francis Crick especuló con la posibilidad de que «la memoria podría codificarse mediante pequeñas alteraciones en áreas particulares del ADN cromosómico» (Crick, 1984). Hoy sabemos que la cromatina, la portadora del ADN

cromosómico, puede ayudar a almacenar información relacionada con la memoria mediante modificaciones epigenéticas.

Como se ha comentado previamente, la acetilación de histonas disminuye las fuerzas iónicas entre dos grupos con carga eléctrica opuesta, en este caso entre las histonas y el ADN y, por lo tanto, promueve un cambio en la estructura de la cromatina que hace que ésta sea más permisiva a la transcripción génica¹⁷ (Kouzarides, 2007), aunque distintos estudios han indicado que el reconocimiento de las lisinas acetiladas por complejos transcripcionales es más importante, en sí mismo, que el cambio en la propia carga eléctrica (Bottomley, 2004). En cualquier caso, la acetilación de

¹⁷ La metilación, a diferencia de la acetilación o la fosforilación de histonas no altera la carga global de la molécula.

histonas aumenta rápidamente tras la actividad neuronal, por lo que parecería adecuado asumir que ésta sustentaría los cambios en la expresión génica que tienen lugar en procesos como la potenciación a largo plazo y la memoria (Kandel, 2001).

El estudio inicial que pone de manifiesto la relación entre epigenética (acetilación de histonas) y plasticidad sináptica fue llevado a cabo por el grupo de Eric Kandel en *Aplysia* (molusco marino conocido también como liebre de mar). El premio nobel demostró que la acetilación de la histona H4 del promotor del factor de transcripción que se une a la caja CCAAT¹⁸ aumentaba de manera transitoria durante la plasticidad sináptica (facilitación a largo plazo en *Aplysia*), pero también disminuyó durante la depresión a largo plazo (Guan y cols., 2002), es decir, estos resultados indican que la expresión génica y los cambios epigenéticos son necesarios para la plasticidad sináptica en *Aplysia* y, por lo tanto, las modificaciones epigenéticas se realizan independientemente de los posibles cambios en la secuencia genómica y éstas, conducen a la formación del epigenoma (los cambios bioquímicos que tienen lugar en las histonas en respuesta a estímulos ambientales que conllevan la remodelación de la estructura de la cromatina), como se ha indicado previamente.

Hoy día no hay duda de que las modificaciones de la cromatina son una parte esencial en la formación de la memoria y su consolidación. De hecho, distintos paradigmas conductuales conllevan modificaciones en las histonas en distintas regiones cerebrales. Por ejemplo, el condicionamiento al terror contextual, una forma de memoria dependiente del hipocampo, coincide con la metilación de distintos residuos de lisina de la histona H3, junto con la fosforilación y acetilación de esta misma histona y de la histona H4 en la región CA1 del hipocampo¹⁹ (Chwang y cols., 2006; Gupta y cols., 2010; Peleg y cols., 2010). La carencia de la acetilación en la

histona H4 (concretamente de la lisina 12, H4K12ac), propia de animales ancianos, conlleva déficit de aprendizaje, y no muestran casi ningún cambio en la expresión génica, a diferencia de la transcripción de los cientos de genes observados en animales jóvenes no carentes de esa acetilación. Es decir, es necesaria una combinación específica de modificaciones de las histonas para iniciar los programas de expresión génica relacionados con el aprendizaje, en lugar de la suma de modificaciones individuales. El supuesto «código de histonas» propone un conjunto específico de cambios bioquímicos en respuesta a tipos de experiencias conductuales concretas, siendo esta combinación de modificaciones las necesarias para la formación y/o consolidación de la memoria (Peleg y cols., 2010).

Por otra parte, es importante destacar que la maquinaria celular que modifica a la cromatina interfiere con el correlato celular de la memoria, por ejemplo, los inhibidores de las deacetilasas mejoran la formación de memoria, mientras que la sobreexpresión de éstos en el hipocampo la empeora (Gupta y cols., 2010). De forma similar, la inhibición de la fosfatasa PP1 (ver página 359) nuclear mejora la memoria a largo plazo (Koshibu y cols., 2009), mientras que la delección genética de las metiltransferasas específicas impide la formación de la memoria (Gupta y cols., 2010).

Al igual que las modificaciones de las histonas, los cambios en la metilación del ADN podrían representar un componente molecular crítico tanto de la formación como en el mantenimiento de la memoria (Feng y cols., 2010; Lubin y cols., 2008; Miller y cols., 2010). Curiosamente, el condicionamiento al terror contextual aumenta y disminuye la metilación de los genes relacionados con esta memoria que son expresados en el hipocampo, lo que implica que la metilación y la desmetilación son mecanismos moleculares subyacentes al aprendizaje y la memoria (Miller y Sweatt, 2007). De acuerdo con la idea de que estos cambios son necesarios para la formación de la memoria, la inhibición de las ADN metiltransferasas en el hipocampo, conllevan un estado hipometilado las neuronas hipocámpales de los animales y no propicia el condicionamiento del miedo al contexto (Miller y Sweatt, 2007). Además, la inhibición de estas enzimas en el hipocampo afectan al rendimiento en el laberinto acuático de Morris, una prueba que depende del correcto funcionamiento del hipocampo (Feng y cols., 2010), e impide la inducción de potenciación a largo plazo (PLP) en las sinapsis de esta estructura cerebral (Levenson y

¹⁸ Este factor de transcripción hace referencia al C/EBP (CCAAT-*enhancer-binding proteins*), que interacciona con la secuencia nucleotídica CCAAT, donde se unen factores de transcripción de la ARN polimerasa.

¹⁹ Concretamente: dimetilación del residuo 9 de lisina de la histona H3 (H3K9me2), trimetilación del residuo 4 de lisina, igualmente de la histona H3 (H3K4me3), y la fosforilación del residuo 10 serina (H3S10p) o la fosfoacetilación de serina y lisina respectivamente de la histona H3 (H3S10p/ H3K14ac). Además, el condicionamiento al pánico contextual conlleva la acetilación en múltiples residuos de las histonas H3 y H4, en concreto: lisina 9 y 14 de H3 (H3K9ac y H3K14ac), y residuos 5, 8 y 12 de la histona H4 (H4K5ac, H4K8ac y H4K12ac).

cols., 2006). Es importante hacer notar que la inhibición de estas ADN metiltransferasas en la corteza prefrontal afectan al recuerdo de las memorias ya existentes, pero no a la formación de las nuevas (Miller y cols., 2010). Del mismo modo, la inhibición de estas enzimas afectan al rendimiento en el laberinto de Morris (Feng y cols., 2010).

Los procesos de aprendizaje y memoria son dependientes de la síntesis de proteínas, por lo tanto, las modificaciones epigenéticas deben actuar dentro de la neurona, o en un circuito neuronal, modulando los programas de expresión génica según la lectura marcada por la epigenética. Estos programas de expresión génica son en gran medida dependientes de cascadas intracelulares de señalización, como la vía de MAPK y, de la activación de factores de transcripción que se unen a secuencias específicas en el promotor génico. Específicamente, el condicionamiento al pánico contextual induce una metilación rápida, pero reversible, del gen supresor de la memoria PP1 en el hipocampo y la desmetilación del gen de la reelina, gen implicado en la plasticidad celular y la memoria (Miller y Sweatt, 2007). Estos cambios en la metilación del ADN conducen a un descenso en la expresión de PP1 y un aumento en la expresión de reelina (Miller y Sweatt, 2007). Además, cambios duraderos en la metilación del ADN del gen supresor de memoria, calcineurina, han sido observados en la corteza cingulada anterior, confirmando que la metilación del ADN imposibilita la conservación de memorias remotas en esta área cerebral después del condicionamiento al terror contextual (Miller y cols., 2010). Estos cambios en la metilación del gen calcineurina persistieron al menos 30 días después del condicionamiento, lo que sugiere que el cambio es lo suficientemente estable como para mantener una memoria con el tiempo, a pesar de la actividad celular, y la renovación molecular. Por lo tanto, la calcineurina es un excelente candidato para la memoria molecular (Day y Sweatt, 2011).

Se ha propuesto un modelo relativo a la formación de la memoria, según el cual, los genes se clasifican como permisivos para la memoria (es decir, los promotores de memoria) o disruptivos de la misma. La actividad neuronal conduce a la inducción de una cascada de señalización molecular mediada, probablemente, a través de MAPK que actúa sobre la maquinaria responsable de la metilación del ADN que da lugar a la represión transcripcional de los supresores de memoria y a la activación transcripcional de los potenciadores de memoria

(Heyward y Sweatt, 2015). La combinación de promotores y supresores de memoria inclina la balanza a favor de los eventos celulares y moleculares que promueven la plasticidad sináptica y la formación de memoria (figura 40, ver página siguiente). Es importante destacar que en este marco hipotético la represión transcripcional dependiente de la actividad neuronal es crítica para el establecimiento de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Heyward y Sweatt, 2015).

3.3. ¿Podemos heredar el temor de nuestros padres, o incluso, el de nuestros abuelos?

No sé si tras lo expuesto habrá alguien que aún tenga el estoicismo para preguntarse si sus propias experiencias personales, o incluso, la de sus padres o la de sus abuelos, puedan llegar a afectar a la conducta de su propia descendencia. Obviamente, aspectos como la educación pueden tener efectos sobre las siguientes generaciones, pero, ¿y el lugar donde vive, si fuma o fumó, si pasó calamidades, hambrunas, guerras, etc.? Pues Kerry Ressler en la Universidad Emory en Atlanta, Georgia, se hizo esta pregunta y ha estudiado, concretamente, cómo el miedo condicionado a un olor particular afecta a los animales. Este hecho no es nada novedoso a estas alturas, pero, al mismo tiempo, ha estudiado si este condicionamiento deja huella en el cerebro de sus descendientes (Días y Ressler, 2014).

Básicamente el trabajo consiste en exponer a animales macho²⁰ a una sustancia llamada acetofenona, producto químico que, según parece, se utiliza para la elaboración de fragancias y de olor dulce parecido a una almendra/cereza, al tiempo que a estos mismos animales se les aplica una ligera descarga eléctrica en las patas. Después de haber estado expuestos a este condicionamiento cinco veces al día durante tres días, los animales se vuelven temerosos, es decir, despliegan una conducta de congelamiento «freezing», en inglés, en presencia del estímulo condicionado, incluso aunque no reciban la descarga eléctrica, es decir, un condicionamiento clásico convencional.

Unos días después, los animales se aparean con hembras no condicionadas. Cuando se evalúa la descendencia (la F1 según las directrices mendelianas),

²⁰ Una madre podría transmitir los efectos de las exposiciones ambientales a un feto a través de la placenta, por lo que los experimentos se realizan con machos, siendo el semen el único vehículo transgeneracional.

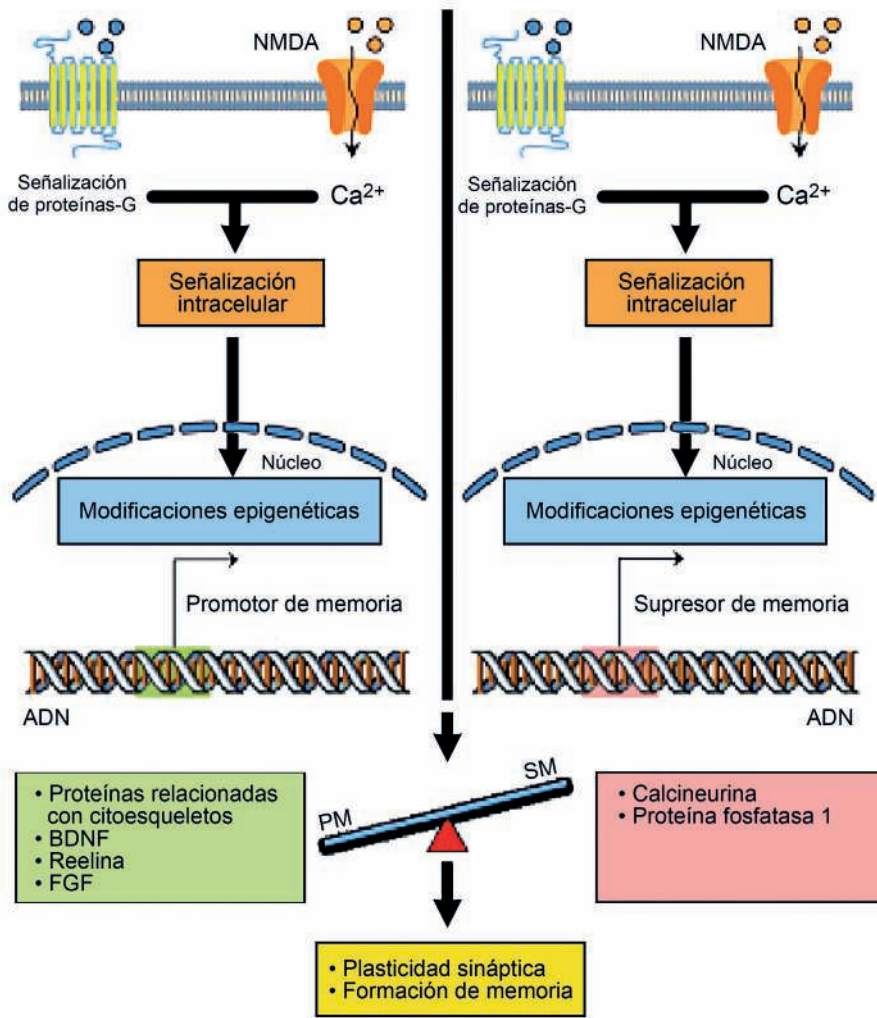


Figura 40. Modelo que representa cómo los estímulos regulan diferencialmente la expresión de genes promotores o supresores de la memoria. Los estímulos ambientales (tareas de aprendizaje asociativo en modelos animales) inducen la activación de receptores postsinápticos específicos, lo que desencadena cascadas intracelulares de señalización específicas que conducen a patrones epigenéticos distintos y a la consecuente regulación transcripcional de genes concretos. La activación de un gen promotor de la memoria facilita el establecimiento de la plasticidad sináptica y la formación de la memoria. Promotores de la memoria: proteínas relacionadas con el citoesqueleto regulada por actividad (Arc), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), reelina, o factor de crecimiento de fibroblastos beta 1 (FGF). Supresores de la memoria: Calcineurina, Proteína fosfatasa1 (PP1) (Heyward y Sweatt, 2015).

los animales (muchos de ellos) eran más sensibles a la acetofenona, huelen la acetofenona a concentraciones mucho más bajas que otros olores (y que otros congéneres), al tiempo que eran más asustadizos frente a cualquier ruido inesperado, y cuando eran expuestos a la acetofenona, estos se sobresaltaban de igual forma que sus padres, aún cuando nunca habían sido expuestos al olor para temerlo. Su reacción a la acetofenona era específica, ya que no se sobresaltaban con otro olor distinto, como el propanol. Curiosamente, su descendencia, la F2 también según Mendel, presentaba igualmente el mismo fenotipo, se sobresaltaban cuando se les exponía a la acetofenona. Las neuronas M71 son las encargadas de captar las moléculas de acetofenona y comunicar al cerebro la presencia de este olor a través de los glomérulos M71. En los ratones condiciona-

dos a la acetofenona había más neuronas M71 en el epitelio olfativo, así como un incremento en el tamaño de dichos glomérulos, también específicos para la acetofenona. Estos mismos cambios fueron observados en los animales F1 y F2 a pesar de no haber estado expuestos nunca a la acetofenona. Si estudiamos la descendencia de animales fecundados *in-vitro*, para discernir si es la transmisión social o herencia biológica la causa de estos efectos, con espermatozoides de animales condicionados, la descendencia obtenida dio lugar a resultados idénticos.

La única conclusión que explicaría estos resultados es mediante cambios epigenéticos mediados a través del espermatozoides de los animales condicionados. El análisis del espermatozoides de los animales F0 y F1 indicó que no había habido cambios en las histonas alrededor del locus

M17. De forma similar, el análisis del ADN del gen M17 reveló que se encontraba hipometilado tanto en el esperma de los animales F0 como F1, es decir, que este gen se habría hipertranscrito en las generaciones descendientes como consecuencia de su hipometilación. (Dias y cols., 2015).

No es posible definir las señales ambientales y los mecanismos correspondientes que podrían heredarse a través de los gametos de unas generaciones a las siguientes, pero sería lógico pensar que las posibles señales correspondientes al sistema endocrino y, concretamente, los glucocorticoides (Gapp y cols., 2014), y la activación específica del sistema olfativo (Dias y Ressler, 2014) fueran los responsables de inducir las señales heredables a la siguiente generación.

Una vez que se conoció la estructura del ADN y, posteriormente, el orden de las bases nitrogenadas, el conocer qué genes se expresan y qué genes son silentes en cada momento, es de gran importancia. Como se ha descrito, la expresión de los genes puede ser modulada por mecanismos epigenéticos, tales, como la metilación del ADN, o las modificaciones post-traduccionales de las histonas. Otras, como el silenciamiento génico mediante ARN no codificante (micro ARNs), o el remodelado de la cromatina, han sido obviados intencionadamente.

Actualmente, se acepta que las modificaciones epigenéticas participan en un gran número de procesos: desde la adquisición de la memoria inmunológica y del aprendizaje y la memoria, a la respuesta al estrés, o a patologías como la esquizofrenia y la depresión (Stuffrein-Roberts y Joyce, 2008). Aunque los cambios epigenéticos tienen lugar a lo largo de toda la vida, la labilidad del estado epigenético en los primeros estadios de ésta podría dar lugar a ciertas predisposiciones susceptibles a los mecanismos epigenéticos comentados a lo largo de este apartado.

Durante el desarrollo embrionario²¹, donde se reproduce el patrón de metilación aportado por los progenitores, junto con la lactancia y la pubertad son los periodos más susceptibles para modificar el patrón de marcas químicas de la cromatina. Entre los factores medioambientales capaces de influir en el patrón epigenético, no cabe duda de que la dieta es uno de los

principales agentes que pueden modificar las marcas epigenéticas, de hecho, se conoce desde hace tiempo que la ingesta de jalea real es capaz de determinar el futuro de las larvas de abeja (Kucharski y cols., 2008). Las marcas epigenéticas son vulnerables igualmente a otros factores ambientales a lo largo del tiempo, por ejemplo, en respuesta al estrés, o simplemente la edad, cambios, que tienen como objetivo permitir una mejor adaptación a lo largo de la vida.

Así, por ejemplo, se ha observado que durante el periodo postnatal, se modifica el epigenoma del receptor de glucocorticoide en el hipocampo de crías que reciben mejores cuidados de sus madres, relativos a su limpieza y acicalamiento, que las crías que no los reciben. Una mayor atención en la limpieza por parte de las madres conlleva un menor nivel de metilación en el promotor de este gen, lo que supone a una mayor expresión de este receptor y, por consiguiente, una menor respuesta al estrés (menor posibilidad de desarrollar ansiedad de adultas). Si nos centramos en seres humanos, individuos que han sufrido maltrato en su infancia (desgraciadamente, abuso sexual) también presentan una mayor metilación del promotor de este mismo gen, e incluso, la severidad del abuso correlaciona con el grado de metilación (Perroud y cols., 2011). De forma similar, los cerebros de víctimas de suicidio presentan igualmente una mayor metilación del receptor glucocorticoide (McGowan y cols., 2009). Fijándonos en aspectos menos estresantes, la realización voluntaria de ejercicio físico induce la fosfoacetilación de la histona H3 en el hipocampo (Collins y cols., 2009). Incluso, se ha demostrado que las tecnologías de reproducción asistida (la fecundación in vitro o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides), que actualmente son utilizadas ampliamente por distintos motivos que no vienen al caso, disminuyen el estado de metilación del ADN en múltiples loci maternos (Gomes y cols., 2007).

El grado de metilación del ADN puede conducir a distintas enfermedades, incluyendo diversos tipos de cáncer, donde se requiere la metilación y desmetilación simultánea de distintos genes, situación compatible con lo descrito anteriormente relativo a la plasticidad sináptica y la memoria. Así, a menudo, las islas CpG que normalmente no están metiladas, se metilan para silenciar genes como los supresores de tumores, y por otro lado, se desmetilan islas CpG de genes que normalmente están metiladas para activar transcripcionalmente a genes en momentos y/o tejidos no adecuados

²¹ Realmente quiero hacer referencia a los estadios de embrión, feto y neonato, fases donde la síntesis de ADN es muy alta y los patrones de metilación del ADN son requeridos para un desarrollo normal.

(Kim y cols., 2009). De forma similar, el envejecimiento está asociado, tanto al aumento como a la disminución de la metilación del ADN, lo que da lugar al desarrollo de trastornos neurológicos, inmunológicos o cancerígenos propios de los individuos de cierta edad (Rodenhiser y Mann, 2006).

Posiblemente los mecanismos epigenéticos son de gran relevancia en las funciones cerebrales, por lo que cualquier alteración en estos mecanismos podrían conducir a desarrollar trastornos neurológicos o a procesos neurodegenerativos. Al mismo tiempo, distintos estudios han demostrado que el epigenoma (modificaciones del ADN y/o de las histonas como ya se ha indicado) es más sensible a factores ambientales que el propio genoma (Qiu, 2006) (figura 41). En este sentido, varios factores ambientales han sido implicados, como contribuyentes, a la patogénesis de distintos trastornos mentales (Herbert, 2010). Aunque estos estudios han revelado mutaciones en genes que codifican proteínas que están asociadas con la transmisión sináptica (receptores, transportadores o moléculas de adhesión celular) (Zoghbi, 2003), el aumento de la incidencia de estos trastornos no puede atribuirse única-

mente a estos factores genéticos, ya que es improbable que las tasas de mutación hayan aumentado, tanto, y tan repentinamente. Por lo tanto, es más probable que los factores ambientales sean la causa de este aumento (Hallmayer *et al.*, 2011). No hay evidencias directas de que los factores ambientales puedan alterar el epigenoma, sin embargo, como ya se ha comentado, los gemelos monocigóticos de mayor edad tienen más diferencias epigenómicas que sus homólogos más jóvenes (Franklin y cols., 2010). Esto indicaría que los factores ambientales pueden afectar al epigenoma humano y que las diferencias epigenómicas inducidas por factores ambientales pueden contribuir a desarrollar distintos fenotipos neurológicos. Así, mientras que las enzimas que acetilan histonas permiten una correcta transcripción del ADN, modificaciones en la actividad desacetilasa pueden dar lugar a patologías como al síndrome de Rett, el Alzheimer o el Huntington. De forma similar, las enzimas que desmetilan el ADN posibilitan la correcta transcripción de éste; cambios en el patrón de metilación del ADN dan lugar al síndrome de X-frágil o la esquizofrenia (Rosales-Reynoso y cols., 2016).

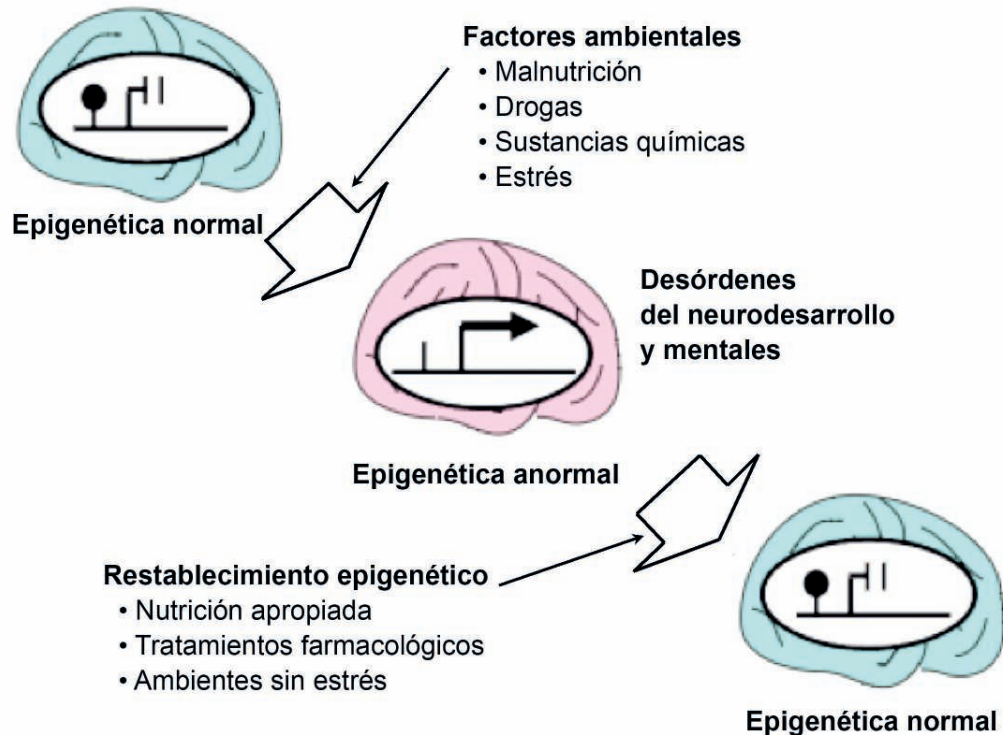


Figura 41. Factores extrínsecos que participan en patologías del neurodesarrollo y mentales (Kubota *et al.*, 2013).

RESUMEN INTERMEDIO

Aunque se ha demostrado que la activación neuronal desencadena cambios, que podríamos indicar, de tipo general en relación a los marcadores epigenéticos, el tipo de tarea a aprender y/o el momento de la misma, podrían dar lugar a «marcas» epigenéticas concretas, lo que sugeriría, en un principio, una especificidad epigenética en los procesos de formación de memoria. Así, la histona H3 es hiperacetilada tras distintos paradigmas dependientes del hipocampo, paradigmas tales como el condicionamiento contextual al miedo, o el aprendizaje espacial, o, por el contrario, la histona H4, y no la histona H3, durante otras tareas no comentadas como la inhibición latente. Por lo tanto, las modificaciones epigenéticas que conllevan la formación y consolidación de la memoria podrían ser «marcas» epigenéticas específicas.

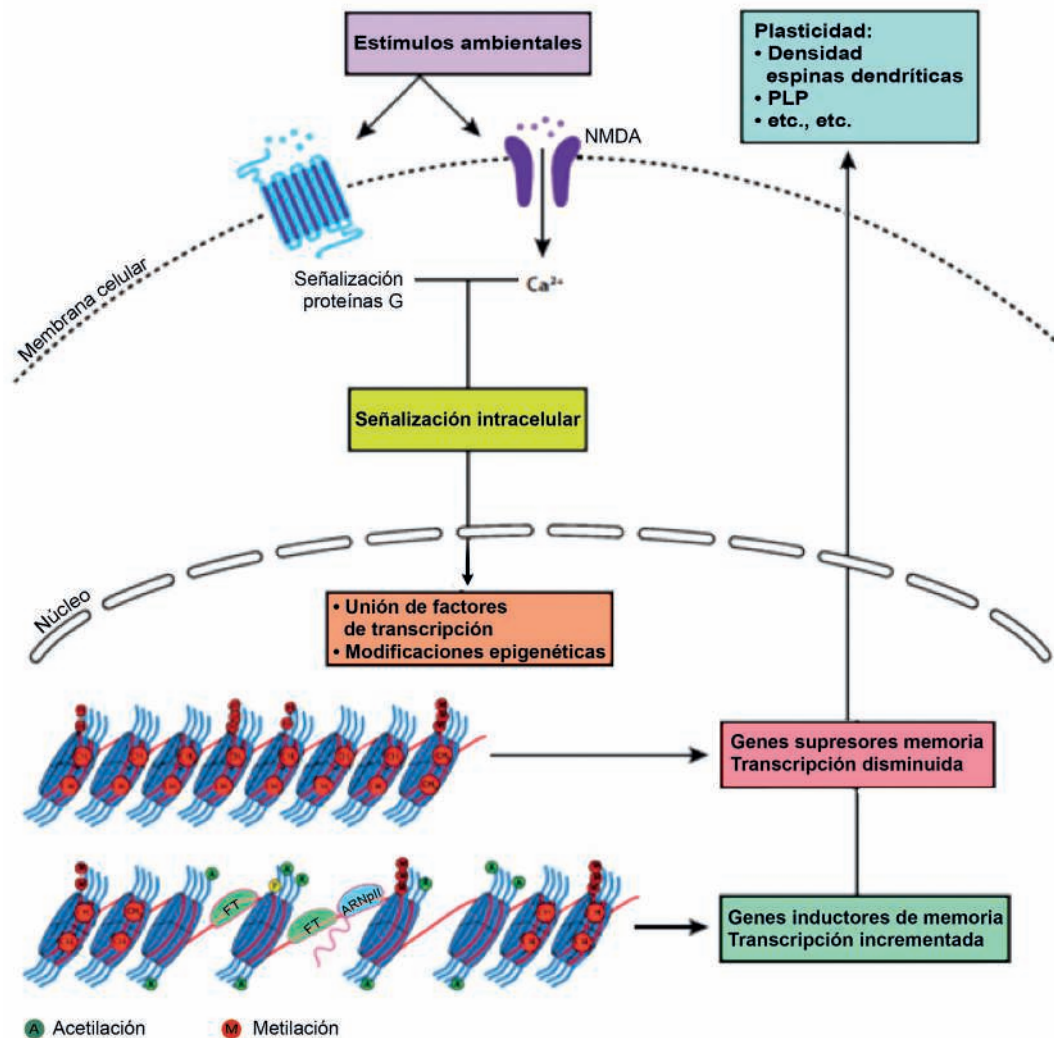


Figura. Esquema del papel de los mecanismos epigenéticos en la formación y mantenimiento de la memoria. Los estímulos ambientales inician la comunicación celular mediante la activación de receptores específicos postsinápticos. La activación del receptor estimula cascadas de señalización intracelular específicas (MAPK) que conducen a patrones particulares de modificaciones epigenéticas, que a su vez regulan el acceso de los factores de transcripción (FT) y a la ARN polimerasa II (ARN P II) a promotores génicos. Estos procesos reguladores resultan en un aumento de la transcripción de los genes inductores de la memoria y la disminución de la transcripción de genes supresores de memoria que, en última instancia, promueven la formación de memoria y su mantenimiento a través de los efectos sobre la potencia de largo plazo (PLP), la densidad sináptica, la excitabilidad celular, etc., Zovkic *et al.*, 2013.

Por otra parte, las redes o circuitos cerebrales comparten el mismo mecanismo de regulación epigenética para una misma tarea; en el condicionamiento de temor al contexto, se ha observado un patrón epigenético similar*, tanto en la región CA1 del hipocampo como en la corteza entorrinal (Gupta-Agarwal y cols., 2012; Chwang y cols., 2006), lo que implicaría que una misma modificación epigenética se utiliza en diferentes áreas cerebrales, por lo que las modificaciones epigenéticas que se observan durante el procesamiento de la memoria sustentan eventos moleculares que posibilitan la adquisición de información específica y duradera dentro de un circuito cerebral concreto.

La idea que subyace a todo lo expuesto, aunque para muchos sea poco más que un galimatías de histonas, residuos de aminoácidos, o acetilación, fosforilación y metilación de la cromatina, no es más que presentar el mecanismo a través del cual las modificaciones en la cromatina modulan la expresión génica, y que este mecanismo parece estar omnipresente en las áreas cerebrales donde tiene lugar la formación de la memoria. Los cambios dinámicos en la metilación del ADN y en las modificaciones covalentes de las histonas son el resultado de cascadas de señalización intracelular que convergen en el núcleo para ajustar el putativo equilibrio necesario entre la activación génica y la represión, y es a través de este equilibrio transcripcional como las neuronas son capaces de modular la plasticidad sináptica que subyace a toda memoria (Zovkic *et al.*, 2013).

En la figura (página anterior) se representa un modelo en el que se esquematiza el papel de los mecanismos epigenéticos en la formación y mantenimiento de la memoria. Los estímulos ambientales, que consisten básicamente en tareas de aprendizaje asociativo en modelos animales, comienzan mediante la activación de receptores postsinápticos específicos. La activación del receptor estimula cascadas de señalización intracelular específicas que conducen a patrones particulares de modificaciones epigenéticas, que a su vez regulan el acceso de los factores de transcripción y de la ARN polimerasa II a promotores de genes concretos. Estos procesos tienen como consecuencia la activación de genes involucrados en la memoria y la represión de los genes supresores como la PPI o la calcineurina, que en última instancia promueven la formación de memoria y su mantenimiento a través de los efectos sobre la PLP, la densidad de espinas, etc. (Zovkic y cols., 2013).

* Concretamente, la trimetilación de la lisina 4 (H3K4me3) y la dimetilación de la lisina 9 de la histona H3 (H3K9me2).

4. EL FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO: LA EPIGENÉTICA Y LA PLASTICIDAD SINÁPTICA

«El cuerpo se me arruga, es inevitable, pero no el cerebro!»
Rita Levi-Montalcini, Premio Nobel por el descubrimiento del factor de crecimiento nervioso.

Los cambios en la conectividad sináptica dependientes de la actividad, y las modificaciones estructurales subsiguientes, subyacen al aprendizaje y la formación de la memoria. La potenciación a largo plazo en las sinapsis del hipocampo son la forma más estudiada de plasticidad sináptica y comprende dos fases secuenciales: potenciación a corto plazo y potenciación a largo plazo (para algunos autores hay una tercera fase intermedia, es decir, corta, temprana y tardía), de las cuales, solo esta última es dependiente de la transcripción y síntesis «*de novo*» de proteínas.

Se ha demostrado que la estimulación eléctrica que conducen a potenciación a largo plazo en las sinapsis glutamérgicas induce la liberación de una proteína denominada factor neurotrófico derivado de cerebro (Brain Derived Neurotrophic Factor o BDNF). Aunque

la contribución relativa de axones y dendritas en la liberación de la neurotrofina endógena aún no está completamente aclarada (Nagappan y cols., 2009), se ha sugerido que la secreción de BDNF a partir del terminal presináptico puede contribuir a la PLP temprana a través de la modificación de proteínas ya existentes, por ejemplo, mediante la fosforilación de proteínas, mientras que el mantenimiento a largo plazo de la PLP dependería de un suministro continuo de BDNF a través de la actividad transcripcional y traduccional de las neuronas postsinápticas (Lu y cols., 2008).

BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor o factor neurotrófico derivado del cerebro): Es un factor neurotrófico, que favorece la supervivencia de las neuronas, entre otras funciones.

El BDNF forma parte de una familia de proteínas o factores, específicos del sistema nervioso y de gran homología entre todos ellos, involucrados en procesos de vital importancia, como la supervivencia, la diferenciación y proliferación neuronal durante el desarrollo del sistema nervioso (Bekinschtein y cols., 2013). Estas

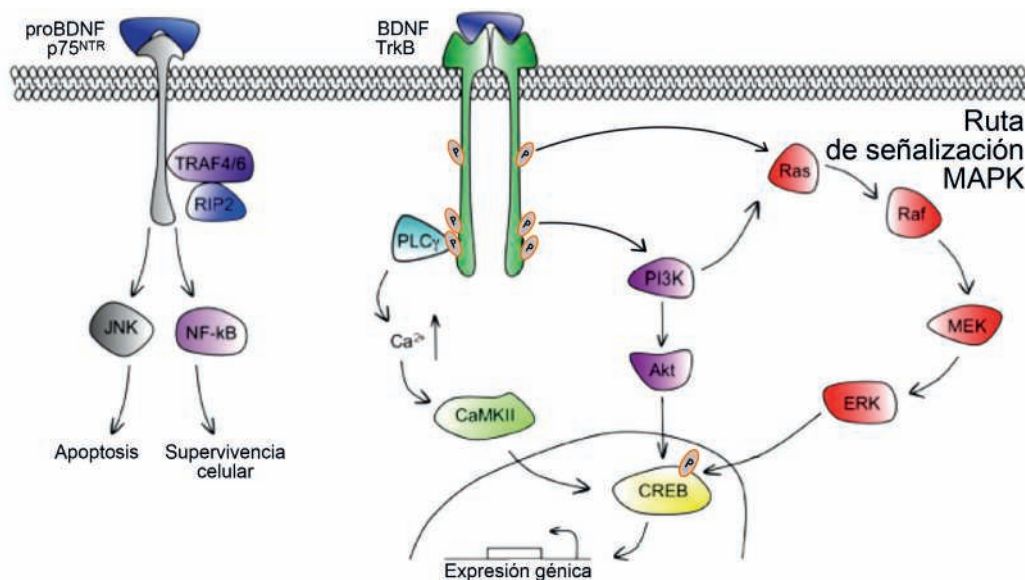


Figura 42. Reproducción Ruta de señalización del BDNF–TrkB y BDNF–p75^{NTR}. Cuando el BDNF se une a su receptor TrkB induce su dimerización y autofosforilación (círculos en naranja) de los residuos de tirosina del dominio citoplásmico que sirven como lugar de acoplamiento para distintos efectores que desencadenan la activación de tres vías principales de señalización: PLC γ , PI3K y MAPK, que finalmente conducen a la fosforilación y activación del factor de transcripción CREB, que media la transcripción de distintos genes esenciales para la supervivencia y diferenciación de las neuronas. La vía de PLC γ (fosfolipasa γ) incrementa los niveles intracelulares de Ca²⁺ y conduce a la activación de CaMKII y fosforila a CREB. Los productos lipídicos generados por la vía PI3K (fosfatidilinositol 3 quinasa) activan a kinasas como Akt, que finalmente fosforila a CREB. La cascada MAPK (Ras-Raf-MEK-ERK) conduce directamente a la fosforilación de CREB. La fosforilación de CREB por cualquiera de estas rutas intracelulares conlleva a la síntesis de proteínas, factores de transcripción como c-fos, o proteínas relacionadas con la maquinaria sináptica. El BDNF también se une al receptor p75^{NTR} con baja afinidad y conduce a procesos tan dispares como la apoptosis (a través de la cascada JNK) o la supervivencia (a través de la cascada NF-kB) mediante rutas celulares que no se van a especificar (Cunha *et al.*, 2010).

moléculas, denominadas neurotrofinas, alguna de ellas, además, participan en las conexiones sinápticas, y son moduladoras de la plasticidad neuronal. El grupo de neurotrofinas²² específicas del sistema nervioso está formado por cuatro factores²³: el factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*, NGF), el factor neurotrófico derivado de cerebro (*brain derived neurotrophic factor*, BDNF), la neurotrofina 3 (NTF3) y la neurotrofina 4/5 (NTF4/5).

El BDNF es liberado principalmente por un mecanismo excitotóxico dependiente del Ca²⁺ (receptores NMDA postsinápticos, o del flujo de Ca²⁺, presináptico). Hay una tercera vía a través de depósitos intracelu-

lares de Ca²⁺. Cunha y cols., 2010). El BDNF se une y activa, pre y postsinápticamente, a dos proteínas receptoras transmembranales diferentes: el receptor TrkB de alta afinidad (relacionado con la PLP) y el receptor de la neurotrofina p75^{NTR} con baja afinidad (relacionado con la DLP). Actualmente se acepta que prácticamente todos los efectos sinápticos del BDNF se atribuyen a la activación del receptor TrkB. La activación de TrkB por BDNF sigue el esquema general de los receptores tirosina quinasa, e inicia tres cascadas²⁴ principales de señalización intracelular esquematizadas en la figura 42. Estas vías proporcionan el mecanismo necesario para la expresión de productos génicos concretos inducidos por el BDNF en las sinapsis activadas.

Como ya se ha indicado, la PLP es la forma de plasticidad sináptica y es considerada como un correlato

²² Uno grupo de neurotrofinas está formado por factores heterogéneos pertenecientes al grupo de las citoquinas, proteínas del sistema inmune que no se van a describir.

²³ Existe dos neurotrofinas más; la neurotrofina 6 (NTF6) y la neurotrofina 7 (NTF7) que presentan una alta homología con las anteriores, pero no se han encontrado en seres humanos.

²⁴ Vía de la fosfolipasa γ (PLC γ), la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la cascada de MAPK. Figura 42.

celular del aprendizaje y memoria. La inducción de la PLP se asocia con la activación de distintas cascadas intracelulares de señalización, a las que debemos incluir las inducidas por el BDNF. Se conoce desde hace tiempo que el BDNF, a bajas concentraciones, causa la despolarización de la membrana de las neuronas (del hipocampo, entre otras neuronas), en pocos milisegundos, lo que conduce al «disparo» de un potencial de acción (Kafitz y cols., 1999). Así mismo, la inducción de la PLP conllevaba un incremento en la expresión de BDNF, así como la de su receptor TrkB (Bramham y cols., 1996) y la inserción y endocitosis de éste (necesarias para la activación de sus residuos de tirosina).

El BDNF ejerce efectos rápidos sobre la transmisión sináptica mediante modificaciones postraduccionales de proteínas sinápticas, tanto a nivel presináptico como postsináptico, a través de las rutas de señalización resumidas en la figura 42. En las sinapsis glutamérgicas, la activación inducida por BDNF (vía MAPK) aumenta la liberación de glutamato mediado por un aumento del número de vesículas sinápticas «ancladas» en las zonas activas de las sinapsis (Tyler y Pozzo-Miller, 2001) y de la fosforilación de proteínas relacionadas con este proceso de liberación, como por ejemplo, la sinapsina. Esta proteína se asocia con la membrana de las vesículas sinápticas y es un sustrato de la vía de señalización MAPK (Jovanovic y cols., 2000). La fosforilación de las sinapsinas conduce a un desprendimiento de las vesículas sinápticas unidas al citoesqueleto (filamentos de actina) localizadas cerca de la membrana presináptica, aumentando consecuentemente la probabilidad de exocitosis. Por lo tanto, la fosforilación de la sinapsina tras la estimulación del receptor de BDNF (vía TrkB) puede aumentar el acoplamiento de pequeñas vesículas sinápticas, aumentando así la liberación de glutamato (Jovanovic y cols., 2000). Además de actuar en la PLP induciendo la fosforilación de reguladores presinápticos de la maquinaria exocitótica e incrementando la liberación de glutámico, el BDNF también regula al alza proteínas como la sinaptofisina (induce la formación del canal por donde es liberado el neurotransmisor) o la sinaptobrevina (posibilita el «ataque» de las vesículas sinápticas a la membrana plasmática) involucradas igualmente en este proceso sináptico.

La fosforilación de proteínas también puede explicar algunos de los efectos postsinápticos del BDNF en estas mismas sinapsis glutamérgicas. La presencia de BDNF en neuronas hipocámpales en cultivo, aumenta la probabilidad de que el canal asociado al receptor de

NMDA se abra, presumiblemente, a través de la fosforilación de la subunidad GluN2B (posiblemente también la subunidad GluN1 mencionada previamente, plasticidad) (ver página 348), del receptor NMDA (Li y cols., 1998). Debemos recordar que las propiedades electrofisiológicas del receptor NMDA dependen de las subunidades GluN2B (Levine y cols., 2000). El BDNF también incrementó la fosforilación de la subunidad GluA1 del receptor AMPA, así como su rápida translocación a la membrana para aumentar la transmisión excitatoria en neuronas de hipocampo (ver apartado plasticidad, en página 348). (Leal y cols., 2014).

Los cambios inducidos, tanto presinápticos como postsinápticos, por el BDNF y, mediados por la fosforilación de proteínas ya existentes, probablemente sean transitorios, ya que la actividad de las fosfatasa deberían revertir los efectos inducidos por la activación del receptor TrkB. Estos efectos iniciales del BDNF deben ser continuados por cambios en las estructuras sinápticas más sostenidos en el tiempo, y que contribuyan a la PLP.

Además de los efectos en la distribución de los receptores NMDA y AMPA, el BDNF también puede contribuir a la plasticidad estructural. La inducción de PLP, como se ha descrito anteriormente, se asocia con cambios estructurales en las sinapsis, incluyendo un aumento en el número de espinas dendríticas, así como de su volumen (Herring y Nicoll, 2016). El papel del BDNF en la plasticidad estructural está mediado por la vía de MAPK que induce un aumento en el número de espinas dendríticas (Alonso y cols., 2004) e induce la polimerización de la actina (la cofilina comentada anteriormente, página 354). La polimerización de la actina en las espinas dendríticas desempeña un papel clave en el mantenimiento PLP y, por lo tanto, estas alteraciones pueden subyacer a algunos de los efectos del BDNF en la potenciación a largo plazo (Leal y cols., 2014). El BDNF parece ser de gran importancia en la PLP, así, es capaz de revertir los efectos que sobre la PLP ejerce la inhibición de la síntesis de proteínas, lo que sugiere que BDNF, a través de la señalización de TrkB, es uno de los mecanismo clave para la PLP. Por otra parte, el BDNF es capaz de aumentar su propia transcripción a través de un mecanismo mediado por CREB, y puede aumentar la expresión de sus propios receptores plasmáticos, o regular su propia liberación. Posiblemente, estas propiedades del BDNF contribuyan a la estabilización de las conexiones sinápticas (Cunha y cols., 2010). De hecho, la administración exó-

gena de BDNF puede producir una forma de potenciación sináptica (Bramham y Messaoudi, 2005).

Finalmente, el papel del BDNF en el aprendizaje y la memoria ha sido estudiado en modelos animales de experimentación. El ARNm del BDNF aumenta en el hipocampo de ratas después del entrenamiento en el laberinto de Morris (Kesslak y cols., 1998), en el laberinto de brazos radiales (Mizuno y cols.; 2000) o el condicionamiento de miedo al contexto (Hall y cols., 2000). Su regulación por el aprendizaje también se extiende a otros áreas cerebrales como a la amígdala, después del miedo condicionado (Rattiner y cols., 2004). Además, la administración de BDNF intrahipocampal mejoró el rendimiento de los animales en el laberinto de Morris (Cirulli y cols., 2004), y las infusiones pre-entrenamiento de anticuerpos anti-BDNF causaron un deterioro en esta misma tarea.

El factor neurotrófico derivado del cerebro es uno de los numerosos productos génicos necesarios para la formación de la memoria. Además de fortalecer las sinapsis, también parece crítico en una plétora de efectos en el cerebro; regula la supervivencia y diferenciación neuronal durante el desarrollo, así como la estructura y función de distintos circuitos neuronales a lo largo de la vida o la regeneración neuronal, etc. Niveles aberrantes de BDNF también han sido implicados en una serie de

enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, el Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica (Mitchelmore y Gede, 2014). De hecho, un polimorfismo²⁵ en la región codificadora del gen BDNF, denominado Val66Met, está asociado con un deterioro de memoria en seres humanos como consecuencia de un descenso en la liberación de BDNF (Baj y cols., 2013). Además, la adición de BDNF en modelos animales de trastornos neurológicos y psiquiátricos mejora la formación de memoria, así como la supervivencia de las neuronas (Nagahara y cols., 2011).

Debido al papel central del BDNF en el desarrollo del cerebro y la plasticidad, los efectos ambientales tempranos podrían afectar a los niveles de BDNF y, a largo plazo, perturbar la actividad cerebral. De hecho, los traumatismos en la niñez puede conducir a trastornos psiquiátricos en adultos y, por ejemplo, la expresión génica de BDNF se ve reducida como consecuencia del estrés agudo y/o crónico (Bouille y cols., 2012; Balaratnasingam y Janca, 2012), o incluso por la edad. Es decir, un mecanismo epigenético por el cual los efectos ambientales pueden estar alterando la expresión de BDNF. Recordamos en este punto, que los mecanismos epige-

²⁵ Un polimorfismo hace referencia a la presencia de cambios en la secuencia de ADN de un gen dando lugar a varios alelos.

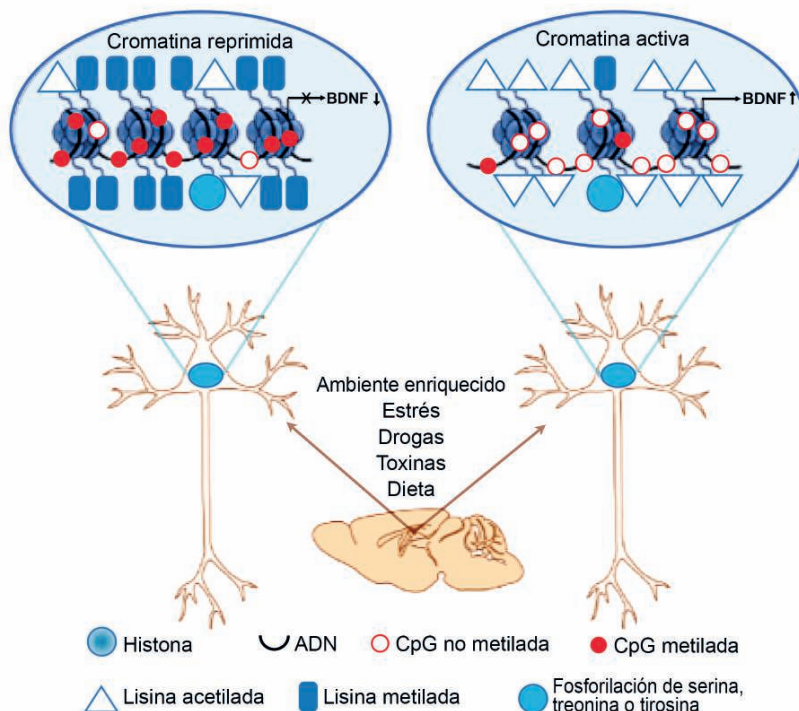


Figura 43. Diferentes estímulos ambientales conducen a la formación de patrones epigenéticos que posibilitan la transcripción de BDNF al estructurarse la cromatina de forma más laxa, o reprimirla, al volverse más compacta. La acetilación (triángulo abierto) en la lisina, K, es una impresión epigenética de la cromatina transcripcionalmente activa, mientras que la metilación de las histonas (caja azul) o del ADN se asocia principalmente con la cromatina reprimida. La fosforilación (círculo) de la serina, S, treonina, T o tirosina, Y, es sinónimo de activación génica (Karpova, 2014).

néticos puede modular la expresión génica sin alterar la secuencia de DNA, y permanecen lábiles a lo largo de toda la vida.

Los cambios epigenéticos en los residuos de histonas de las regiones promotoras del gen BDNF se producen a través de la activación de los receptores NMDA, estando este hecho asociado con diferentes paradigmas conductuales (Lubin, 2011). De igual forma, la metilación del promotor de este gen también es susceptible al

control epigenético, posibilitando así la expresión de los transcritos de BDNF (Lubin y cols., 2008).

La capacidad de respuesta del BDNF a través de las múltiples vías de señalización celular subraya su función en las redes neuronales reguladas por la actividad. Así, los estímulos ambientales, como el estrés, la nutrición, drogas, etc. dan lugar a cambios epigenéticos que modificaran la expresión de BDNF entre las neuronas/individuos (figura 43, página anterior).

RESUMEN INTERMEDIO

Una de las principales fuentes de BDNF son las sinapsis glutamatérgicas, que, como se ha indicado de forma reiterada, son las principales clases de sinapsis involucradas en la plasticidad sináptica, y en el aprendizaje y la memoria. Durante la actividad neuronal que induce la plasticidad, el BDNF y el glutamato se liberan en las sinapsis, aunque la secreción de BDNF es mucho más lenta que la de glutamato (figura). Una vez que el BDNF se une a su receptor de alta afinidad (TrkB) se desencadenan la activación de tres vías principales de señalización intracelular comentadas previamente: PLC γ , PI3K y MAPK, que finalmente conducen a la fosforilación y activación del factor de transcripción, CREB, y la subsiguiente transcripción y síntesis de proteínas, v.g. c-fos (reparar figura 42). Presinápticamente, el BDNF incrementa la liberación de neurotransmisor mediante la fosforilación de proteínas que forman parte del aparato exocitótico neuronal y, postsinápticamente, incrementa la «sensibilidad» de los receptores NMDA y AMPA mediante un aumento de la conductancia, receptores NMDA, y un rápido reclutamiento en la membrana celular de los receptores AMPA. Junto a estas rutas, el receptor BDNF es capaz de activar las vías de señalización de las Rho GTPasas (revisar apartado descrito previamente). Así, a través del receptor TrkB se activa a RhoA, Rac y Cdc42, miembros de la familia de las Rho GTPasas, los cuales, inhibiendo a la cofilina, promueven la polimerización de la actina (Hedrick y cols., 2016). Así, el BDNF activa distintas vías de señalización que pueden actuar de manera coordinada para regular los efectos celulares posteriores y necesarios a la plasticidad sináptica y la formación de memoria. La interacción entre cada una de estas vías intracelulares no son conocidas totalmente, pero el grado en el que cada una de ellas participa en cada una de las respuestas biológicas dependerá probablemente de los niveles de BDNF, del patrón temporal de estimulación del BDNF y si la señalización de esta neurotrofina tiene lugar pre o postsinápticamente (Sasi y cols., 2017).

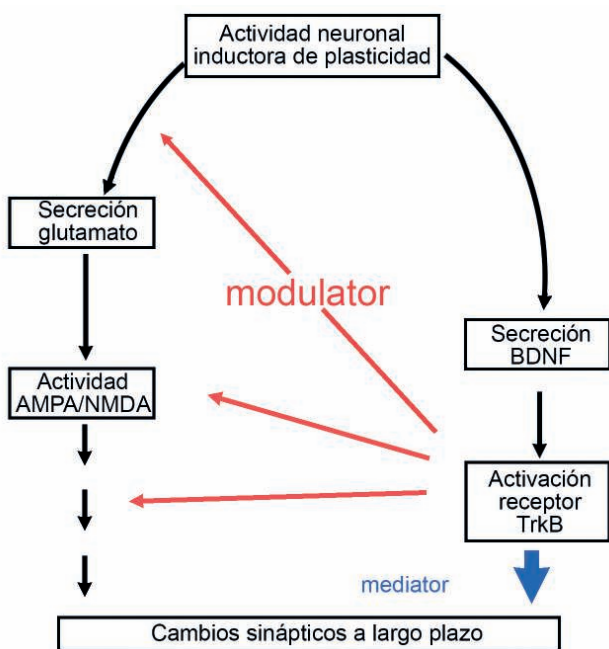


Figura. Descripción general de la señalización del BDNF. Durante la actividad neuronal que induce la plasticidad, el BDNF y el glutamato se liberan al espacio sináptico, aunque la secreción de BDNF tiene lugar con un relativo retraso a la liberación de glutamato. El BDNF se une a su receptor TrkB para activar cascadas de señalización intracelular. Presinápticamente, la señalización BDNF-TrkB facilita la liberación del neurotransmisor. En el lado postsináptico, la señalización de BDNF-TrkB aumenta la probabilidad de que el canal asociado al receptor NMDA (inotrópico) se abra, al tiempo que recluta receptores AMPA. Además, el BDNF influye en la plasticidad sináptica por medio de la síntesis de proteínas sinápticas, factores de transcripción o la remodelación de las espinas dendríticas, etc. (Sasi *et al.*, 2017).

BIBLIOGRAFÍA

- ADAMANTIDIS, A. R., ZHANG, F., ARAVANIS, A. M., DEISSEROTH, K., LECEA, L. (2007). Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*, 450, 420-424.
- ALBERINI, A.C. (2005). Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends Neurosci.*, 28,1.
- ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., MORGAN, D., RAFF, M., ROBERTS, K., WALTER, P. (2015). The Molecular biology of the cell. Garland Science. 6th edition.
- ALONSO, M., MEDINA, J. H., POZZO-MILLER, L. (2004). ERK1/2 activation is necessary for BDNF to increase dendritic spine density in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Learn. Mem.*, 11, 172-178.
- ATKINSON, R. C., SHIFFRIN, R. M. (1968). «Chapter: Human memory: A proposed system and its control processes». In Spence, K. W.; Spence, J. T. The psychology of learning and motivation (Volume 2). New York: Academic Press. 89-195.
- BADDELEY, A. D., HITCH, G. J. (1974). Recent advances in learning and motivation. New York: Edit Bower G. A. Academic; 47-89.
- BAJ, G., CARLINO, D., GARDOSI, L., TONGIORGI, E. (2013). Toward a unified biological hypothesis for the BDNF Val66Met- associated memory déficits in humans: a model of impaired dendritic mRNA trafficking. *Front. Neurosci.* 7, 188.
- BALARATNASINGAM, S., JANCA, A. (2012). Brain Derived Neurotrophic Factor: A novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders. *Pharmacol. Therap.*, 134, 116-124.
- BARCO, A. (2010). La materia de los recuerdos: Circuitos neuronales y cascadas moleculares. *Mente y Cerebro*, 40, 24-33.
- BARSKI, A., CUDDAPAH, S., CUI, K., ROH, T-Y., SCHONES, D.E., WANG, Z., WEI, G., CHEPELEV, I., ZHAO, K. (2007). High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell*, 129, 823-837.
- BÁRTOVÁ, E., KREJČÍ, J., HARNICAROVÁ, A., GALIOVÁ, G., KOZUBEK, S. (2008). Histone modifications and nuclear architecture: a review. *J. Histochem. Cytochem.*, 56, 711-21.
- BEAR, M. F., CONNORS, B., PARADISO, M. (2008). Neurociencia, 3.^a edición. Wolters Kluwer.
- BEAR, M. F., CONNORS, B. W., PARADISO, M. A. (2016). Neuroscience. Exploring the brain. Fourth edition. Wolters Kluwer.
- BEKINSCHTEIN, P., CAMMAROTA, M., MEDINA, J. H. (2014). BDNF and memory processing. *Neuropharmacology*, 76, 677-683.
- BERGER, S. L. (2007). The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature*, 447, 407-12.
- BERNARDINELLI, Y., NIKONENKO, I. MULLER, D. (2014). Structural plasticity: mechanisms and contribution to developmental psychiatric disorders. *Front. Neuroanat.*, 8, 123.
- BERNARDINELLI, Y., MULLER, D., NIKONENKO, I. (2014). Astrocyte-Synapse Structural Plasticity. *Neural Plasticity*, Article ID 232105, 13 pages.
- BESNARD, A., CABOCHE, J., LAROCHE, S. (2012). Reconsolidation of memory: A decade of debate. *Prog. Neurobiol.*, 99, 61-80.
- BIRD, A. (2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.*, 16, 6-21.
- BLISS, T. V., LOMO, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.*, 2, 331-56.
- BONIN, R. P., DE KONINCK, Y. (2015). Reconsolidation and the regulation of plasticity: moving beyond memory. *Trends Neurosci.*, 38, 336-344.
- BOSCH, M., HAYASHI, Y. (2012). Structural plasticity of dendritic spines. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 22, 383-388.
- BOTTOMLEY, M. J. (2004). Structures of protein domains that create or recognize histone modifications. *EMBO Rep.*, 5, 464-469.
- BOULLE, F., VAN DEN HOVE, D. L. A., JAKOB, S. B., RUTTEN, B. P., HAMON, M., OS, J., LESCH, K-P., LANFUMEY, L., STEINBUSCH, H. W., KENIS, G. (2012). Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry* 17, 584-596.
- BOYDEN, E. S., ZHANG, F., BAMBERG, E., NAGEL, G., DEISSEROTH, K. (2005). Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*, 8, 1263-8.
- BRAMHAM, C. R., SOUTHARD, T., SARVEY, J. M., HERKENHAM, M., BRADY, L. S. (1996). Unilateral LTP triggers bilateral increases in hippocampal neurotrophin and Trk receptor mRNA expression in behaving rats: evidence for interhemispheric communication. *J. Comp. Neurol.*, 368, 371-82.
- BRAMHAM, C. R., MESSAOUDI, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog. Neurobiol.* 76, 99-125.
- BUCCI, D. J., ROBINSON, S. (2014). Toward a Conceptualization of Retrohippocampal Contributions to Learning

- and Memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 4, 454-482.
- BUSH, D., BARRY, C., BURGESS, N. (2014). What do grid cells contribute to place cell firing? *Trends Neurosci.* 37, 136-145.
- CAJAL, S. R. (1911). *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebres*.
- CARDINALI, P. D. (2007). *Neurociencia aplicada. Sus fundamentos*. Panamericana.
- CARLSON, N. R. (2014). *Fisiología de la conducta*. Pearson.
- CARRILLO-MORA, P. (2010). Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Segunda parte: Sistemas de memoria de largo plazo: Memoria episódica, sistemas de memoria no declarativa y memoria de trabajo. *Salud Mental*, vol. 33, 2, 197-205.
- CAVAGNARI, B. M. (2011). Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(2):132-136.
- CHWANG, W. B., O'RIORDAN, K. J., LEVENSON, J. M., SWEATT, J. D. (2006). ERK/MAPK regulates hippocampal histone phosphorylation following contextual fear conditioning. *Learn. Mem.* 13, 322-328.
- CIRULLI, F., BERRY, A., CHIAROTTI, F., ALLEVA, E. (2004). Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plusmaze. *Hippocampus* 14, 802-807.
- CITRI, A., MALENKA, R. C. (2008). Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology reviews* 33, 18-41.
- CLAYTON, N. S. (2001). «Hippocampal growth and maintenance depend on food-caching experience in juvenile mountain chickadees (*Poecile gambeli*).» *Behav Neurosci*, 115, 3, 614-25.
- COHEN, N. J., EICHENBAUM, H. (1993). *Memory, Amnesia, and The Hippocampal System*. Cambridge, MA, MIT Press.
- CONWAY, M. A., PLEYDELL-PEARCE, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self memory system. *Psychological Review*, 107, 261-288.
- CORKIN, S., AMARAL, D. G., GONZALEZ, R. G., JOHNSON, K. A., HYMAN, B. T. (1997). H. M.'s Medial Temporal Lobe Lesion: Findings from Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience*, 15, 17, 10, 3964-3979.
- CRICK, F. (1984). Memory and molecular turnover. *Nature* 312, 101.
- CUNHA, C., BRAMBILLA, R. KERRIE, L. THOMAS (2010). A simple role for BDNF in learning and memory? *Frontiers in Molecular Neuroscience*. February.1.1-14.
- DAGA, R. R., SALAS-PINO, S., GALLARDO, P. (2013) La función reguladora del genoma, *Investiga y ciencia*, 447, 28-35.
- DANJO, T., YOSHIMI, K., FUNABIKI, K., YAWATA, S., NAKANISHI, S. (2014). Aversive behavior induced by optogenetic inactivation of ventral tegmental area dopamine neurons is mediated by dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111, 6455-6460.
- DAY, J. J., SWEATT, J. D. (2011) Epigenetic Mechanisms in Cognition. *Neuron* 70, 9.
- DIANA, G., VALENTINI, G., TRAVAGLIONE, S., FALZANO, L., PIERI, M., ZONA, C., MESCHINI, S., FABBRI, A., FIORENTINI, C. (2007). Enhancement of learning and memory after activation of cerebral Rho GTPases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 9,104. 2. 636-641.
- DIAS, B. G., RESSLER, K. J. (2014). Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat Neurosci.* 17, 89-96.
- DIAS, B. G., MADDOX, S., TORSTEN KLENGEL, T., RESSLER, K. J. (2015). Epigenetic mechanisms underlying learning and the inheritance of learned behaviors: *Trends Neurosci.* 38, 2: 96-107.
- DICHTER, G. S., DAMIANO, C. A., ALLEN, J. A. (2012). Reward circuitry dysfunction in psychiatric and neurodevelopmental disorders and genetic syndromes: animal models and clinical findings. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 4, 19, 23-31.
- DITYATEV, A., SCHACHNER, M., SONDEREGGER, P. (2010). The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis *Nature Reviews Neuroscience* 11, 735-746.
- DOMBECK, D. A., HARVEY, C. D., TIAN, L., LOOGER, L. L., TANK, D. W. (2010). Functional imaging of hippocampal place cells at cellular resolution during virtual navigation. *Nat. Neurosci*, 13, 1433-1440.
- EGUCHI, K., NAKANISHI, S., TAKAGI, H., TAOUFIQ, Z., TAKAHASHI, T. (2012). Maturation of a PKG-dependent retrograde mechanism for exoendocytic coupling of synaptic vesicles. *Neuron*; 74: 517-29.
- EICHENBAUM, H., DUDCHENKO, P., WOOD, E., SHAPIRO, M., TANILA, H. (1999). The Hippocampus, Memory, and Place Cells: Is It Spatial Memory or a Memory Space? *Neuron*, 23, 209-226.
- FAZZARI, M. J., GREALLY, J. M. (2004). Epigenomics: beyond CpG islands. *Nat Rev Genet*; 5, 6,446-55.
- FEIL, R. (2006). Environment and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutation Research*, 21,1-12
- FENG, J., ZHOU, Y., CAMPBELL, S. L., LE, T., LI, E., SWEATT, J. D., SILVA, A. J., FAN, G. (2010). Dnmt1 and Dnmt3a

- maintain DNA methylation and regulatesynaptic function in adult forebrain neurons. *Nat. Neurosci.* 13, 423-430.
- FERNÁNDEZ-ESPEJO, E. (2000). ¿Cómo funciona el nucleus accumbens? *Rev Neurol*; 30, 845-849.
- FLORESCO, S. (2015). The Nucleus Accumbens: An Interface Between Cognition, Emotion, and Action. *Annual review of psychology*, 66, 25-52.
- FLORES-VIEYRA, R., RAYA-PÉREZ, J. C., TORRES-MÁRQUEZ, M. E. (2005). Proteínas cinasas dependientes de Ca^{2+} : características y activación. *REB.* 24, 74-80.
- FRAGA, M. F., BALLESTAR, E., PAZ, M. F., ROPERÓ, S., SETIEN, F., BALLESTAR, M. L., HEINE-SUÑER, D., CIGUDOSA, J. C., URIOSTE, M., BENITEZ, J., BOIX-CHORNET, M., SANCHEZ-AGUILERA, A., LING, C., CARLSSON, E., POULSEN, P., VAAG, A., STEPHAN, Z., SPECTOR, T. D., WU, Y. Z., PLASS, C., ESTELLER, M. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 26,102,10604-9.
- FRANKLAND, P. W., BONTEMPI, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 119-130.
- FRANKLIN, T. B., RUSSIG, H., WEISS, I. C., GRÄFF, J., LINDER, N., MICHALON, A., VIZI, S., MANSUY, I. M. (2010). Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry.* 68,408-415.
- FRANKS, K. M., SEJNOWSKI, T. J. (2002). Complexity of calcium signaling in synaptic spines. *Bioessays.* 24, 1130-1144.
- FREUND, T. F., BUZSAKI, G. (1996). Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, 6.4. 347-470.
- FREY, U., MORRIS, R. G. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 385, 533-536.
- GAPP, K., JAWAID, A., SARKIES, P., BOHACEK, J., PELCZAR, P., PRADOS, J., FARINELLI, L., MISKA, E., MANSUY, M. M. (2014). Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci.* 17, 667-9.
- GIOVANNI, D., VALENTINI, G., TRAVAGLIONE, S., FALZANO, L., PIERI, M., ZONA, C., MESCHINI, S., FABBRI, A., FIORENTINI, C. (2007). Enhancement of learning and memory after activation of cerebral Rho GTPases. *Proc Natl Acad Sci USA* 9, 104, 2. 636-641.
- GOLLIN, E. S. (1960). Developmental studies of visual recognition of incomplete objects. *Perceptual and Motor Skills*, 11, 289-298.
- GONZÁLEZ, R., AUSIÓ, J., MÉNDEZ, J., EIRÍN, J. M. (2011). El papel clave de las histonas. *Investigación y Ciencia.* Diciembre. 423.
- GONZÁLEZ, S., CRISTIANO, E., ARGIBAY, P. (2011). Epigenética y epigenoma: un paso más allá en la etiología y potencial tratamiento de las enfermedades neurológicas. *Medicina (Buenos Aires)*; 71, 390-396.
- GORDON-WEEKS, P. R., FOURNIER, A. E. (2014). Neuronal cytoskeleton in synaptic plasticity and regeneration. *Journal of Neurochemistry.* 129, 2, 206-212.
- GREY, K. B., BURRELL, B. D. (2010). Co-Induction of LTP and LTD and Its Regulation by Protein Kinases and Phosphatases. *J Neurophysiol* 103, 2737-2746.
- GUAN, Z., GIUSTETTO, M., LOMVARDAS, S., KIM, J.-H., MINIACI, M. C., SCHWARTZ, J. H., THANOS, D., KANDEL, E. R. (2002). Integration of long-term-memory-related synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. *Cell*, 111: 483-493.
- GUAN, J.-S., XIE, H., DING, X. (2015). The role of epigenetic regulation in learning and memory, *Experimental Neurology.* 268, 30-36.
- GUIL, S., ESTELLER, M. (2009). DNA methylomes, histone codes and miRNAs: tying it all together. *Int J Biochem Cell Biol.* 41, 87-95.
- GUPTA, S., KIM, S. Y., ARTIS, S., MOLFESE, D. L., SCHUMACHER, A., SWEATT, J. D., PAYLOR, R. E., LUBIN, F. D. (2010). Histone methylation regulates memory formation. *J. Neurosci.* 30, 3589-3599.
- GUPTA-AGARWAL, S., FRANKLIN, A. V., DERAMUS, T., WHEELOCK, M., DAVIS, R. L., MCMAHON, L. L., FARAH D. LUBIN. (2012). G9a/GLP Histone Lysine Dimethyltransferase Complex Activity in the Hippocampus and the Entorhinal Cortex is Required for Gene Activation and Silencing during Memory Consolidation. *J Neurosci.* 18; 32, 5440-5453.
- HALL, J., THOMAS, K. L., EVERITT, B. J. (2000). Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat. Neurosci.* 3, 533-535.
- HALLMAYER, J., CLEVELAND, S., TORRES, A., PHILLIPS, J., COHEN, B., TORIGOE, T., MILLER, J., FEDELE, A., COLLINS, J., SMITH, K., LOTSPEICH, L., CROEN, L. A., OZONOFF, S., LAJONCHERE, C., GREYER, J. K., RISCH, N. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 68, 1095-1102.
- HEBB, D. (1949). La organización del comportamiento.
- HEDRICK, N. G., HARWARD, S. C., HALL, C. E., MURAKOSHI, H., MCNAMARA, J. O., YASUDA, R. (2016). Rho GTPase complementation underlies BDNF-dependent homo- and heterosynaptic plasticity. *Nature.* 6, 538,104-108.

- HERBERT, M. R. (2010). Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol.* 23, 103-110.
- HERRING, B. E., NICOLL, R. A. (2016). Long-term potentiation: from CaMKII to AMPA Receptor Trafficking. *Annu. Rev. Physiol.* 78, 351-65.
- HEYWARD, F. D. SWEATT, J. D. (2015). DNA methylation in memory formation: Emerging insights. *Neuroscientist.* 21,5 475-489.
- HIKIDA, T., MORITA, M., MACPHERSON, T. (2016). Neural mechanisms of the nucleus accumbens circuit in reward and aversive learning. *Neuroscience Research*, 108, 1-5.
- HOLLIDAY, R. (2002). Epigenetics comes of age in the twenty first century. *Journal of Genetics*; 81: 1-4.
- HOTULAINEN, P., HOOGENRAAD, C. C. (2010). Actin in dendritic spines: connecting dynamics to function. *J Cell Biol.* May 17;189(4):619-29.
- HUANG, E. P. (1997). Synaptic plasticity: A role for nitric oxide in LTP. *Current Biology*, 7:R141-R143.
- HUBEL, D. H., WIESEL, T. N. (1979). Brain Mechanisms of Vision. *Scientific American*, vol. 241, 130.
- HUISINGA, K. L., BROWER-TOLAND, B., ELGIN, S. C. (2006). The contradictory definitions of heterochromatin: transcription and silencing. *Chromosoma* 115:110-122.
- ILLINGWORTH, R., KERR, A., DESOUSA, D., JØRGENSEN, H., ELLIS, P., STALKER, J., JACKSON, D., CLEE, C., PLUMB, R., ROGERS, J., HUMPHRAY, S., COX, T., LANGFORD, C., BIRD, A. (2008). A novel CpG island set identifies tissue-specific methylation at developmental gene loci. *PLoS Biol.* 6,1.
- ITO, M. (2001). Cerebellar Long-Term Depression: Characterization, Signal Transduction, and Functional Roles. *Physiological Reviews*, 81 3, 1143-1195.
- JAENISCH, R., BIRD, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genet.* 33: 245-254.
- JENUWEIN, T., ALLIS, C. D. (2001). Translating the histone code. *Science*; 293(5532):1074-80.
- JOVANOVIC, J. N., CZERNIK, A. J., FIENBERG, A. A., GREENGARD, P., SIHRA, T. S. (2000). Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat. Neurosci.* 3, 323-329.
- KAFITZ, K. W., ROSE, C. R., THOENEN, H., KONNERTH, A. (1999). Neurotrophin evoked rapid excitation through TrkB receptors. *Nature* 401, 918-921.
- KALAT, J. M. 2015. Biologicalpsychology 12th edition. Cengage learning.
- KANDEL, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294, 1030-1038.
- KANDEL, E. R., DUDAI, Y., MAYFORD, M. R. (2014). The Molecular and Systems Biology of Memory. *Cell* 157. 163-186.
- KANDEL, E. R., SCHWARTZ, J. H., JESSEL T. M., SIEGELBAUM. S. A., HUDSPETH. A. J. (2013). Principles of neural science. 5th. McGraw Hill.
- KARPOVA, N. N. (2014). Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity. *Neuropharmacology* 76 709e718.
- KESSLAK, J. P., SO, V., CHOI, J., COTMAN, C. W., GOMEZ-PINILLA, F. (1998). Learning upregulates brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid: a mechanism to facilitate encoding and circuit maintenance? *Behav. Neurosci.* 112, 1012-1019.
- KIM, S., KAANG, B-K. (2017). Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory. *Experimental & Molecular Medicine* 49 e281; doi:10.1038/emm.2016.140.
- KONKEL, A., COHEN, N. J. (2009). Relational memory and the hippocampus: representations and methods. *Frontiers in Neuroscience*, 3. 2. 166-174.
- KONORSKI, J. (1948). *Conditioned Reflexes and Neuron Organization* Cambridge Univ. Press, Cambridge, UK.
- KOSHIBU, K., GRÄFF, J., BEULLENS, M., HEITZ, F. D., BERCHTOLD, D., RUSSIG, H., FARINELLI, M., BOLLEN, M., MANSUY, I. M. (2009). Protein phosphatase 1 regulates the histone code for long-term memory. *J. Neurosci.* 29, 13079-13089.
- KOUZARIDES, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell* 128, 693-705.
- KROLL, N. E. A., MARKOWITSCH, H. J., KNIGHT, R. T., YVES VON CRAMON, D. (1997). Retrieval of old memories: the temporofrontal hypotesis. *Brain*, 120,1377-1399.
- KRUPIC, J., BAUZA, M., BURTON, S., BARRY, C., O'KEEFE, J. (2015). Brain's GPS system influenced by shape of environment. *Nature*, 518, 232-235.
- KUBOTA, T., MIYAKE, K., HIRASAWA, T. (2013). Epigenetics in Neurodevelopmental and Mental Disorders. *Med Epigenet*; 1:52-59.
- KUCHARSKI. R., MALESZKA. J., FORET, S., MALESZKA, R. (2008). Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation. *Science*, 319, 1827-30.
- LAMPRECHT, R., LEDOUX, J. (2004). Structural plasticity and memory. *Nature reviews neuroscience.* 5, 45-54.
- LASHLEY, K. (1950). In search of the engram. *Symp Soc Exp Biol* 4, 454-482.
- LATTAL, M. ABEL. T. (2000). Cellular and Molecular Mechanisms of Learning and Memory. *Cerebral Signal*

- Transduction: From First to Fourth Messengers. Edited by: M. E. A. Reith
- LEAL, G., COMPRIDO, D., DUARTE, C. B. (2014). BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology* 76 639-656.
- LEE, H., KIM, D. W., REMEDIOS, R., ANTHONY, T. E., CHANG, A., MADISEN, L., ZENG, H., ANDERSON, D. J. (2014). Scalable control of mounting and attack by Esr1+ neurons in the ventromedial hypothalamus. *Nature*. May 29;509(7502):627-32.
- LEVENSON, J. M., ROTH, T. L., LUBIN, F. D., MILLER, C. A., HUANG, I. C., DESAI, P., MALONE, L. M., SWEATT, J. D. (2006). Evidence that DNA (cytosine-5) methyltransferase regulates synaptic plasticity in the hippocampus. *J. Biol. Chem.* 281, 15763-15773.
- LEVINE, E. S., KOLB, J. E. (2000). Brain-derived neurotrophic factor increases activity of NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors in excised patches from hippocampal neurons. *J. Neurosci. Res.* 62, 357-362.
- LEVINE, M. S., LI, S., CEPEDA, C., CROMWELL, H. C., ALTEMUS, K. L. (1996). Neuromodulatory actions of dopamine on synaptically evoked neostriatal responses in slices. *Synapse*, 24, 65-78.
- LI, E., BESTOR, T. H., JAENISCH, R. (1992). Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell*, 69: 915-26.
- LI, Y. X., ZHANG, Y., LESTER, H. A., SCHUMAN, E. M., DAVIDSON, N. (1998). Enhancement of neurotransmitter release induced by brain-derived neurotrophic factor in cultured hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 18, 10231-10240.
- LISMAN, J. (1989). A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 9574-9578.
- LORENZANO, P. M., CARDAMA, G. A., COMIN, M. J., ALONSO, D. F. GÓMEZ, D. E. (2010). Rho GTPasas como blancos terapéuticos relevantes en cáncer y otras enfermedades humanas. *Medicina (B. Aires)* 70: 555-564.
- LU, Y., KIMBERLY, K., LU, B. (2008). BDNF: A key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem.* 89, 3, 312-323.
- LUBIN, F. D., ROTH, T. L., SWEATT, J. D. (2008). Epigenetic regulation of BDNF gene transcription in the consolidation of fear memory. *J Neurosci.* 28:10576-10586.
- LUBIN, F. D. (2011). Epigenetic Gene Regulation in the Adult Mammalian Brain: Multiple roles in Memory Formation. *Neurobiol Learn Mem.* Jul; 96(1): 68-78.
- LUSCHER, C. MALENKA, R. C. (2012). NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD) Cold Spring Harb Perspect Biol; 4.
- LY, P. T. T., SONG, W. (2011). Loss of activated CaMKII at the synapse underlies Alzheimer's disease memory loss. *Journal of neurochemistry.* 119. 673-675.
- MAGUIRE, E. A., FRACKOWIAK, R. S. J., FRITH, C. D. (1997). Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *Journal of Neuroscience*, 17, 7103-7110.
- MAGUIRE, E. A., GADIAN, D. G., JOHNSRUDE, I. S., GOOD, C. D., ASHBURNER, J., FRACKOWIAK, R. S., FRITH, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97, 4398-4403.
- MALENKA, R. C. (2002). Synaptic plasticity. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress.* Edited by Kenneth L. Davis, Dennis Charney, Joseph T. Coyle, and Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology. Capítulo 11.147-157.
- MARTIN, J. (1998). Neuroanatomía. Prentice-Hall.
- MARTIN, S. J., GRIMWOOD, P. D., MORRIS, R. G. (2000). Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 23, 649-711.
- MCGOWAN, P., SASAKI, A., D'ALESSIO, A., DYMOV, S., LABONTÉ, B., SZYF, M., TURECKI, G., MEANEY, M. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12, 342-348.
- MILLER, C. A., SWEATT, J. D. (2007). Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron* 53, 857-869.
- MILLER, C. A., GAVIN, C. F., WHITE, J. A., PARRISH, R. R., HONASOGE, A., YANCEY, C. R., RIVERA, I. M., RUBIO, M.D., RUMBAUGH, G., SWEATT, J. D. (2010). Cortical DNA methylation maintains remote memory. *Nat. Neurosci.* 13, 664-666.
- MILLER, G. A. (1956). «The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information». *Psychological Review*, 63, 2, 81-97.
- MILNER, B., SQUIRE, L. KANDEL, E. (1998). Cognitive Neuroscience and the Study of Memory. *Neuron*, 20,3, 445-468.
- MISANIN, J. R., MILLER, R. R., LEWIS, D. J. (1968). Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*, 160, 554-5.
- MITCHELMOREA, C. GEDEB, L. (2014). Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Research*, 1586 162-172.

- MIZUNO, M., YAMADA, K., OLARIU, A., NAWA, H., NABESHIMA, T. (2000). Involvement of brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats. *J. Neurosci.* 20, 7116-7121.
- MORGAN, D. K., WHITELAW, E. (2008). The case for transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Mamm. Genome*; 19 (6):394-7.
- MORRIS, R. (1984). Development of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11,47-60.
- MORRON, E., ADROVER-ROIG, D., MIRANDA, R. PERIAÑEZ. J. A. 201. Bases neuroanómicas del aprendizaje y la memoria. Capítulo II. Ed. UOC.
- MOSER, E. I., KROPFF, E., MOSER, M-B. (2008). Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 69-89.
- MOTHET, J. P., LE BAIL, M., BILLARD, J. M. (2015). Time and space profiling of NMDA receptor co-agonist functions. *Journal of Neurochemistry*, 135, 2, 210-225.
- MUÑOZ, M. (2007). From the neuropsychology to the neuroanatomy of declarative memory. *eduPsykhé*, 6, 2, 223-244.
- NADELA, L., HUPBACHB, A., GOMEZA, R. NEWMAN-SMITHA. K. (2012). Memory formation, consolidation and transformation *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36 1640-1645.
- NADER. K., SCHAFE. G. E., LEDOUX. J. E. (2005). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406, 722-6.
- NAGAHARA, A. H.; TUSZYNSKI, M. H. (2011). Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat. Rev. Drug Discov*, 10, 209-219.
- NAGAPPAN, G., ZAITSEV, E., SENATOROV, V. V. JR., YANG, J., HEMPSTEAD, B. L., LU, B. (2009). Control of extracellular cleavage of proBDNF by high frequency neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:1267-1272.
- NATASHA, G., AARON TAN, A., FARHATNIA, Y., RAJADAS, J., HAMBLIN, M.R., KHAW, P. T., SEIFALIAN, A. M. (2013). Channelrhodopsins: visual regeneration and neural activation by a light switch. *N. Biotechnol.*, 25, 30, 5, 461-474.
- NICOLL, R. A. (2016). A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron* 93, 18. 281-290.
- NIETO, M. (2003). Plasticidad neural. *Mente y cerebro*. 4. 11-19.
- O'DONNELL, P., GREENE, J., PABELLO, N., LEWIS, B. L., GRACE, A. A. (1999). Modulation of Cell Firing in the Nucleus Accumbens. *Ann N Y Acad Sci*, 29, 877:157-75.
- O'KEEFE, J., DOSTROVSKY, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*, 34, 171-175.
- OLDS. J., MILNER, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, 47,419-27.
- OLIVARES, J. D., JUÁREZ, E. AGUILAR, F. (2015). El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje *Rev Med UV*, Enero - Junio 2015. 20-28.
- OLTON, D. S. (1979). Mazes, maps, and memory. *American Psychologist*, 34, 583-596.
- OLTON, D., SAMUELSON, R. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2: 97-116.
- PARK, M., PENICK, E., EDWARDS, J., KAUER, J., EHLERS, M. 2004. Recycling Endosomes Supply AMPA Receptors for LTP. *Science*, 24, 305, 1972-1975.
- PELEG, S., SANANBENESI, F., ZOVOILIS, A., BURKHARDT, S., BAHARI-JAVAN, S., AGIS-BALBOA, R. C., COTA, P., WITTNAM, J. L., GOGOL-DOERING, A., OPITZ, L., ET AL. (2010). Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science* 328, 753-756.
- PENFIELD, W., RASMUSSEN, T. (1950). The cerebral cortex of man: A clinical study of localization of function. Macmillan, New York.
- PERROUD N., PAOLONI-GIACOBINO, A., PRADA, P., OLIÉ, E., SALZMANN, A., NICASTRO, R., GUILLAUME, S., MOUTHON, D., STOUDEUR, C., DIEBEN, K., HUGUELET, P., COURTIET, P., MALAFOSSE, A. (2011). Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Translational Psychiatry*, 1, e59; doi:10.1038/tp.2011.60.
- PINEL, J. P. Y BARNES, S. J. (2014). Biopsychology 9th Edition Pearson.
- PLATH, N., OHANA, O., DAMMERMANN, B., ERRINGTON, M. L., SCHMITZ, D., GROSS, C., MAO, X., ENGELSBURG, A., MAHLKE, C., WELZL, H., KOBALZ, U., STAWRAKAKIS, A., FERNANDEZ, E., WALTEREIT, R., BICK-SANDER, A., THERSTAPPEN, E., COOKE, S. F., BLANQUET, V., WURST, W., SALMEN, B., BÖSL, M. R., LIPP, H. P., GRANT, S. G., BLISS, T. V., WOLFER, D. P., KUHL, D. (2006). Arc/Arg3.1 is essential for the consolidation of synaptic plasticity and memories. *Neuron* 52, 437-444.
- PURVES, D., AUGUSTINE, G. J., FITZPATRICK, D., HALL, W. C., LAMANTIA, A. S., MCNAMARA, J. O. WHITE, L. E. (2008). Neuroscience. Exploring the brain. Fourth edition. Sinauer Associates.
- QIU, J. (2006). Epigenetics: unfinished symphony. *Nature*; 441: 143-145.
- RAMIREZ, S., TONEGAWA, S. LIU, X. (2014). Identification and optogenetic manipulation of memory engrams in

- the hippocampus. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 17. 1-9.
- RATTINER, L., M., DAVIS, M., FRENCH, C. T., RESSLER, K. J. (2004a). Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B involvement in amygdala-dependent fear conditioning. *J. Neurosci.* 24, 4796-4806.
- RAVASSARD, P., KEES, A., WILLERS, B., HO, D., AHARONI, D., CUSHMAN, J., AGHAJAN, Z. M. (2013). Mehta Multisensory Control of Hippocampal Spatiotemporal Selectivity. *Science*, 340, 1342.
- RAZIN, A., RIGGS, A. O. (1980). DNA methylation and gene function. *Science*. 210: 604-10.
- REDOLAR, D. (2014). Neurociencia cognitiva Panamericana.
- REIJMERS, L. G., PERKINS, B. L., MATSUO, N., MAYFORD, M. (2007). Localization of a stable neural correlate of associative memory. *Science*, 31, 317,1230-3.
- RIGGS, A. D. (1975). X Inactivation, differentiation and DNA methylation. *Cytogenetic. Cell Genet*, 14, 9-25.
- RODENHISER, D., MANN, M. (2006). Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *Canadian medical Association Journal*. 174(3): 341-348.
- ROSALLES-REYNOSO, M. A., OCHOA-HERNÁNDEZ, A. B., JUÁREZ-VÁZQUEZ, C. I. BARROS-NÚÑEZ, P. (2016). Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de la memoria y su implicación en algunas enfermedades neurológicas. *Neurología*; 31(9):628-638.
- RUDY, J. W., BIEDENKAPP, J. C., O'REILLY, R. C. (2005). Prefrontal cortex and the organization of recent and remote memories: An alternative view. *Learn. Mem.* 12: 445-446.
- SASI, M., VIGNOLI, B., CANOSSA, M., BLUM, R. (2017). Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Arch*. Mar. 9. 017-1964-4.
- SCAMMELL, T. E., ARRIGONI, E., LIPTON, J. O. (2017). Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*. 22, 93, 747-765.
- SCHULTZ, W., DAYAN, P., MONTAGUE, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*. 14, 275: 1593-9.
- SCOVILLE, W. B., MILNER, B. (1959). Loss of recent memory after bilateral Hippocampal lesions. *J. Neurol.Neurosurg. Psychiatry*, 20, 11-21.
- SEKINO, Y., KOJIMA, N., SHIRAO, T. (2007). Role of actin cytoskeleton in dendritic spine morphogenesis, *Neurochemistry International*; 51:92-104.
- SEMON, R. W. (1921). *The mneme*. London, New York: G.Allen and Unwin Ltd.; The Macmillan Company.
- SESACK, S. R., GRACE, A. A. (2010). Cortico-Basal Ganglia Reward Network: Microcircuitry. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 35, 27-47.
- SPERRY, R. W. (1967). Split-Brain. Approach to Learning Problems. *The Neurosciences. A Study Program*. pp. 714. Rockefeller University Press, N.Y.
- SQUIRE, L. R. Memory systems of the brain. (2004). A brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem*, 82,171-177.
- SQUIRE, L. R., ZOLA, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 93, 13515-13522.
- STEFEN, H., CHAICHIM, C., POWER, J., FATH. T. (2016). Regulation of the Postsynaptic Compartment of Excitatory Synapses by the Actin Cytoskeleton in Health and Its Disruption in Disease. *Neural Plasticity*, Article ID 2371970, 19 pages.
- STUHLIK, A. (2014). Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* .8.article 106.
- STUFFREIN-ROBERTS S, JOYCE P. R. (2008). Role of epigenetics in mental disorders. *Aust N ZI Psychiatry*; 42: 97-107.
- TAKASHIMA, A., PETERSSON, K., RUTTERS, M. F., TENDOLKAR, I., JENSEN, O., ZWARTS, M. J., MCNAUGHTON, L., FERNÁNDEZ, G. (2006). Declarative memory consolidation in humans: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 17,103, 3. 756-761.
- TAZI, J., BIRD. A. (1990). Alternative chromatin structure at CpG islands. *Cell*, 23, 60, 909-20.
- TOLIAS, K. F., DUMAN, J. G., UM, K. (2011). Control of synapse development and plasticity by Rho GTPase regulatory proteins. *Prog Neurobiol*. Jul;94(2):133-48.
- TOLMAN, E. (1948). Mapas cognitivos en ratas y hombres.
- TONEGAWA, S., LIU, X., RAMIREZ, S., REDONDO, R. L. (2015). Memory engram cells have come of age. *Neuron*. 87, 5, 918-931, a.
- (2015). Memory engram cells have come of age. *Neuron*, 87, 2, 918-931.
- TONEGAWA, S., PIGNATELLI, M., ROY, D. S. RYAN, T. J. (2015). Memory engram storage and retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, 35:101-109, b.
- TULVING, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving and W. Donaldson (Eds.), *Organization of Memory* (pp. 381-402). New York: Academic Press.
- TYLER, W. J., ZHANG, X., HARTMAN, K., WINTERER, J., MULLER, W., STANTON, P., et al. (2006). BDNF increases release probability and the size of a rapidly recycling vesicle pool within rat hippocampal excitatory synapses. *J Physiol*; 574: 787-803.
- TYLER, W., POZZO-MILLE, L. (2001). BDNF Enhances Quantal Neurotransmitter Release and Increases the Number of

- Docked Vesicles at the Active Zones of Hippocampal Excitatory Synapses. *Journal of Neuroscience*, 21,12, 4249-4258.
- VANAJA, P., EKAMBARAM, P. (2011). Involvement of nitric oxide in learning & memory processes. *Indian J Med Res.* May; 133(5): 471-478.
- VERDONE, L., AGRICOLA, E., CASERTA, M. DI MAURO, E. (2006). Histone acetylation in gene regulation. *Briefings in Functional Genomics and Proteomics*. 5(3);209-221.
- WADDINGTON, C. H. (1942). The epigenotype. *Endeavour*. 1: 18-20.
- WILSON, M. A., MCNAUGHTON, B. L. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*, 20, 261, 1055-8.
- WINOCURA, G., MOSCOVITCH, M., BONTEMPI, B. (2010). Memory formation and long-term retention in humans and animals: Convergence towards a transformation account of hippocampal–neocortical interactions *Neuropsychologia* 48 2339–2356.
- WOOD, E. R., DUDCHENKO, P. A., ROBITSEK, R. J., EICHENBAUM, H. (2000). Hippocampal Neurons Encode Information about Different Types of Memory Episodes Occurring in the Same Location. *Neuron*, 27, 623-633.
- YAPICI, N., COHN, R., SCHUSTERREITER, C., RUTA, V., VOSSHALL, L. B. (2016). A Taste Circuit that Regulates Ingestion by Integrating Food and Hunger Signals. *Cell*. Apr 21;165(3):715-29.
- ZOGHBI, H. Y. (2003). Postnatal neurodevelopmental disorders: meeting at the synapse? *Science*; 302: 826-830.
- ZOVKIC, I. B., GUZMAN-KARLSSON, M. C., SWEATT, J. D. (2013). Epigenetic regulation of memory formation and maintenance. *Learn Mem* 20: 61-74. ■