

CAPÍTULO 10

Tejido nervioso y sistema nervioso

Claudio Barbeito, Juan Esteban Falcón y Víctor Magallanes

Introducción

El tejido nervioso es el principal componente del sistema nervioso. Es un tejido formado por dos variedades de células: las **neuronas** y las **células de la glía**. Además, contiene un porcentaje variable de matriz extracelular (MEC), con abundantes proteoglicanos, que en algunas regiones ocupa el 25 % del volumen tisular y en otras es muy escasa. Las células de la glía son las más numerosas y poseen múltiples funciones entre las que se incluyen: sostén, nutrición y defensa. Las neuronas son células especializadas en dos funciones: la excitabilidad frente a estímulos y la conductibilidad de un impulso eléctrico (impulso nervioso) como respuesta a ese estímulo. Las neuronas poseen un **soma o cuerpo** desde el que parten prolongaciones. Las prolongaciones son las **dendritas** que por lo general son múltiples y cortas, y el **axón** que es único y largo (**Fig. 1**). Una **fibra nerviosa** es un axón rodeado de vainas derivadas de células de la glía. Las neuronas son capaces de transmitir el impulso nervioso a otras neuronas o a otros tipos celulares (como, por ejemplo, células musculares o células glandulares) mediante un proceso conocido como **sinapsis**.

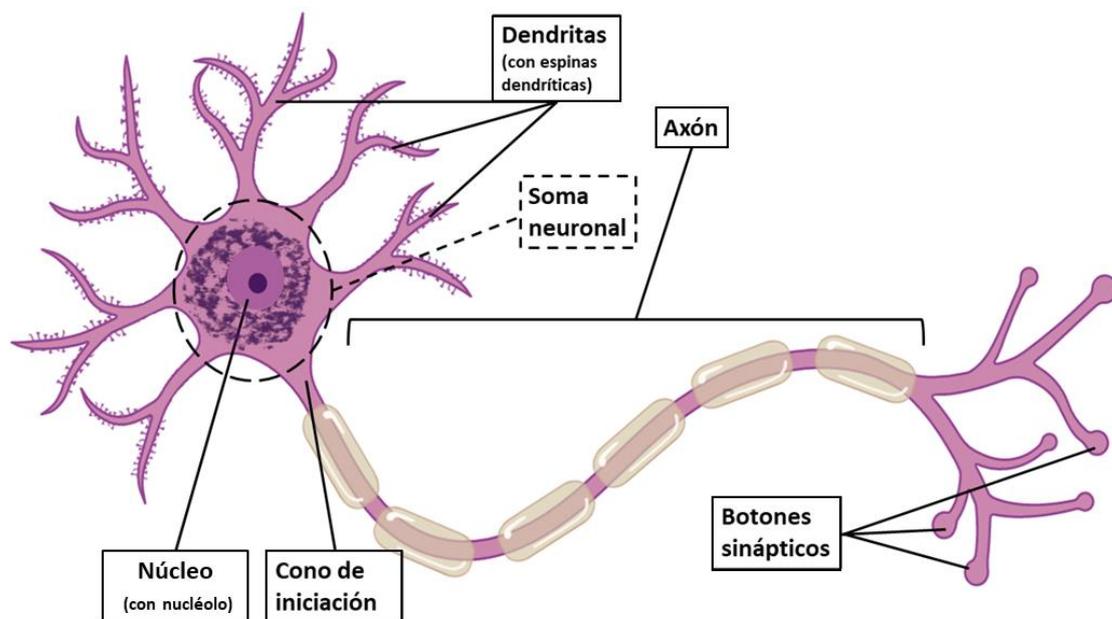


Figura 1. Esquema. Estructura general de una neurona. Línea discontinua rodea al soma, que contiene la sustancia tigróidea alrededor del núcleo. Axón rodeado de manera discontinua por células de Schwann. Autores: Dr. Claudio Barbeito, Méd. Vet. Juan Esteban Falcón, Méd. Vet. Víctor Magallanes (CB-JF-VM).

La continuidad entre el soma y las prolongaciones es difícilmente perceptible con la coloración de HE. Sin embargo, las técnicas de impregnación metálica permiten reconocer esa continuidad. Con la utilización de estas técnicas el científico español Santiago Ramón y Cajal determinó, a principios del Siglo XX, que las neuronas son células individuales relacionadas unas con otras por contigüidad y no por continuidad. De esta manera postuló la doctrina neuronal, que incluía a las neuronas en el marco de la teoría celular y dejó atrás el modelo reticularista, propuesto entre otros por Camilo Golgi, que consideraba que el tejido nervioso estaba formado por redes de citoplasma sin individualidad celular.

El sistema nervioso regula tanto la función de los restantes sistemas orgánicos como la relación del organismo con el medio externo. Tradicionalmente se lo divide en un **sistema nervioso central** (SNC) y un **sistema nervioso periférico** (SNP). El SNC está compuesto por el **encéfalo** y la **médula espinal** que contienen un canal central derivado de la luz del tubo neural y están ubicados dentro de cavidades óseas. El tejido nervioso en el sistema nervioso central posee algunas áreas compuestas por sustancia gris y otras por sustancia blanca; en las primeras se localizan los cuerpos neuronales que no están presentes en la sustancia blanca. El SNP está formado por nervios, ganglios y órganos receptores periféricos. Esta es una división útil para estudiar al sistema nervioso, pero no constituye una verdadera división anatómica debido, por ejemplo, a que las fibras nerviosas que componen los nervios del SNP se originan de somas neuronales ubicados en el SNC. Desde un punto de vista funcional, se describen un **sistema nervioso autónomo** (SNA) o vegetativo, de control involuntario, que monitorea y coordina la función de los órganos internos; y un **sistema nervioso somático** (SNS), de control mayoritariamente voluntario o consciente, que recoge la información sensorial periférica, la procesa y la ejecuta especialmente a través del aparato locomotor.

El desarrollo del sistema nervioso se inicia en un momento temprano de la ontogenia, aunque su diferenciación es muy tardía. La inducción mediada por la notocorda produce cambios morfológicos en el ectodermo dorsal, que llevan a la formación secuencial de la **placa**, el **surco** y el **tubo neural** a partir del que se desarrolla el SNC. Simultáneamente, a los lados del tubo neural se forman las **crestas neurales** que originarán al SNP y a estructuras no nerviosas como el esqueleto de la cara y los melanocitos. La porción más craneal del tubo neural experimenta una dilatación que posteriormente se divide en tres vesículas, denominadas de craneal a caudal: **pro-encéfalo**, **mesencéfalo** y **rombencéfalo**. Mediante posteriores subdivisiones el prosencéfalo origina al **diencéfalo** y al **telencéfalo**, mientras que el rombencéfalo forma al **mielencéfalo** y al **metencéfalo**. El mesencéfalo no experimenta nuevas divisiones (**Fig. 2**). Estas vesículas originan los distintos segmentos del encéfalo, mientras a partir de la porción caudal no dilatada del tubo se desarrolla la médula espinal. La luz del tubo neural persiste como **conducto del epéndimo** en la médula espinal y como el **sistema de ventrículos cerebrales** en el encéfalo; por ellos circula el líquido cefalorraquídeo. Tanto el conducto del epéndimo como los ventrículos cerebrales están revestidos por un epitelio que contiene células madre que originan tanto a los **neuroblastos** (precursores de las neuronas) como a distintos **glioblastos** (precursores de la mayoría de las células de la glía).

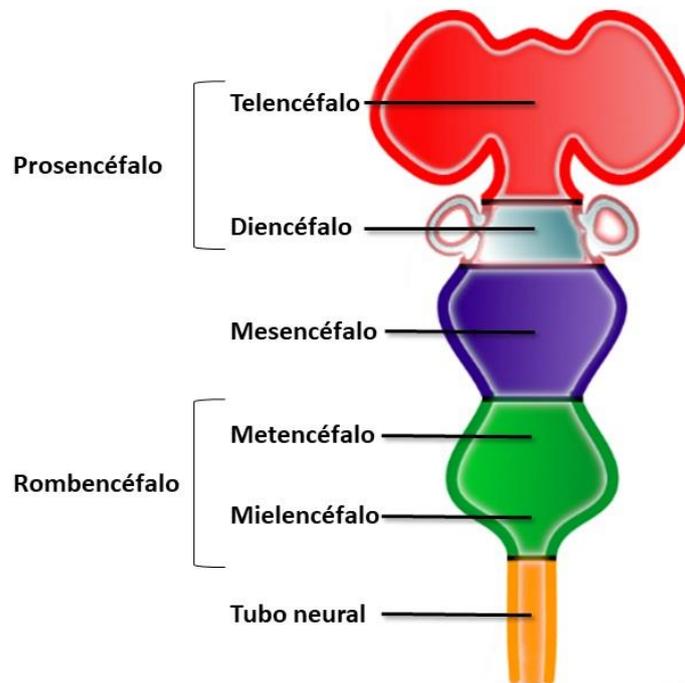


Figura 2. Esquema. Vesículas cefálicas durante el desarrollo embrionario. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Células del tejido nervioso

Neuronas

Las neuronas son células especializadas en recibir estímulos y transmitirlos como impulsos. Constan de un **soma** y dos tipos de prolongaciones, **axón** y **dendritas** (Fig.1). Por lo general, el axón es único y más delgado y largo que las dendritas; mientras que estas son, en la mayoría de los casos, múltiples y muy ramificadas. Debido a la existencia de un único axón y a la distribución de las organelas en zonas específicas en relación con él, las neuronas se consideran células polarizadas; sin embargo, a diferencia de las células epiteliales, no poseen polos basal y apical.

El **soma neuronal** suele ser grande; por ejemplo, su diámetro es de hasta 150 μm en las neuronas motoras de la médula espinal. Sin embargo en otras, como las llamadas granos cerebelosos, es de alrededor de 5 μm (se encuentran entre las células más pequeñas del organismo). El soma posee un núcleo muy laxo (a este tipo de núcleos se lo suele denominar vesiculoso) con un nucléolo muy grande, aunque en las neuronas más pequeñas la cromatina se encuentra más condensada. Ocasionalmente, se encuentran neuronas binucleadas. El citoplasma del soma se denomina **pericarion**.

Las dendritas son más gruesas en su origen, pero a medida que se alejan del soma se hacen más delgadas, pierden muchas organelas y se ramifican. En estas ramificaciones aparecen pequeñas proyecciones, **las espinas dendríticas (Fig. 1)**, zonas especializadas que son sitio de sinapsis. Las espinas dendríticas se modifican como consecuencia de cambios en su citoesqueleto, y estos cambios permiten que se desarrollen nuevas sinapsis en las neuronas del SNC, este proceso es importante para que se establezca la memoria.

El axón es mucho más largo que las dendritas, tanto que en algunas neuronas motoras se origina desde somas que se encuentran en la médula espinal y llega hasta los dedos. El axón se origina en una proyección cónica del soma denominada **cono de iniciación** (cono axónico). Desde allí mantiene un diámetro constante y está poco ramificado en casi toda su longitud. Por lo general origina durante su recorrido solamente una rama, que emerge en ángulo recto y luego se dirige en sentido retrógrado. Sin embargo, la porción terminal del axón, el **telodendrón**, se ramifica; los extremos de sus ramas son dilataciones denominadas **botones terminales** (botones sinápticos).

En el pericarion existen áreas basófilas: la **sustancia tigroidea** (corpúsculos de Nissl), que corresponde a las regiones en que se localiza el RER. Esta organela no alcanza al cono de iniciación del axón y en las dendritas únicamente se localiza en su origen. El complejo de Golgi rodea al núcleo (Golgi descubrió esta organela utilizando técnicas de impregnación con sales de plata en neuronas) y se introduce en el inicio de las dendritas, pero no en los axones. El REL se encuentra tanto en el soma como en las prolongaciones. Las mitocondrias son abundantes en toda la célula, pero especialmente en el botón terminal del axón y en cercanía de las espinas dendríticas. Se ha demostrado la existencia de ribosomas libres y ARNm en las cercanías de las espinas dendríticas y los botones terminales, lo que permite la síntesis local de algunas proteínas importantes para el proceso de sinapsis.

El citoesqueleto de las neuronas es indispensable para el transporte intracelular y para el mantenimiento de la forma en una célula con prolongaciones tan largas. Los **neurofilamentos**, que son los filamentos intermedios de estas células, se agrupan formando estructuras conocidas como neurofibrillas. Se encuentran en toda la neurona, pero tienen una función estructural fundamental en el sostén de los axones. Los microfilamentos abundan en la periferia del soma y en las terminaciones axónicas. Los microtúbulos (conocidos como neurotúbulos) también se encuentran en toda la célula, pero en el axón forman estructuras que permiten el transporte de vesículas y organelas hasta el botón terminal. El cuerpo neuronal posee diversas inclusiones. Debido a su vida larga, las neuronas acumulan el pigmento de desgaste llamado lipofuscina. También pueden encontrarse pigmentos derivados del hierro e inclusiones de lípidos y glucógeno que actúan como reserva energética. En algunas áreas del SN existen neuronas que contienen melanina.

Las neuronas se clasifican según distintos criterios. Si se considera la **forma del soma** pueden ser piramidales, estrelladas, esféricas, ovoides o piriformes. Si el criterio es la **cantidad de prolongaciones**, la mayoría de las neuronas son multipolares ya que poseen numerosas prolongaciones (varias dendritas y un axón). Sin embargo, existen neuronas bipolares que tienen

un axón y una dendrita muy similares entre sí, este tipo de neurona generalmente se encuentran en los órganos de los sentidos. En el SNA, y durante el desarrollo embrionario en otras localizaciones, existen neuronas unipolares que poseen una sola prolongación con características de axón. Por último, las neuronas pseudounipolares que se localizan en los ganglios nerviosos dorsales, tienen un axón y una dendrita muy similares entre sí y fusionados en su origen (**Fig. 3**).

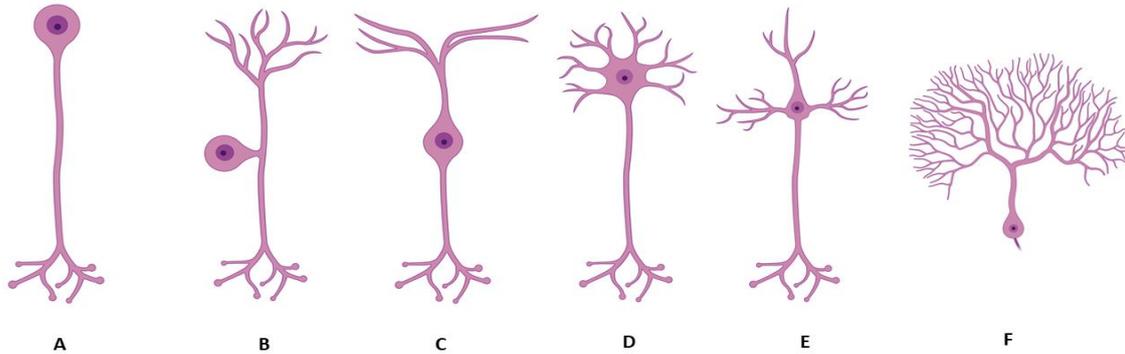


Figura 3. Tipos de neuronas. A. Unipolar. B. Pseudounipolar. C. Bipolar. D. Multipolar estrellada. E. Multipolar piramidal. F. Multipolar piriforme. Autores: CB-JF-VM (ver ref.)

Las neuronas también pueden clasificarse por su **función**. Algunas son **sensoriales** porque reciben estímulos del medio ambiente y del propio organismo y los transportan hacia el SNC. Otras son **motoras** que llevan la respuesta desde el SNC hacia los órganos efectores (por ejemplo, células musculares o epitelios glandulares). Los términos *aférente* y *eférente* son prácticamente sinónimos de *sensorial* y *motor*. La mayoría de las neuronas no son ni sensoriales ni motoras sino que son **interneuronas**. Estas son pequeñas, hacen sinapsis con otras neuronas, pero no forman parte de los receptores sensoriales ni contactan con los órganos efectores, sus funciones son regulatorias. Otra variedad especial son las neuronas neurosecretoras que, al igual que las células glandulares endocrinas, liberan hormonas hacia la circulación sanguínea.

Células de la glía o neuroglia

El término glía proviene del griego y significa pegamento; esta denominación fue acuñada a mediados del siglo XIX y refleja lo que en ese momento se pensaba sobre las funciones de la glía. Actualmente se sabe que sus funciones son múltiples y complejas. Existen una **glía central** y una **periférica**. La primera se divide en glía **epitelial**, **macroglia** (que incluye a la **astroglia** y a la **oligodendroglia**) y **microglia** (Fig. 4). En el sistema nervioso periférico la glía está compuesta por las **células de Schwann**, las **células satélites** y la **glía entérica** (también llamada **enteroglia**).

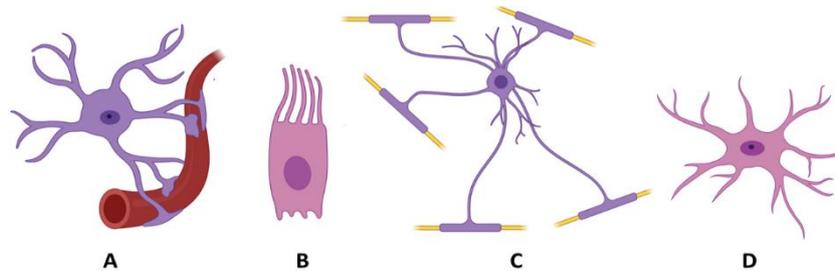


Figura 4. Células de la glía central A. Astrocito. B. Ependimocito. C. Oligodendrocito. D. Microglíocito. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Glía epitelial

Como su nombre indica, las células que conforman esta variedad de glía, los **ependimocitos**, se disponen como un epitelio que tapiza internamente a los ventrículos cerebrales y al conducto del epéndimo (**Fig. 5**), por esta localización también se la denomina glía ependimaria. Los ependimocitos poseen forma cúbica o cilíndrica, son más altas en el conducto del epéndimo que en los ventrículos. Los núcleos son esféricos u ovoides según la altura de las células. Estas células presentan cilios en el polo apical. No apoyan en una lámina basal, sino que están rodeadas por una capa continua de prolongaciones astrocitarias. En algunas regiones del encéfalo existen áreas muy vascularizadas, los **plexos coroideos**, tapizados por una glía epitelial de células cúbicas que intervienen en el intercambio iónico necesario para formar el líquido cefalorraquídeo. En la región del hipotálamo, existe una población muy particular de glía epitelial, los **tanicitos**. Estas células poseen prolongaciones muy largas que le permiten contactar tanto con la luz del ventrículo como con las neuronas neurosecretoras del hipotálamo.

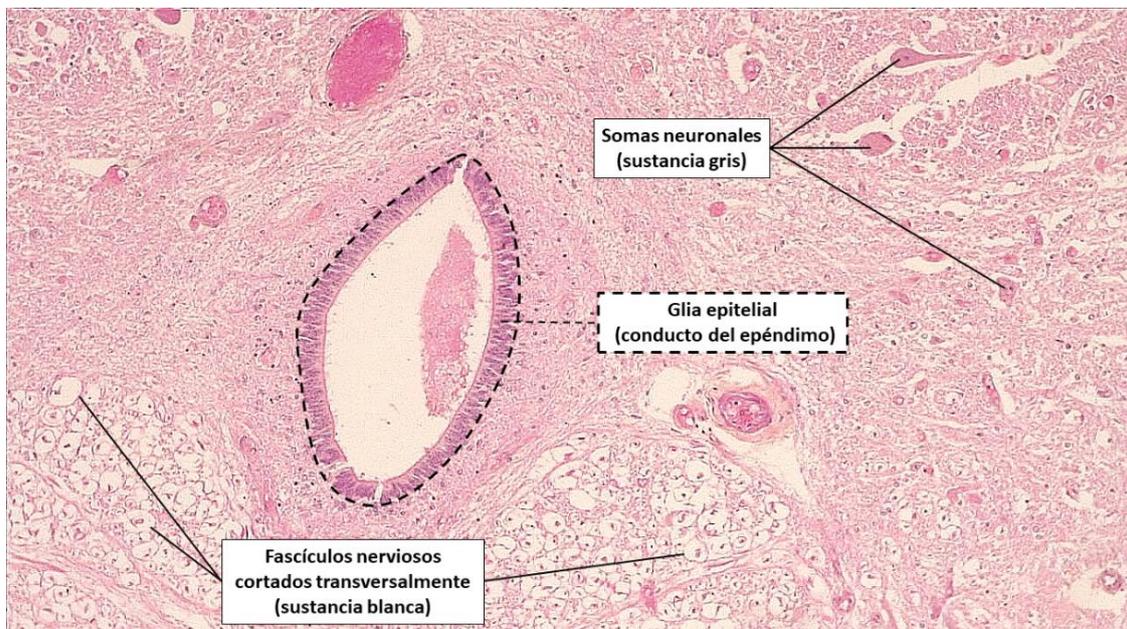


Figura 5. Microfotografía. Médula espinal: sustancia gris y sustancia blanca. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP, 10X. HE.

Astroglia

La astroglia está formada por los **astrocitos**, que son las células más numerosas y grandes de la glía central. El nombre deriva de su forma, que recuerda a la de una estrella, con un cuerpo y numerosas prolongaciones que se expanden en su porción terminal formando los denominados “pies”. Estas expansiones pueden contactar con los vasos sanguíneos (por ese motivo se las denomina pies vasculares o chupadores), con los cuerpos neuronales, con las fibras nerviosas o con otras células de la glía (**Fig. 6**).

Los astrocitos poseen un núcleo esférico, más grande y laxo que el de otras células de la glía. Almacenan glucógeno como reserva energética. Su citoesqueleto se caracteriza por la presencia de filamentos intermedios compuestos por la proteína glial fibrilar ácida (GFAP, por su nombre en inglés).

En algunas regiones las prolongaciones de los astrocitos se unen entre sí y contribuyen a la formación de barreras, que separan al resto del tejido nervioso de los vasos sanguíneos. También forman las membranas limitantes que separan a los órganos del SNC de las capas de tejido conectivo que los rodean (meninges). Las prolongaciones que contactan con la piamadre, la más interna de las meninges, se denominan prolongaciones subpiales (**Fig. 6**).

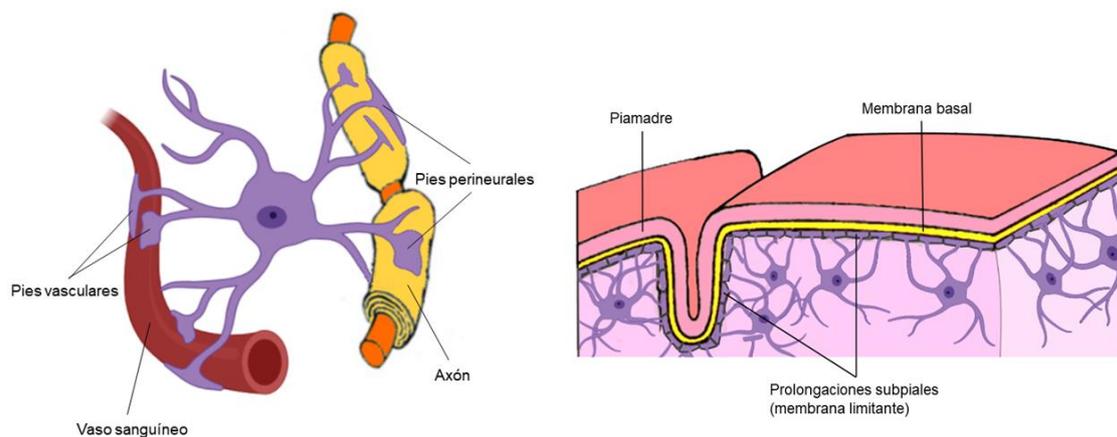


Figura 6. Esquemas. Izquierda: astrocito con sus prolongaciones. Derecha: membrana subpial. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Los astrocitos poseen múltiples funciones. La red que forman es un verdadero sostén para todos los componentes del SNC. Por otra parte, son las células encargadas de nutrir a las neuronas; algunas de sus prolongaciones contactan con los vasos sanguíneos y captan nutrientes que transitan su interior hasta llegar a las neuronas con quienes contactan mediante otras prolongaciones (**Fig. 6**). En el sentido inverso, captan desechos neuronales y los transportan hasta los vasos. De esta manera, las neuronas quedan aisladas de la circulación, lo que las protege de potenciales tóxicos. Además, los astrocitos forman la llamada “cicatriz astrocitaria” que reemplaza a las neuronas muertas después de una lesión. En algunos procesos patológicos se convierten en astrocitos reactivos y adquieren capacidad fagocítica. En las últimas décadas se ha avanzado mucho en el conocimiento sobre la importancia de los astrocitos en el mantenimiento de un medio extracelular adecuado para la homeostasis neuronal, tanto por la captación de iones K^+ del medio extracelular, como por la regulación del proceso de sinapsis. En este último caso, intervienen en la captación del exceso de neurotransmisores que podrían generar neurotoxicidad y secretan sustancias que

modifican a las membranas neuronales. También secretan factores que estimulan la supervivencia de neuronas y de otras células gliales.

Existen tres variedades de astrocitos. Los **astrocitos protoplasmáticos** se ubican en la sustancia gris del SNC y poseen numerosas prolongaciones, que son gruesas, cortas y ramificadas. Los **astrocitos fibrosos**, propios de la sustancia blanca, tienen menos prolongaciones, que son más largas y delgadas; además poseen menos ramificaciones que suelen originarse en ángulo recto. Existe un tercer tipo de astrocito con características intermedias, que se ubica en el límite entre sustancia blanca y gris.

Oligodendroglia

Esta variedad de glía está constituida por los oligodendrocitos. El nombre de estas células se debe a que poseen pocas prolongaciones (del griego oligo: escasos). Son más pequeños que los astrocitos y su núcleo, además de tener menor tamaño, es más denso. Se caracterizan por un gran desarrollo de los microtúbulos, tanto en su cuerpo como en sus prolongaciones. Por su ubicación se clasifican en perivasculares, perineuronales o satélites (que se ubican al lado de los cuerpos neuronales) e interfasciculares (se localizan en hilera entre los axones). Los oligodendrocitos interfasciculares (**Fig. 4 y 8B**) son los más conocidos, y su función principal es la producción de mielina en el SNC. Los otros tipos de oligodendrocitos participan del sostén neuronal, aunque no está claramente establecida su función.

Microglia

La forman los microgliocitos; células que tienen un origen embriológico diferente a las restantes células de la glía: durante el desarrollo prenatal derivan de los precursores de monocitos/macrófagos que llegan desde la sangre. Posteriormente, pueden formarse a partir de la llegada de nuevos monocitos o por proliferación de células microgliales preexistentes. Son células pequeñas de núcleo alargado con pocas prolongaciones, cortas y retorcidas. Poseen pequeñas proyecciones puntiagudas que emergen tanto desde el cuerpo como desde las prolongaciones. Son células fagocíticas que cumplen funciones relacionadas con la protección y la defensa. Cuando intervienen en la remoción de restos celulares, como los presentes en alteraciones que cursan con muerte neuronal, su citoplasma es más grande y de aspecto espumoso debido a la fagocitosis de material rico en lípidos.

Células de Schwann

Son células alargadas que acompañan a los axones en el SNP y forman sus vainas. Presentan aspecto y composición diferente según se encuentren formando fibras mielínicas o amielínicas y también cuando se encuentran rodeando la porción terminal del axón. Están rodeadas por una lámina externa.

Células satélites

Son células aplanadas de núcleos pequeños, esféricos y laxos que rodean a las neuronas en los ganglios nerviosos raquídeos. En los ganglios entéricos, que se localizan en la pared de los órganos del sistema digestivo, no se encuentran células satélites típicas, sino que se localizan

células gliales estrelladas: la **glía entérica**. Las células de Schwann, las satélites y la glía entérica derivan de un mismo precursor que se diferencia según la localización.

Fibras nerviosas

En el sistema nervioso, el concepto de fibra refiere a los axones de las neuronas y las vainas que los cubren. Las dendritas siempre carecen de vainas, pero los axones poseen vainas de dos tipos: **vaina de mielina** y **vaina de Schwann**. La vaina de Schwann se encuentra en todos los casos, cuando la fibra se localiza en el SNP, pero según tenga o carezca de vaina de mielina una fibra nerviosa puede ser mielínica o amielínica, respectivamente.

Fibras mielínicas

Se caracterizan porque el axón está rodeado de una vaina de mielina con una gran cantidad de lípidos en su composición. Los lípidos son especialmente colesterol, fosfolípidos y glicolípidos, derivados de la membrana plasmática de las células que la originan (oligodendrocito en SNC o célula de Schwann en SNP). Esta vaina se ve interrumpida en zonas denominadas **nodos de Ranvier** (Fig. 7). La vaina de mielina posibilita una conducción más rápida del impulso nervioso en las fibras que la poseen, proceso conocido como **conducción saltatoria**.

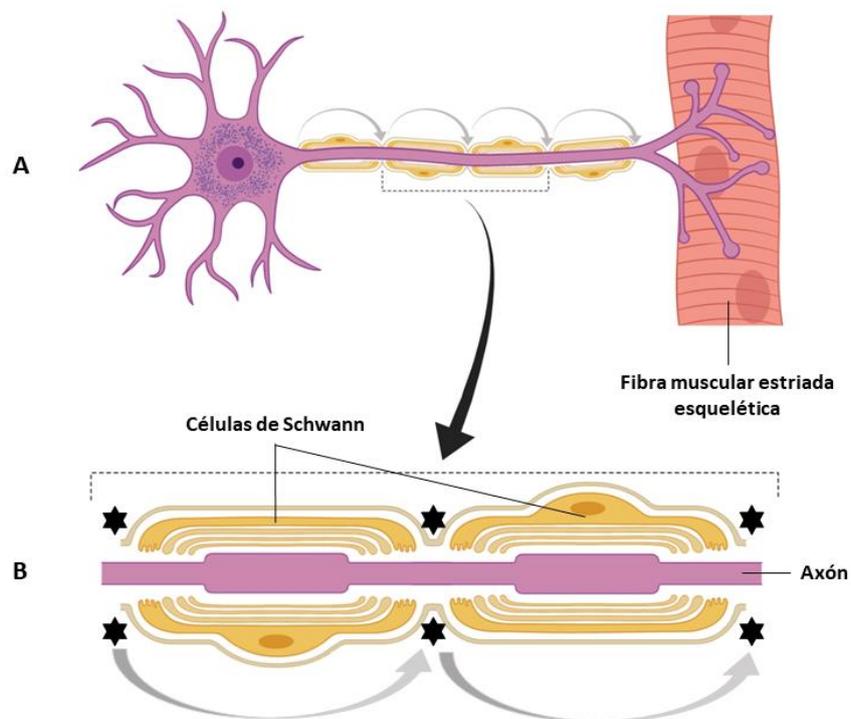


Figura 7. Esquemas: A: relación entre una neurona y el órgano efector. Flechas: sentido y naturaleza saltatoria del impulso. B: imagen ampliada de A. Estrellas: nodos de Ranvier. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Fibras mielínicas en el SNP

El proceso de mielinogénesis en el SNP comienza cuando el axón queda incluido en un surco de la célula de Schwann. Desde uno de los labios de este surco surge una extensión de la célula de Schwann, casi exclusivamente formada por la membrana, que se enrolla progresivamente sobre el axón de forma tal que se genera la vaina de mielina compuesta por capas de membrana con muy escaso citoplasma entre ellas. El citoplasma restante y el núcleo de la célula de Schwann quedan en la periferia de la fibra y forman la vaina de Schwann (**Fig. 8A y 9A**). Dado que las células de Schwann miden como máximo 1 mm y el axón tiene una longitud mucho mayor, numerosas células de Schwann se disponen unas a continuación de otra para formar la vaina de mielina de toda la fibra. El espacio que queda entre dos células de Schwann contiguas es el nodo de Ranvier (**Fig. 7**). La lámina externa que rodea a la célula de Schwann se introduce en los nodos.

|

Fibras mielínicas en el SNC

Las vainas de mielina del SNC son muy parecidas a las del SNP, aunque su formación es distinta. Las células que las originan son los oligodendrocitos, pero, a diferencia de las células de Schwann, éstos no se enrollan por completo sobre el axón, sino que lo hacen cada una de sus prolongaciones. De esta manera, un mismo oligodendrocito forma la vaina que rodea a entre 10 y 60 axones, uno por cada prolongación (**Fig. 8B**). También existen nodos de Ranvier entre las vainas formadas por las prolongaciones de diferentes oligodendrocitos. En los nodos de Ranvier del SNC se introducen prolongaciones de los astrocitos, manteniendo aislado al axón del medio extracelular. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en el SNP, en el SNC no existe el equivalente a la vaina de Schwann ni una lámina externa. La formación de mielina en el SNC comienza en etapas tardías del desarrollo prenatal y continúa durante las primeras etapas del posnatal.

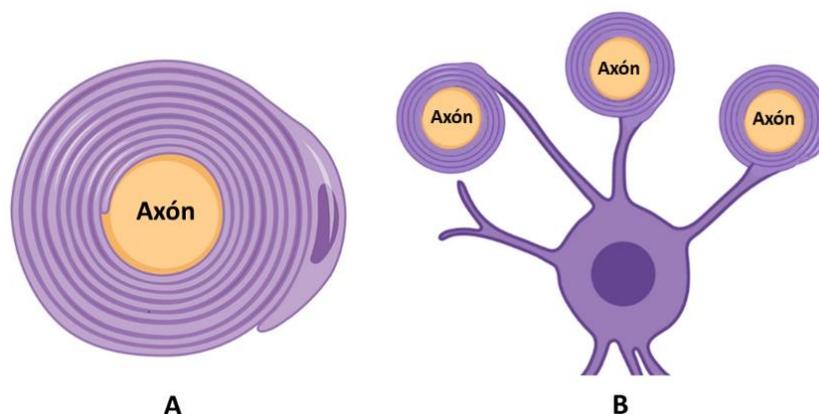


Figura 8. Esquemas. Formación de las fibras mielínicas. A: SNP. Célula de Schwann rodeando a un axón. B: SNC. Prolongaciones de un oligodendrocito interfascicular rodeando cada una a un axón. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Fibras amielínicas

Las fibras amielínicas en el sistema nervioso periférico tienen únicamente vaina de Schwann. Estas vainas de Schwann se forman a partir de invaginaciones de las células de Schwann en las que quedan contenidos los axones, sin un proceso de enrollamiento como el producido en las fibras mielínicas. En este caso una misma célula de Schwann presenta numerosas invaginaciones y puede albergar varios axones (**Fig. 9B**). En las fibras amielínicas del SNC, las prolongaciones de las células de la glía contactan con las prolongaciones neuronales sin que se formen vainas definidas.

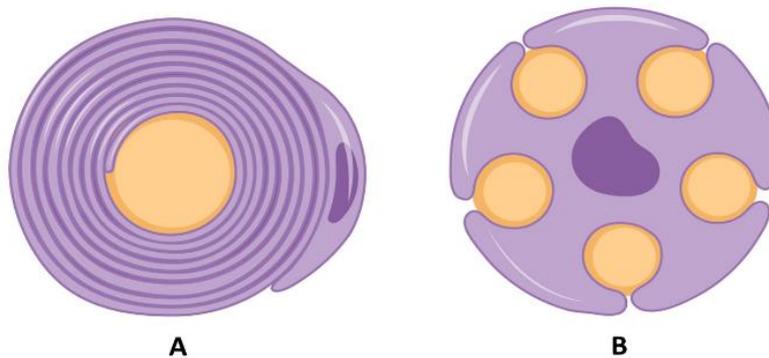


Figura 9. Esquemas. Formación de fibras nerviosas en el SNP. A. Fibras mielínicas. B. Fibras amielínicas. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Bases celulares de la funcionalidad del tejido nervioso

Excitabilidad y conductibilidad

Para comprender estos procesos es necesario recordar que existen diferencias en las concentraciones de distintos iones entre un lado y el otro de la membrana plasmática neuronal, y que esta membrana posee bombas y canales que le otorgan una permeabilidad selectiva para estos iones. Las neuronas reciben señales que pueden provenir del medio, o de otras neuronas que hacen sinapsis con ellas; sin embargo, recientemente se han encontrado en el SNC de vertebrados neuronas que se activan cíclicamente sin necesidad de estímulos.

Las neuronas sensoriales reaccionan frente a cambios en el medio porque poseen receptores que se activan y abren canales de Na^+ como respuesta a estímulos físicos, como la presión o la temperatura. Cuando son estimuladas por sinapsis de otras neuronas, por lo general, el sitio de recepción (membrana postsináptica) son las espinas dendríticas, aunque también puede serlo otra región como el soma neuronal. Una neurona puede recibir mensajes de miles de sinapsis, algunas estimulantes (excitatorias) y otras inhibitorias. Las primeras generan la apertura transitoria de canales de Na^+ , que originan una disminución de la carga negativa del lado interno de la

membrana postsináptica, que pasa de un potencial de reposo a un potencial de acción (**despolarización**) (Fig. 10).

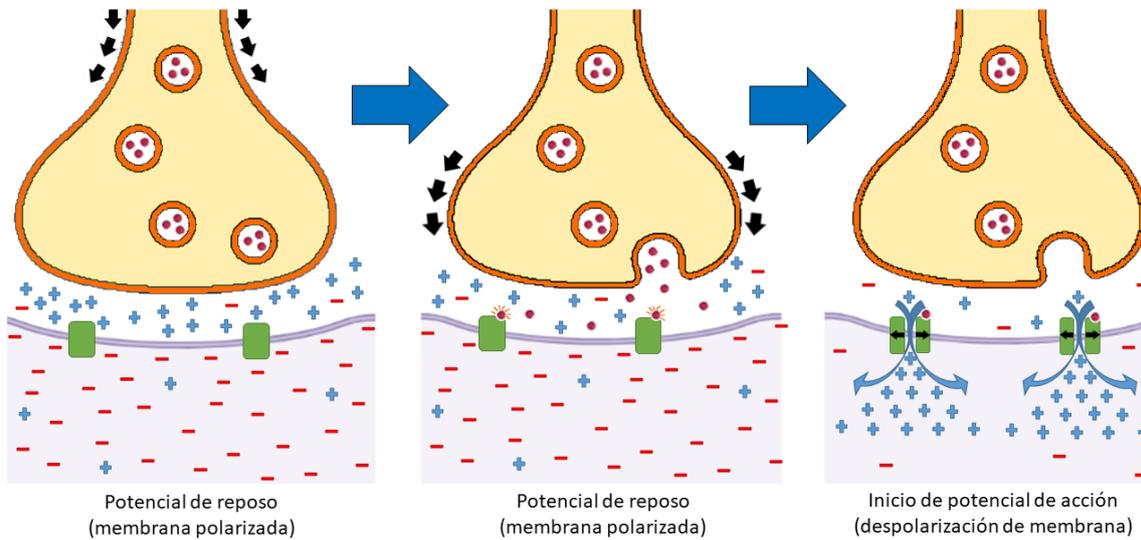


Figura 10. Esquemas. Sinapsis excitatoria. Las imágenes de izquierda a derecha siguen la secuencia temporal. Arriba: neurona presináptica. Abajo: neurona postsináptica. Espacio entre ambas: hendidura sináptica. Flechas cortas: impulso nervioso. Círculos: vesículas sinápticas con neurotransmisores. Rectángulos: receptores. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

En cambio, las sinapsis inhibitorias generan un resultado inverso: hacen que el lado interno de la membrana sea aún más negativo (**hiperpolarización**), por lo general debido a la apertura de canales de Cl⁻ (Fig. 11).

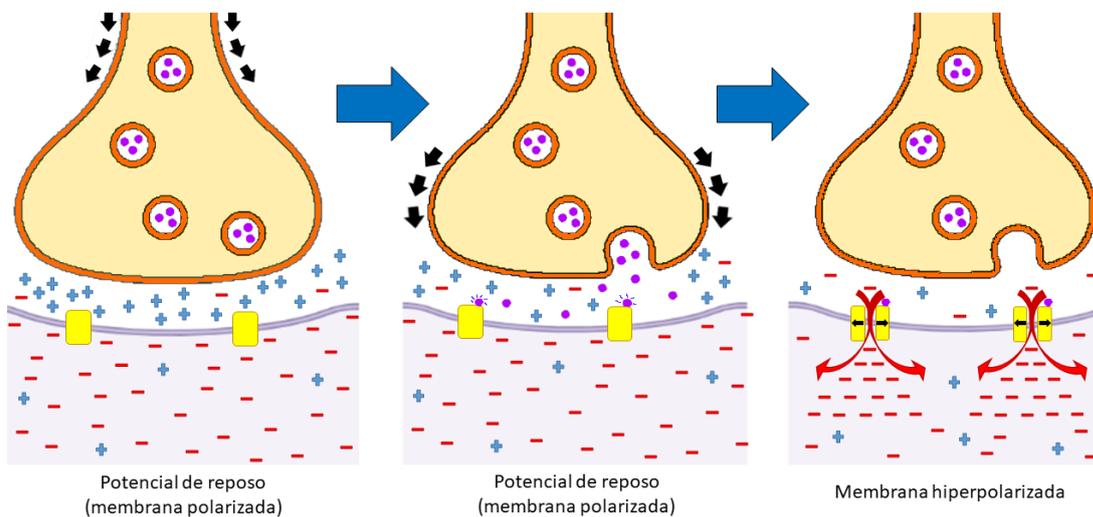


Figura 11: Esquemas. Sinapsis inhibitoria. Las imágenes de izquierda a derecha siguen la secuencia temporal. Arriba: neurona presináptica. Abajo: neurona postsináptica. Espacio entre ambas: hendidura sináptica. Flechas cortas: impulso nervioso. Círculos: vesículas sinápticas con neurotransmisores. Rectángulos: receptores. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Las señales estimulantes e inhibitorias se integran en el cono de iniciación del axón. Si, tras esta integración predominan los mensajes estimulantes, se alcanza en el cono de iniciación una despolarización que supera el umbral de excitación, en ese caso el axón transmite el impulso

nervioso mediante una **onda de despolarización** en la que el potencial de reposo se va transformando en potencial de acción a lo largo de su membrana hacia la terminal axónica. En esta onda al despolarizarse una región, inmediatamente se abren canales de Na^+ que despolarizan a la siguiente. Por detrás de esta onda de despolarización corre una **onda de repolarización**, generada por la apertura de canales de K^+ con la consecuente recuperación de la carga negativa en el interior de la membrana. Posteriormente la bomba de Na^+ y K^+ restablece la concentración de esos cationes a ambos lados de la membrana plasmática. En el caso de las fibras mielínicas, los canales de Na^+ dependientes de voltaje solamente se encuentran en los nodos de Ranvier. De esta manera, la mielina actúa como un aislante y el impulso va saltando de nodo a nodo. A este proceso se lo denomina **conducción saltatoria** y permite una velocidad mucho mayor en la conducción del impulso para las fibras mielínicas (**Fig. 12**). Además, la membrana del axón en los nodos de Ranvier tiene una composición de lípidos y proteínas que difiere de las del resto del axón y en la zona en que el nodo limita con la vaina de mielina (paranodo) se encuentran abundantes canales de K^+ que permiten la repolarización. De acuerdo con la velocidad de conducción las fibras se clasifican en A, B y C. Las fibras A y B son mielínicas, pero como la vaina es más delgada en las B, su velocidad de conducción es menor. Las fibras C son amielínicas y son las más lentas. Los axones de las fibras C son delgados y, frecuentemente, se relacionan con funciones sensoriales y el sistema nervioso autónomo. El impulso es conducido a lo largo de todo el axón hasta alcanzar los botones terminales. Al no existir continuidad sino contigüidad entre neuronas se requiere de un mecanismo diferente para que pueda transmitirse la información de una neurona a otra; ese mecanismo es la sinapsis.

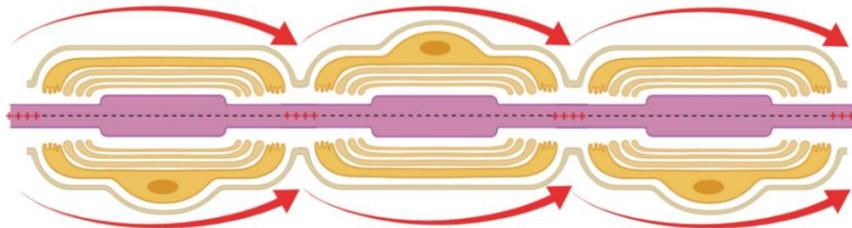


Figura 12. Esquema. Transmisión del impulso nervioso en una fibra mielínica. Flechas: conducción saltatoria entre dos nodos de Ranvier consecutivos. +: zonas de la membrana del axón donde se produce la despolarización. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Sinapsis

El término sinapsis define tanto al mecanismo de transmisión de información como al sitio altamente diferenciado en que una neurona contacta con otra. Las sinapsis pueden ocurrir entre distintos sectores de las neuronas. Existen entonces sinapsis axodendríticas, axoaxónicas, axosomáticas, dendrodendríticas, dendrosomáticas y somasomáticas. Las más frecuentes son las

axodendríticas (especialmente entre botones terminales axónicos y espinas dendríticas), y axosomáticas. En estas últimas la sinapsis puede ocurrir entre el axón de una neurona y una célula no perteneciente al tejido nervioso, como una célula epitelial glandular o una célula muscular.

Según el mecanismo existen dos tipos diferentes de sinapsis: las eléctricas y las químicas. Las **sinapsis eléctricas** son uniones de tipo nexo, por lo tanto, los iones pasan a través de las conexiones de una neurona a otra. El espacio existente entre las dos células es muy pequeño, razón por la que son más veloces que las químicas. Son muy frecuentes en invertebrados, pero también en muchas zonas del SNC de los mamíferos. Se considera que estas sinapsis no generan memoria como las químicas. Las **sinapsis químicas** son las más numerosas. En ellas la información es transmitida por una sustancia química intermediaria denominada **neurotransmisor**.

La sinapsis química es un tipo muy especializado de unión intercelular adherente que, si bien comparte algunos elementos con otras uniones, posee una serie de proteínas propias. La sinapsis cuenta con una **membrana presináptica** (que generalmente es el botón terminal), una **hendidura sináptica** y una membrana **postsináptica** (que frecuentemente es una espina dendrítica). En el botón terminal de la célula presináptica se encuentran **vesículas sinápticas** (que contienen a los neurotransmisores) y mitocondrias, encargadas de sintetizar el ATP necesario para que ocurra la exocitosis de estas vesículas. En este sitio no existen canales de Na^+ dependientes de voltaje, pero sí canales de Ca^{+2} que se abren al llegar la onda de despolarización. La entrada de este ion es indispensable para la exocitosis de los neurotransmisores hacia la hendidura sináptica. Una vez allí, los neurotransmisores interactúan con los receptores específicos presentes en la membrana plasmática de la célula postsináptica, lo que permite que ocurra la transmisión del estímulo de una neurona a otra célula (por ejemplo, otra neurona) (**Fig. 13**).

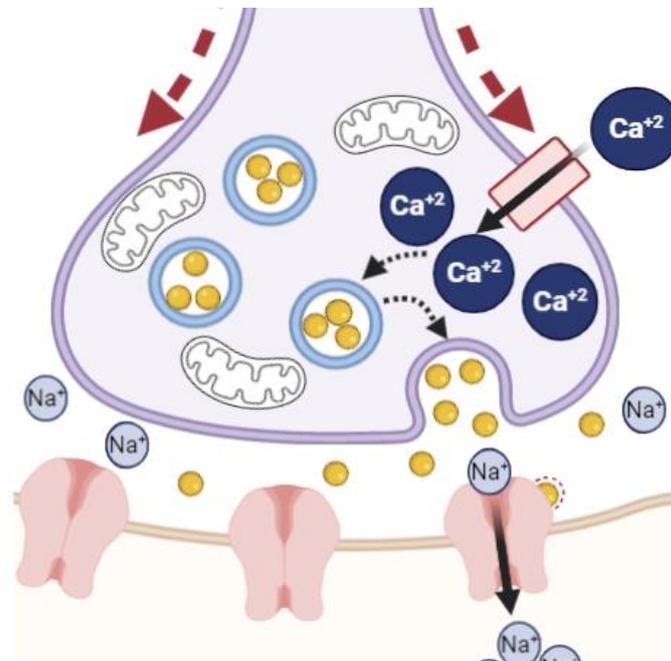


Figura 13. Esquema. Sinapsis química. Los tamaños relativos de los iones, las organelas y las vesículas no están a escala por un objetivo didáctico. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Como se mencionó previamente, las sinapsis químicas pueden ser **excitatorias** o **inhibitorias** (**Fig. 10 y 11**): las primeras poseen en la membrana postsináptica receptores que son o están asociados con canales de Na^+ dependientes de ligando. En cambio, en las inhibitorias los receptores son, generalmente, canales de Cl^- o están asociados con ellos y al unirse al ligando impiden la propagación del impulso nervioso por incrementar la carga negativa del lado interno de la membrana (**Fig. 11**). Por su ultraestructura se determinó que existen **sinapsis simétricas** y **asimétricas**. Las sinapsis simétricas tienen hendiduras sinápticas pequeñas (20 nm), presentan membranas pre y postsináptica de similar grosor, y suelen ser inhibitorias. Las sinapsis asimétricas presentan una membrana postsináptica más gruesa, una hendidura sináptica de 30 nm y suelen ser excitatorias.

Los **neurotransmisores** son sustancias que se encuentran en la terminal presináptica (en casi todos los casos almacenados en vesículas) y que se liberan como consecuencia del aumento intracelular de Ca^{+2} generado por la apertura de los canales en respuesta a la despolarización (**Fig. 13**). Estos neurotransmisores una vez liberados se unen a receptores específicos de la membrana postsináptica. Se han identificado más de 100 neurotransmisores que pueden ser péptidos (por ejemplo, los opiáceos), gases (como el óxido nítrico —NO—) y, con mayor frecuencia, pequeñas moléculas orgánicas como aminas y aminoácidos. En general los receptores para las pequeñas moléculas están asociados con canales, mientras que los receptores para péptidos están asociados a proteínas G. En el SNC el glutamato es el neurotransmisor estimulante más frecuente, mientras que el ácido γ -aminobutírico (GABA) es el inhibidor más conspicuo. En el SNP los más comunes son la noradrenalina y la acetilcolina, ambas estimulantes. Las sinapsis toman el nombre del mediador utilizado, por eso existen sinapsis colinérgicas, adrenérgicas, GABAérgicas, etcétera.

Las vesículas sinápticas se almacenan en la terminal presináptica, unidas a proteínas específicas como la sinapsina I. Esta molécula a su vez se une a la actina, lo que permite que las vesículas se almacenen en el lugar y que el proceso de liberación del neurotransmisor sea más rápido que en otras exocitosis. Una vez liberado el neurotransmisor, las vesículas se pueden reciclar mediante un ciclo en el que intervienen los endosomas. El neurotransmisor debe ser destruido o reciclado, para evitar una sobreestimulación indefinida de la membrana postsináptica. En algunos casos, como por ejemplo GABA y glutamato, los astrocitos endocitan y reciclan al neurotransmisor; en otros, como la acetilcolina, existe una enzima (acetilcolinesterasa) que cataliza su degradación. La importancia de este mecanismo de destrucción se pone en evidencia por el hecho de que muchos insecticidas inhiben la acción de la enzima acetilcolinesterasa que degrada a la acetilcolina, lo que genera un estado de hiperexcitación que termina con la muerte del insecto.

Se ha demostrado que en una misma sinapsis pueden coexistir distintos neurotransmisores, frecuentemente uno peptídico, que actúa como neuromodulador, y una molécula pequeña. Además, un mismo neurotransmisor puede generar en distintas localizaciones respuestas diferentes, e inclusive opuestas. Esto puede deberse a la existencia de distintos receptores o a particularidades de las células postsinápticas.

No todas las neuronas secretan productos que intervienen en procesos sinápticos. Algunas de ellas, como por ejemplo las ubicadas en los núcleos hipotalámicos, producen hormonas que liberan a la circulación sanguínea.

La neurona postsináptica secreta factores de crecimiento del grupo de las neurotrofinas, que son captadas por la neurona presináptica. Estas neurotrofinas son fundamentales para la supervivencia neuronal, lo que se pone de manifiesto cuando, durante el desarrollo, mueren las neuronas que no establecen sinapsis. Durante toda la vida del sujeto pueden formarse y destruirse sinapsis, proceso conocido como plasticidad sináptica. La formación de nuevas sinapsis es más frecuente en el animal joven y existe un periodo crítico en que es fundamental que las neuronas de ciertas áreas del cerebro reciban estímulos. Por ejemplo, si un gato es criado en la oscuridad total durante el periodo crítico para la corteza visual, esa área del cerebro será más pequeña y tendrá menos sinapsis. La cantidad de sinapsis en que participa una neurona puede ser muy alta; por ejemplo, cada célula de Purkinje del cerebelo interviene en hasta 1 000 000 de sinapsis.

Transporte axónico

Los axones pueden ser muy largos y su terminal se encuentra alejada del soma; por lo tanto, es necesaria la existencia de mecanismos especiales de **transporte o flujo axónico**, que puede ser rápido o lento. Este flujo funciona tanto en sentido anterógrado, desde el soma hacia el botón terminal, como retrógrado, en sentido inverso. El transporte rápido es utilizado por estructuras membranosas, emplea como rieles a los microtúbulos y como transportadores a las proteínas motoras (cinesinas para el anterógrado, dineínas para el retrógrado) que se unen a ellas. Cuando es anterógrado transporta a una velocidad que puede ser superior a los 400 mm por día y permite el desplazamiento de vesículas (que pueden incluir proteínas exportables y de membrana), túbulos del REL, ARNm y ribosomas. El transporte de ARNm y ribosomas posibilita que algunas proteínas que intervienen en la sinapsis se sintetizen en la región del botón terminal. El transporte rápido retrógrado es más lento que el anterógrado y posibilita el traslado de endosomas con sustancias endocitadas y de neurotrofinas. Algunos virus, como el de la rabia, y algunas toxinas, como la tetánica y la botulínica, son transportadas de esta forma y así llegan hasta el SNC. En relación con este transporte, los microtúbulos de los axones son muy largos y poseen proteínas asociadas con la tubulina diferentes a las encontradas en las dendritas y el soma. Los microtúbulos del axón se disponen siempre con el polo “+” orientado hacia la terminal axónica y el “-” hacia el soma. Las vesículas sinápticas viajan por flujo axónico, por lo general sin los neurotransmisores en su interior, estos son sintetizados o reciclados en la terminal sináptica.

El transporte lento (0,2-4 mm por día) no implica participación de microtúbulos, sino que ocurre directamente en el citosol, es siempre anterógrado y su velocidad es de alrededor de la décima parte de la alcanzada en el transporte rápido. El transporte lento permite el desplazamiento de factores de crecimiento, de unidades de los neurofilamentos y de algunas enzimas. También existe un transporte dendrítico similar al transporte axónico rápido.

Sistema nervioso central

Organización del tejido nervioso en el SNC

Al observar en fresco cortes de los órganos del SNC se aprecian áreas de diferente coloración, que fueron denominadas **sustancia gris** y **sustancia blanca** por los primeros anatomistas que las describieron. La sustancia gris contiene a los somas neuronales con las fibras que parten y llegan a ellos. Los espacios entre los somas neuronales reciben el nombre de **neuropilo**, e incluyen todo el entramado de axones amielínicos, dendritas y células gliales con sus prolongaciones; este es el sitio donde ocurren la mayoría de las sinapsis. En la sustancia blanca, por el contrario, abundan las fibras nerviosas mielínicas y los cuerpos de las células gliales. La mielina, por su gran concentración de lípidos, es responsable del color blanco.

En las distintas partes del encéfalo, la sustancia gris adopta diferentes configuraciones. Cuando se dispone como una capa continua y superficial es denominada **corteza**. La corteza cerebral y la corteza cerebelosa son ejemplos de esta última disposición. La sustancia gris también puede formar **núcleos grises**, que consisten en agrupaciones circunscriptas de cuerpos neuronales rodeadas por sustancia blanca. Dentro de un núcleo las neuronas presentan características similares y se proyectan axones hacia un mismo lugar. Los núcleos grises abundan en el bulbo raquídeo, el puente, el mesencéfalo y el diencefalo; pero también están presentes en el cerebelo y el telencefalo (núcleos basales). Una tercera configuración que adopta la sustancia gris es la **formación reticular** que consiste en redes de neuronas dispersas en la sustancia blanca de algunas regiones del bulbo raquídeo, el puente y el mesencéfalo. En la médula espinal, la sustancia gris es central y está rodeada por la sustancia blanca. La sustancia blanca, tanto en la médula espinal como en el encéfalo, se dispone en haces o fascículos de fibras nerviosas, que pueden proyectarse a grandes distancias, asociarse con estructuras más cercanas o incluso entrecruzar fibras nerviosas con sus homólogos contralaterales.

Médula espinal

Es un órgano ubicado dentro del canal vertebral, que se continúa cranealmente con el bulbo raquídeo del encéfalo. Si bien se describe como un cilindro, la forma y el tamaño de la médula no son homogéneos debido a que presenta engrosamientos o intumescencias donde se originan los nervios que inervan a los miembros. En la línea media, la médula espinal posee un surco dorsal y una fisura ventral (**Fig. 14**). Las raíces nerviosas dorsales y ventrales llegan y emergen de la médula a intervalos regulares. Estas raíces se unen lateralmente, para formar los **nervios raquídeos** del SNP (**Fig. 15**).

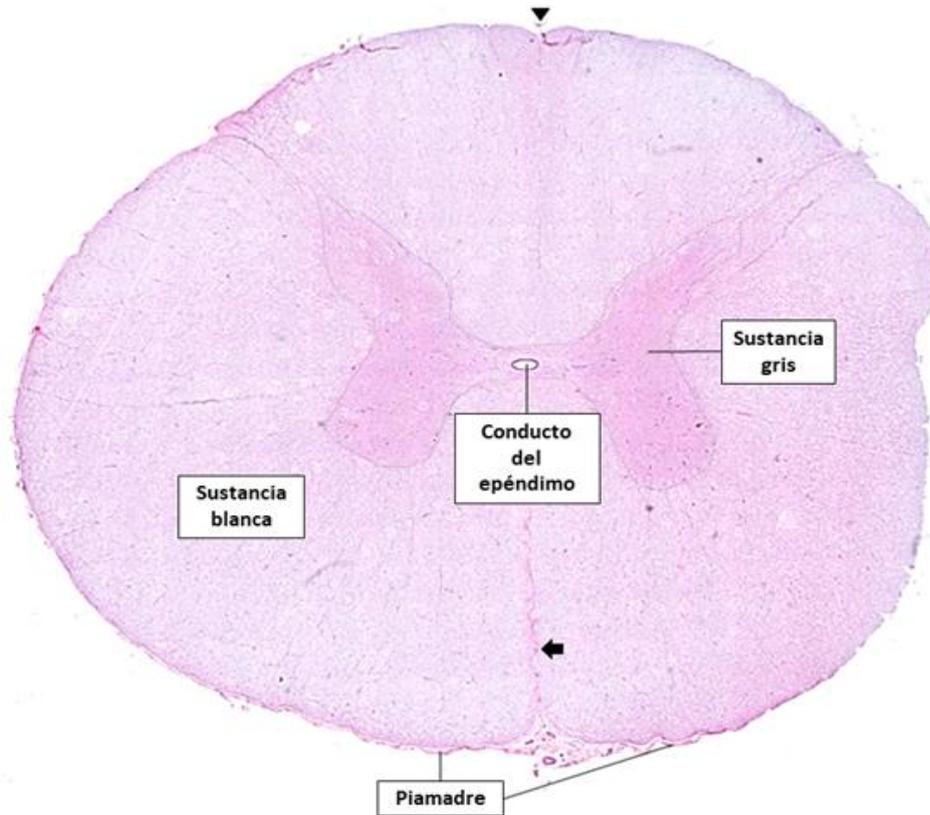


Figura 14. Microfotografía. Corte transversal de la médula espinal. Se ha resaltado digitalmente la periferia de la sustancia gris. Flecha: fisura ventral. Cabeza de flecha: surco dorsal. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP 1,5X. HE.

En un corte transversal de la médula se observan dos zonas (**Fig. 14 y 15**):

- sustancia gris central, con forma de letra H o de mariposa, que contiene principalmente somas neuronales y sus prolongaciones. En su centro se ubica el conducto del epéndimo, revestido por endimocitos, que se continúa cranealmente con el sistema ventricular encefálico;
- sustancia blanca periférica, que rodea a la sustancia gris y está en contacto directo con la piamadre, la más interna de las meninges. Está compuesta por fascículos nerviosos principalmente mielínicos, con sentidos ascendente y descendente.

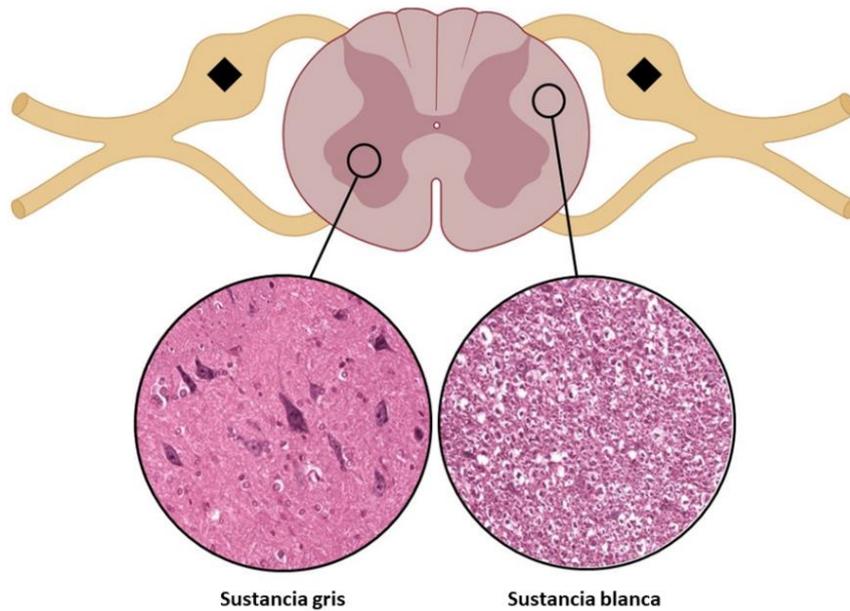


Figura 15. Esquema. Médula espinal y el origen de los nervios raquídeos. Rombo: ganglio raquídeo en la raíz dorsal de los nervios raquídeos. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Cada mitad de la H de sustancia gris se divide en tres regiones; astas dorsal, lateral y ventral. Las astas dorsales contienen somas de neuronas sensitivas, que reciben a los axones aferentes somáticos (provenientes de las neuronas pseudounipolares de los ganglios nerviosos raquídeos) y viscerales. Las astas laterales contienen los somas de neuronas motoras del sistema nervioso autónomo (SNA): en los segmentos toracolumbares, neuronas simpáticas y en los sacros, neuronas parasimpáticas. Las astas ventrales contienen las grandes neuronas multipolares encargadas de la innervación motora somática. Los axones de las neuronas de las astas ventrales y laterales emergen de la médula por las raíces ventrales de los nervios raquídeos. En todas las áreas de la sustancia gris, además de las neuronas mencionadas, existe una cantidad mucho mayor de pequeñas interneuronas que hacen sinapsis con neuronas cercanas pero también con algunas ubicadas en segmentos distantes de la médula, o con neuronas del lado contralateral del mismo segmento. Entre las neuronas se encuentran oligodendrocitos perineuronales, astrocitos protoplasmáticos, y microglíocitos. La porción horizontal de la H es la llamada **comisura gris** y conecta ambas porciones verticales.

La sustancia blanca está formada por haces o fascículos nerviosos, en su mayoría mielínicos que no pueden distinguirse entre sí en los cortes coloreados con HE como ocurre con los núcleos de la sustancia gris. La mayor parte de las fibras se ubican longitudinalmente por la médula espinal, conectan distintos segmentos medulares y conducen impulsos desde y hacia el encéfalo. Generalmente, los fascículos dorsales conducen solo información sensitiva, mientras que los más ventrales conducen información motora y sensitiva.

Encéfalo

El encéfalo es la porción más craneal del SNC. Se encuentra contenido en el cráneo y separado de éste por las meninges. En la **figura 16** se observan los órganos que lo forman.

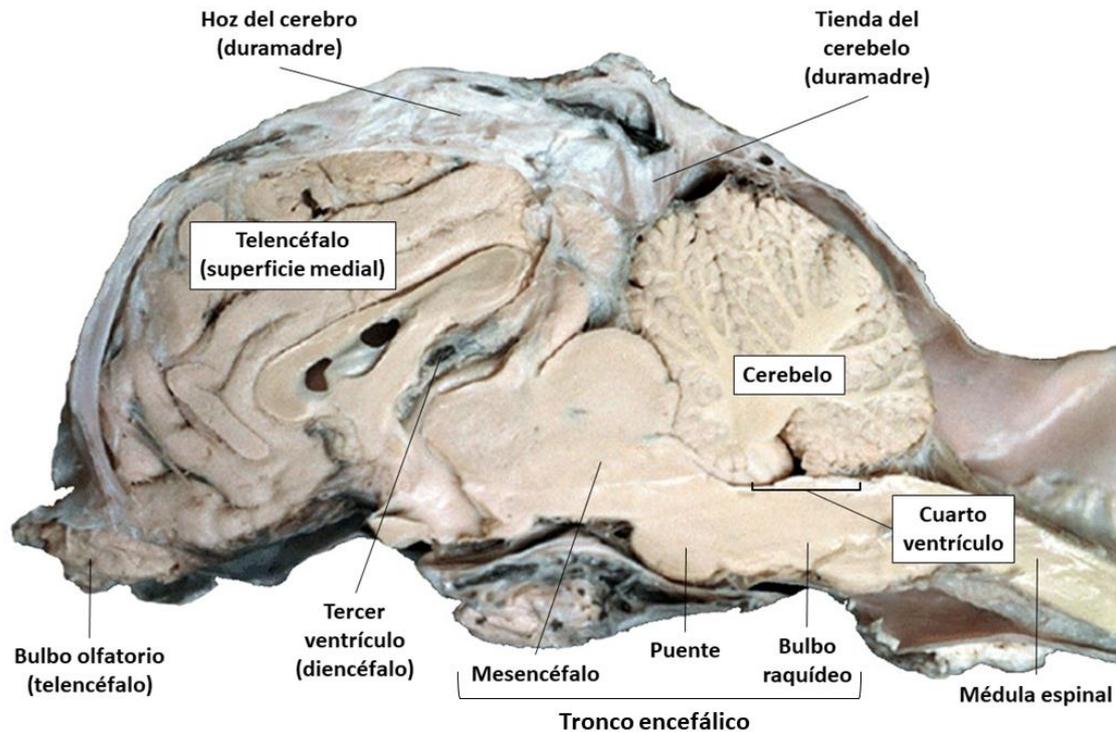


Figura 16. Encéfalo bovino en fresco. Corte sagital. Archivo del Museo de Anatomía Victor Arroyo. Cortesía: Dr. Gustavo Zuccolilli.

Rombencéfalo (cerebro posterior)

Está compuesto por el **bulbo raquídeo**, el **punte** y el **cerebelo**. El bulbo raquídeo es la parte más caudal del encéfalo, y junto con el puente constituyen el piso del cuarto ventrículo. En ambos, la parte ventral está formada por sustancia blanca, representada por grandes fascículos mayoritariamente descendentes. La sustancia gris del bulbo y el puente forma los núcleos grises, (como los que constituyen el centro vasomotor y el respiratorio) y la formación reticular, cuyas neuronas controlan, por ejemplo, los estados de alerta y algunos reflejos faciales.

El **cerebelo** se ubica dorsalmente al bulbo y el puente, y constituye el techo del cuarto ventrículo. Está formado por una porción central impar, el **vermis**, y dos **hemisferios** cerebelosos laterales. Su superficie es muy irregular debido a que presenta numerosos pliegues (**folia**), separados entre sí por surcos. La sustancia blanca se ramifica desde la base del órgano y las ramas más delgadas forman el eje (**core**) de los pliegues (**Fig. 17**). Esta disposición arboriforme derivó en que el cerebelo fuera denominado “el árbol de la vida” (**Fig 16 y 17**).

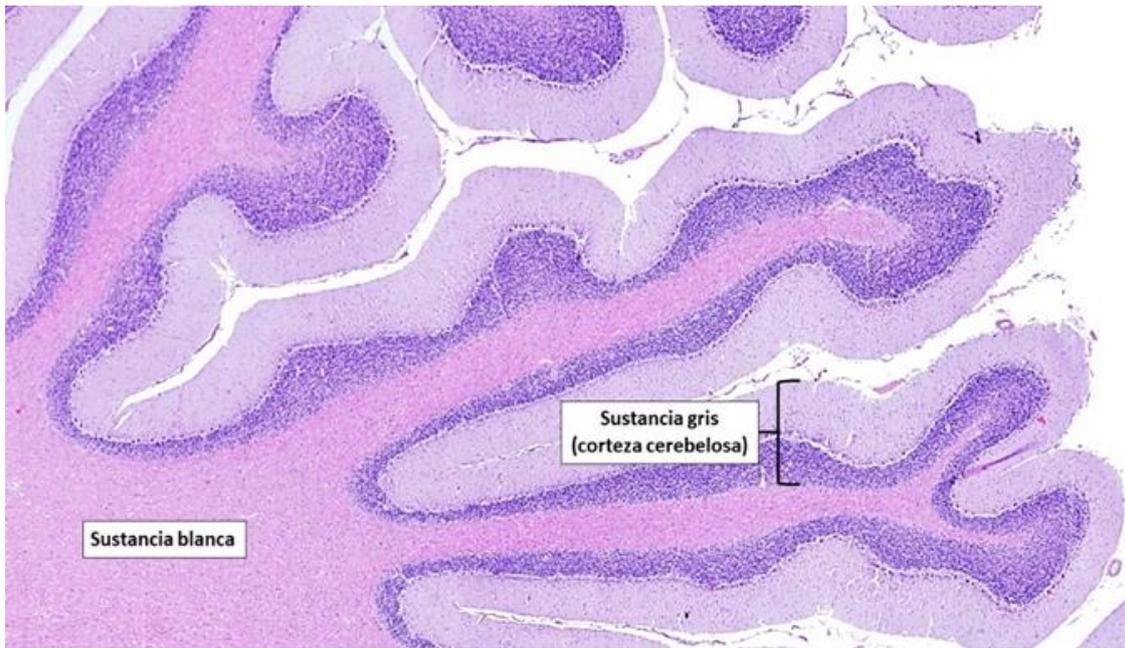


Figura 17. Microfotografía. Cerebelo. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. 4X. HE.

La sustancia gris (corteza cerebelosa) se divide en tres capas, que de afuera hacia adentro se denominan capa molecular, capa de células de Purkinje y capa granulosa (**Fig. 18 y 19**).

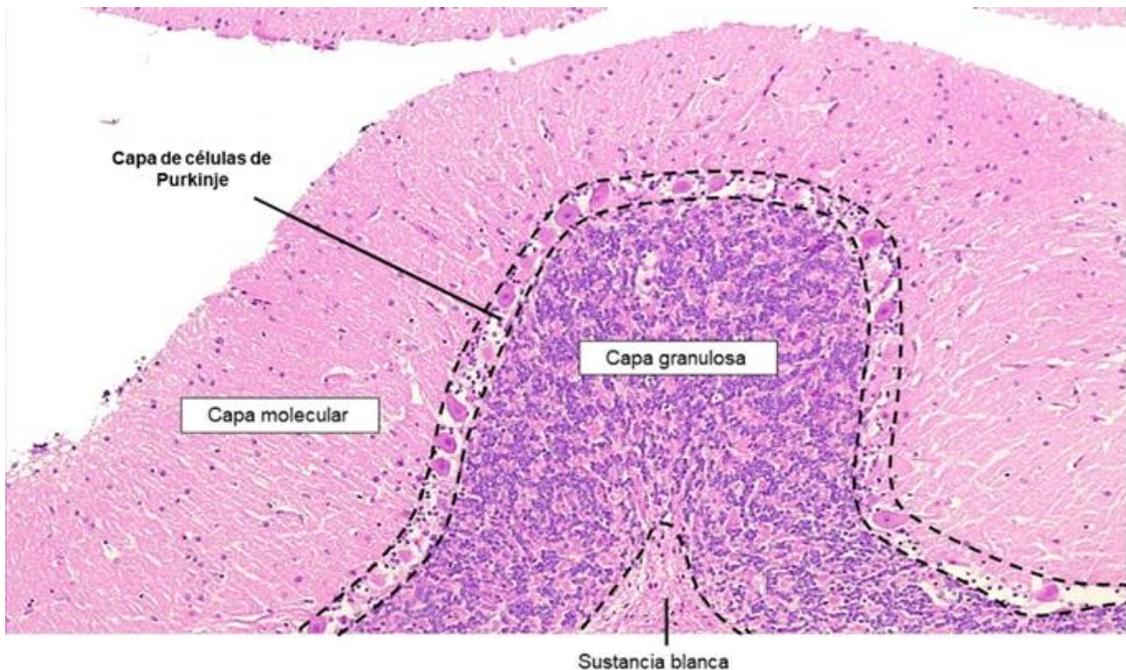


Figura 18. Microfotografía. Corteza cerebelosa. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. 10X. HE.

La **capa molecular** está compuesta por escasos cuerpos neuronales de varios tipos de interneuronas, células gliales y una gran cantidad de neuropilo (constituido especialmente por las dendritas de las células de Purkinje y las prolongaciones de las interneuronas) (**Fig. 18 y 19**). Los axones de las interneuronas de esta capa se relacionan íntimamente con las dendritas de

las células de Purkinje y realizan con ellas sinapsis inhibitorias. Las interneuronas cuyos somas se encuentran en esta región son las **estrelladas**, en la zona más externa, y las **neuronas en cesto**, en la más interna. Estas últimas se denominan así por la forma en que sus axones envuelven a las células de Purkinje.

La **capa de células de Purkinje** está constituida por los somas alineados de estas neuronas, que son las más características de la corteza cerebelosa. Estos somas grandes y piriformes se disponen muy cercanos entre sí formando una capa simple (**Fig. 18 y 19**). Su núcleo es muy voluminoso y laxo, y su nucléolo es muy evidente (**Fig. 19**). Sus dendritas, muy ramificadas, se proyectan hacia la capa molecular, mientras que sus axones atraviesan a la capa granulosa y pasan a formar parte de la sustancia blanca hasta alcanzar los núcleos cerebelosos profundos, sobre los que son inhibidores. Los axones de estas células constituyen la única vía eferente de la corteza cerebelosa.

La **capa granulosa** es la más profunda. Está densamente poblada por pequeñas neuronas de núcleo muy denso, denominadas granos, los cuales generan una intensa basofilia (**Fig.17, 18 y 19**). Hacen sinapsis con axones provenientes de la corteza cerebral, del sistema vestibular y de la médula espinal. Además, realizan sinapsis entre ellas, y proyectan sus axones a la capa molecular, donde establecen sinapsis excitatorias con las dendritas de las células de Purkinje. También existen en esta capa algunas neuronas más grandes (neuronas de Golgi). Se encuentran áreas de abundantes sinapsis, los **glomérulos cerebelosos**, de notoria eosinofilia.

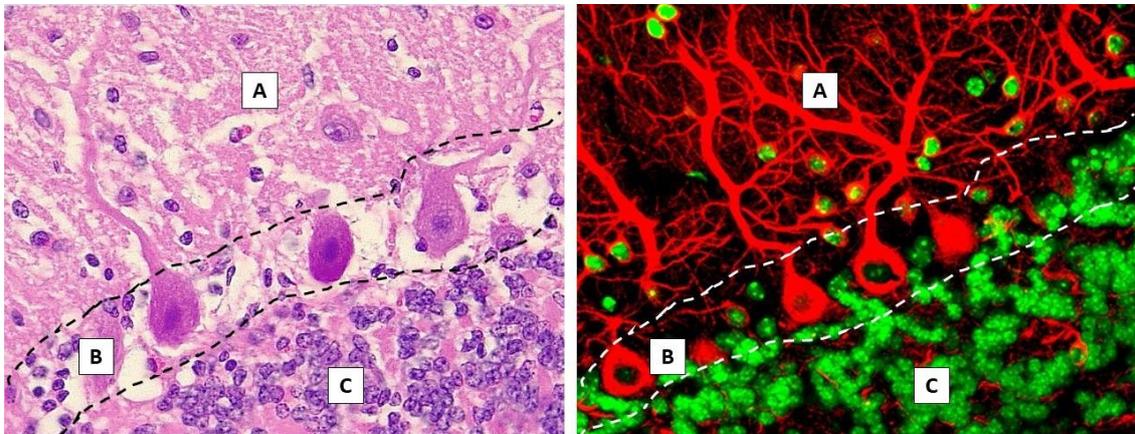


Figura 19. Microfotografía. Corteza cerebelosa. A: capa molecular. B: capa de células de Purkinje. C: capa granulosa. Izquierda. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP, 40X, HE. Derecha: Inmunofluorescencia. 40X. Autores: Yinghua Ma, Y. y Vartanian, T. (ver ref.).

Si bien el cerebelo no inicia activamente los movimientos, procesa y modifica los impulsos iniciados en la corteza cerebral motora. El cerebelo recibe aferencias del sistema vestibular del oído interno y de la retina, y como consecuencia interviene en la regulación del tono muscular y en el mantenimiento del equilibrio.

Mesencéfalo (cerebro medio)

El piso del mesencéfalo está constituido por los **pedúnculos cerebrales**. Estas estructuras, formadas por sustancia blanca, contienen fascículos motores que conectan al telencéfalo con el bulbo y el puente. Dorsalmente a los pedúnculos se localiza el **tegmento**, con núcleos de sustancia gris. Cubriendo dorsalmente al tegmento se ubica el **techo** o *tectum*, formado por cuatro abultamientos superficiales los **colículos**, implicados en las vías visuales y auditivas, que poseen sustancia gris dispuesta como una lámina. En la parte más ventral del tegmento se ubica la **sustancia negra**, compuesta por láminas de neuronas que contienen grandes cantidades de melanina. En el caballo la sustancia negra es una de las zonas del encéfalo afectada específicamente por las toxinas de la planta abrepunños amarillo (*Centaurea solstitialis*) que generan muerte neuronal.

Prosencéfalo (cerebro anterior)

Está formado por el diencefalo, ubicado en la línea media, y el telencéfalo. El **diencefalo** se ubica rostralmente al mesencéfalo. Se compone de tálamo, hipotálamo y epítalamo, estructuras que forman las paredes, el piso y el techo del tercer ventrículo, respectivamente. A partir del diencefalo se forman las vesículas ópticas de las que se origina la retina. El **tálamo** se encuentra interpuesto en numerosas vías nerviosas, tanto aferentes como eferentes que realizan allí numerosas sinapsis. La sustancia gris consiste en gran cantidad de núcleos de funciones muy diversas, separados por sustancia blanca.

En el hipotálamo la sustancia gris se dispone en una serie de núcleos grises, algunos de ellos bien definidos, que intervienen en diversas funciones. Gran parte de las funciones coordinadas por los sistemas endocrino y reproductor se inician en el hipotálamo. Además de sus funciones endocrinas, relacionadas con la glándula hipófisis, regula la temperatura corporal, la presión sanguínea, el apetito, y el desarrollo sexual y su ciclicidad. El epítalamo contiene a la glándula pineal o epífisis, responsable de controlar los ritmos biológicos (capítulo 19).

El **telencéfalo** es la porción más desarrollada del encéfalo en las aves y los mamíferos. Está formado por los dos voluminosos **hemisferios cerebrales** y los **bulbos olfatorios**. En la profundidad de los hemisferios se hallan los ventrículos laterales (I y II ventrículos). La sustancia gris se localiza en la parte más superficial de los hemisferios y los lóbulos olfatorios y constituye el **córtex o corteza cerebral**. Además, existen grandes núcleos grises basales localizados profundamente. Entre la corteza y los núcleos basales se dispone la sustancia blanca, conformada por numerosos fascículos de asociación, de proyección y de conexión entre ambos hemisferios. La corteza cerebral se divide en **neocórtex**, **paleocórtex** y **arquicórtex**. Esta división, que solo es abordada superficialmente en este texto, responde a criterios anatómicos, funcionales y filogenéticos. El paleocórtex está relacionado con la función olfatoria y forma parte de estructuras filogenéticamente antiguas como los bulbos olfatorios. Más antigua evolutivamente es la porción de la corteza denominada arquicórtex, que se encuentra en la **formación del hipocampo** y determina la creación de recuerdos a largo plazo. La porción más grande en los mamíferos domésticos es el **neocórtex**, que representa aproximadamente un 90 % de la corteza cerebral y comprende

el telencéfalo dorsal y lateral. La corteza cerebral en el neocórtex presenta circunvoluciones separadas por surcos, cuyo patrón es constante para una misma especie, pero que difiere entre especies. El neocórtex es el sitio de origen de todos los movimientos voluntarios y semivoluntarios, y el final para todas las vías sensitivas conscientes, incluyendo todos los sentidos menos el del olfato. En el neocórtex asienta la “individualidad”. A principios del siglo XX, el neurólogo alemán Korbinian Brodmann dividió a la corteza cerebral humana en alrededor de 50 áreas, relacionadas con distintos procesos, basándose en la estructura histológica. Esas áreas están relacionadas con funciones específicas, cómo la visión o la olfacción.

Desde la superficie externa, en contacto con la piamadre, hacia la sustancia blanca, el neocórtex tiene las capas que se enumeran a continuación (**Fig. 20**).

- I. **Capa molecular:** equivalente a la capa homónima del cerebelo. Abunda el neuropilo. Son escasos los somas neuronales.
- II. **Capa granulosa externa:** está formada por pequeñas neuronas de núcleo voluminoso, que, al igual que en el cerebelo, se denominan granos. El neuropilo también es muy abundante, contiene las prolongaciones de los granos y de neuronas de otras capas que llegan aquí y realizan sinapsis.
- III. **Capa piramidal externa:** los somas predominantes tienen forma de pirámide, con la base orientada hacia la profundidad y el ápice apuntando hacia la capa granulosa externa. Desde la base se origina el axón hacia la profundidad, el cual forma parte de la sustancia blanca dirigiéndose luego a otras partes de la corteza. Las dendritas llegan a la capa molecular.
- IV. **Capa granulosa interna:** contiene gran cantidad de granos.
- V. **Capa piramidal interna:** formada por células piramidales similares a las de la capa piramidal externa, pero de mayor tamaño. Las dendritas se dirigen hacia la capa molecular, mientras que sus axones constituyen el inicio de las vías piramidales (una de las más importantes vías motoras). Los axones de algunas de estas células son muy largos y llegan a la médula espinal.
- VI. **Capa polimorfa o multiforme:** contiene neuronas de varias formas, incluidas algunas pequeñas piramidales y otras fusiformes. El neuropilo predomina sobre los somas. No existe una demarcación precisa entre esta capa y la sustancia blanca subyacente.

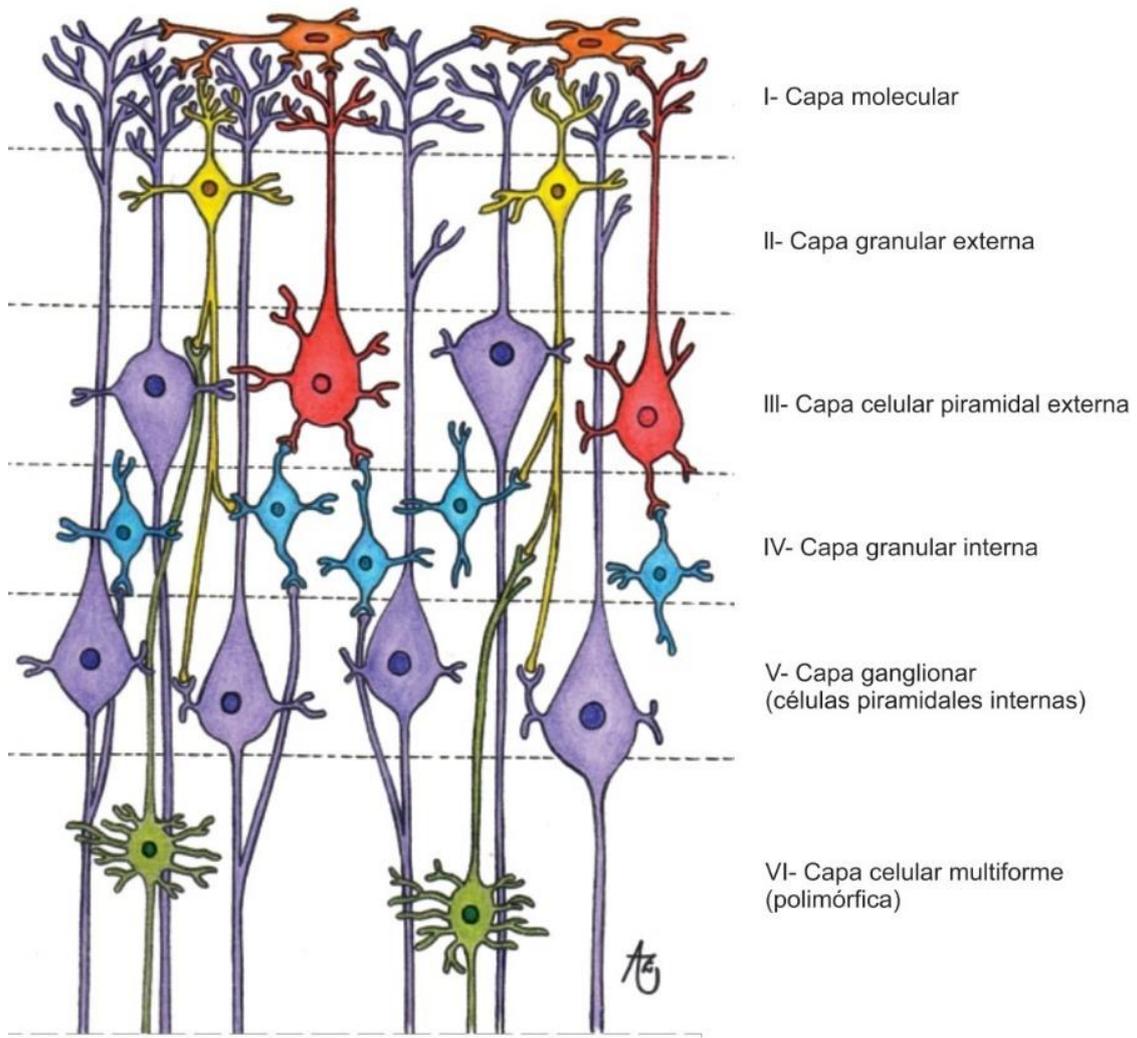


Figura 20. Esquema. Capas del neocórtex. Autor: Agustín Zufiaurre, Cátedra de Histología, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto.

Las características de algunas zonas del neocórtex presentan algunas diferencias con lo descrito previamente. En general en las áreas motoras predominan las capas de células piramidales y en las áreas sensoriales los granos. Los núcleos grises basales cumplen un importante rol en la regulación de vías motoras provenientes de la corteza motora.

Meninges

Además de la protección dada por los huesos, el SNC se encuentra protegido por las **meninges**, tres membranas de tejido conectivo que rodean a la médula espinal y al encéfalo, y se interponen entre estos órganos y las vértebras o el cráneo, respectivamente (**Fig. 21**).

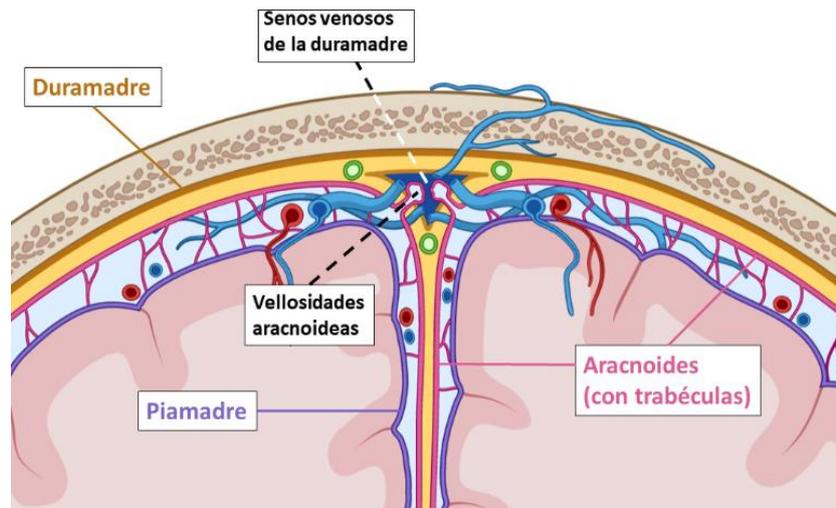


Figura 21. Esquema. Meninges en el encéfalo. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

La membrana más externa es la **duramadre** o paquimeninge, compuesta por tejido conectivo denso, con fibras elásticas localizadas entre las colágenas. En el cráneo se fusiona con el periostio. Forma pliegues que se internan entre los hemisferios cerebrales (**hoz del cerebro**) y entre estos y el cerebelo (**tienda del cerebelo**) (**Fig. 16**). En la columna vertebral no se fusiona con el periostio y entre ambas estructuras queda el espacio epidural o peridural, de interés clínico para la administración de medicamentos como analgésicos y anestésicos. En el espesor de la duramadre se encuentran senos venosos, que drenan el excedente de líquido cefalorraquídeo (**Fig. 21**). La superficie interna de la duramadre está recubierta por epitelio plano simple, orientado hacia el espacio subdural que lo separa de la aracnoides.

La **aracnoides** y la **piamadre** son las meninges blandas o leptomeninges, constituidas por tejido conectivo laxo con abundantes fibras elásticas. Ambas superficies de la **aracnoides** están recubiertas por tejido epitelial plano simple con células unidas mediante uniones ocluyentes. La superficie externa se orienta hacia el espacio subdural, que la separa de la duramadre, mientras que la superficie interna se orienta hacia el **espacio subaracnoideo** que la separa de la piamadre (**Fig. 21**). Este último espacio está atravesado en toda su extensión por trabéculas delgadas de tejido conectivo cubiertas por tejido epitelial plano simple, que provienen de la aracnoides y se insertan en la piamadre. En el espacio subaracnoideo existen dilataciones denominadas cisternas. La más interna de las meninges es la **piamadre**, que está íntimamente adherida a la médula y al encéfalo, acompañando a las hendiduras y circunvoluciones de este último (**Fig. 6 y 21**). La piamadre está revestida internamente por un epitelio plano simple que contacta con una membrana limitante formada por las prolongaciones de los astrocitos; mientras que externamente el tejido epitelial plano simple que la reviste se continúa con el de las trabéculas aracnoideas. Se encuentra muy vascularizada y por ella transcurren los vasos que irrigan al encéfalo y a la médula. En el sitio en que las arterias ingresan al tejido nervioso, están rodeadas por una vaina de piamadre, dejando un pequeño espacio alrededor de ellas denominado **espacio periarterial** que recoge el líquido intersticial, producto del ultrafiltrado de la sangre que en otras localizaciones es drenado por los vasos linfáticos, ausentes en el interior del tejido nervioso. Este

espacio representa una continuación del espacio subpial que separa a las células planas de la piamadre de la membrana limitante formada por los pies de los astrocitos y que, además, se continua con el espacio subaracnoideo. Algunos autores han denominado a este conjunto de espacios, por los que circula líquido intersticial en el SNC, **sistema glinfático (Fig. 22)**. Además de sustancias nutritivas y de desechos, por ese espacio circulan neurotransmisores y otras moléculas que actúan sobre el tejido nervioso (como la melatonina que regula el ciclo sueño/vigilia) y es fundamental para eliminar metabolitos durante el sueño. Se demostró que en el espacio subaracnoideo ocurre un intercambio entre el líquido que circula por estos espacios y el líquido cefalorraquídeo (LCR). Este intercambio metabólico entre ambos fluidos es particularmente activo durante los momentos de sueño.

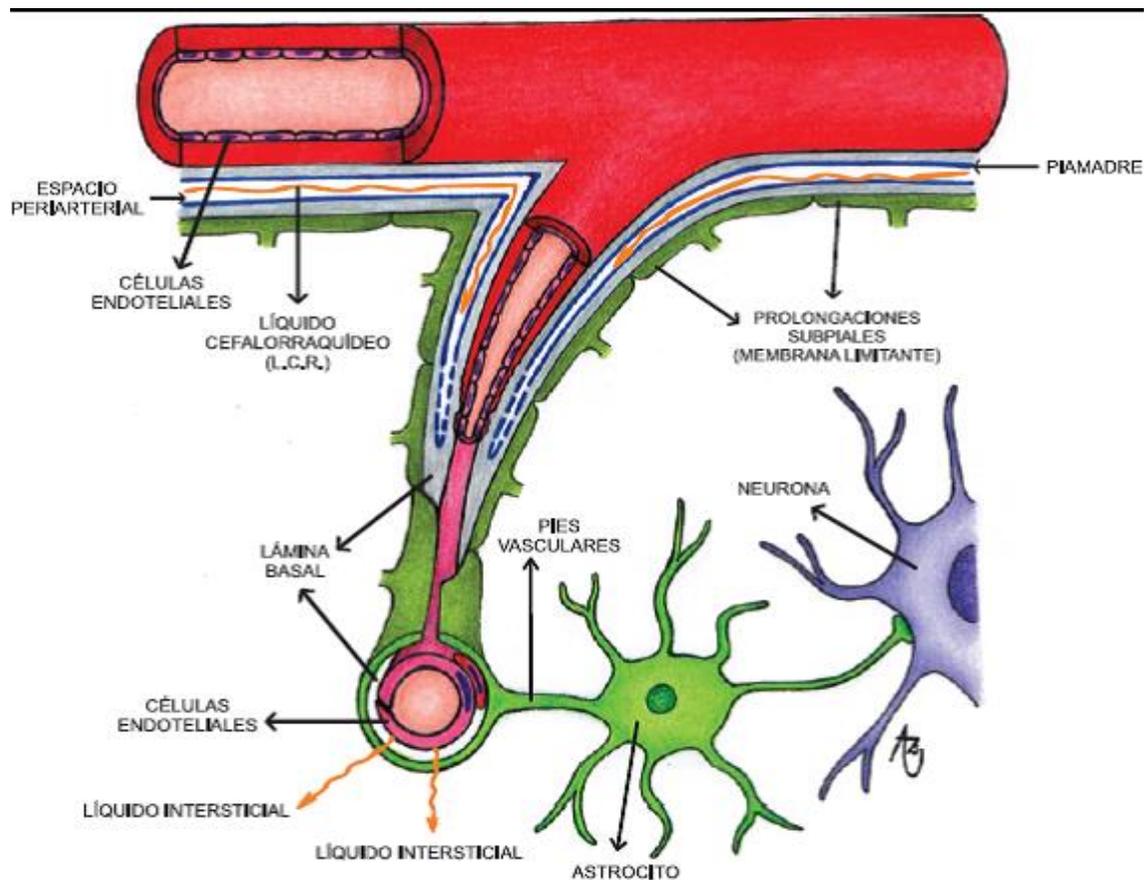


Figura 22. Esquema. Intercambio LCR / líquido intersticial. Autor: Agustín Zufiaurre, Cátedra de Histología, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto.

Líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es un fluido incoloro que tiene como funciones principales la protección física del SNC, la regulación de la presión intracraneal, y el transporte de sustancias. Circula por el sistema de ventrículos cerebrales, por el conducto del epéndimo, y por el espacio subaracnoideo. En los ventrículos existen determinadas zonas en las que la glía epitelial se une

con la piamadre para formar una estructura conocida como *tela coroidea*. En algunos sitios, esta tela presenta forámenes que permiten el pasaje de LCR al espacio subaracnoideo. Al circular por este espacio, el LCR cubre al SNC protegiéndolo mediante la amortiguación de golpes. La formación del LCR ocurre en los **plexos coroideos**, regiones muy vascularizadas de la tela coroidea con una glía epitelial especializada para el transporte de agua e iones, con largas microvellosidades y uniones intercelulares ocluyentes.

Barrera hematoencefálica

Numerosas sustancias no pueden alcanzar libremente el tejido nervioso del SNC, esto se debe a la existencia de una barrera que lo aísla de la circulación sanguínea. La barrera hematoencefálica (BHE) está compuesta por el endotelio de los capilares sanguíneos, con sus uniones ocluyentes, y por los pies de los astrocitos (**Fig. 23**).

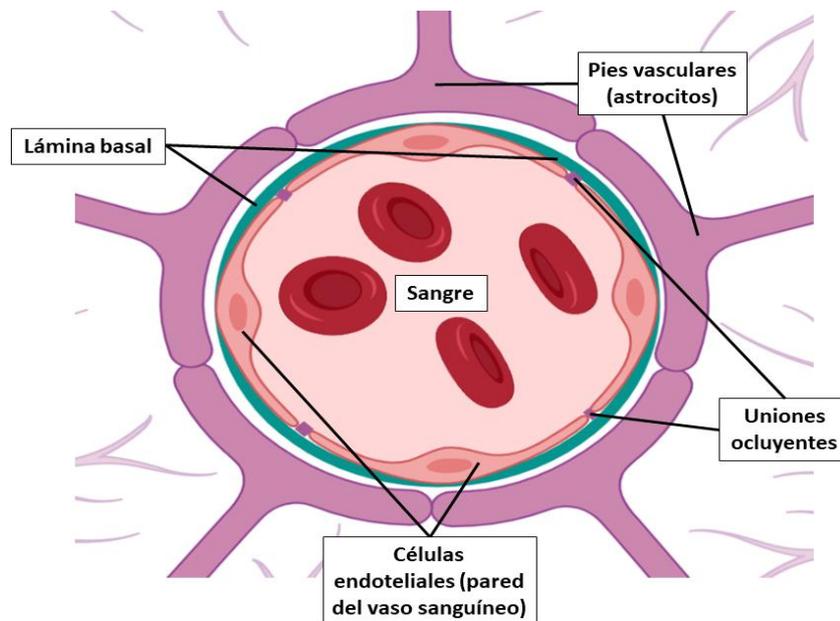


Figura 23. Esquema. Barrera hematoencefálica. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Esta barrera limita de manera selectiva el ingreso de muchas sustancias al tejido nervioso del SNC, inclusive de algunas que pueden lesionarlo. Los componentes de la barrera también regulan el flujo de iones entre la sangre y el SNC. En determinadas áreas del encéfalo como las que rodean al tercer ventrículo y en los plexos coroideos no se establece una BHE verdadera. La permeabilidad de la barrera puede variar por factores como la edad (en fetos e individuos jóvenes la permeabilidad es mayor), la especie e inclusive la raza. Por ejemplo, en perros de las razas collie, border collie, viejo pastor inglés, galgo, galgo afgano y sus mestizos, es frecuente que exista una mutación en el gen que codifica para una proteína bomba en la barrera hematoencefálica. Esto genera una mayor permeabilidad para drogas como la ivermectina (un antiparasitario

muy utilizado), lo que explica que este producto sea frecuentemente tóxico para individuos de estas razas y no para otras razas caninas ni para la mayoría de los otros mamíferos.

Sistema nervioso periférico

El sistema nervioso periférico (SNP) está compuesto por nervios, que contienen fibras nerviosas, y por ganglios nerviosos en los que abundan cuerpos neuronales. Los receptores periféricos también son constituyentes del SNP.

Nervios

Los nervios son haces de fibras nerviosas mielínicas y amielínicas envueltas por distintas capas de tejido conectivo. En fresco, presentan un color blanquecino debido a la gran cantidad de mielina y colágeno que contienen. Las capas de tejido conectivo se denominan desde adentro hacia afuera: **endoneuro, perineuro y epineuro (Fig. 24)**.

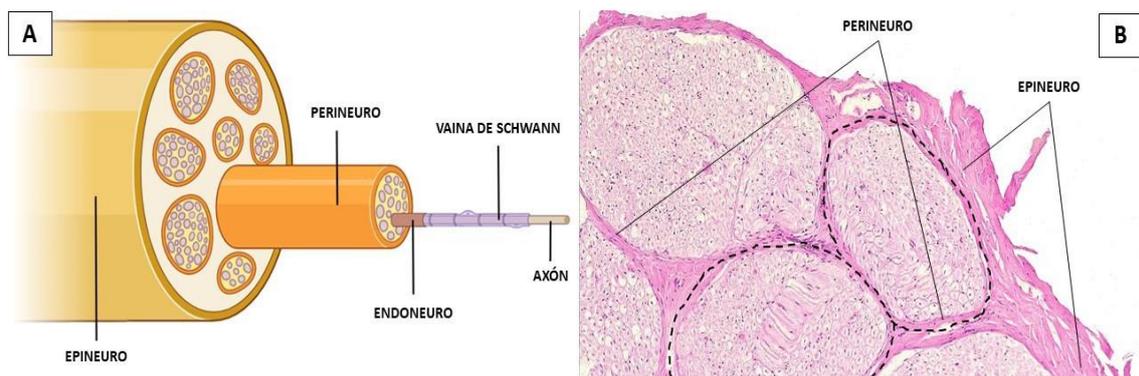


Figura 24. Nervio periférico. A. Esquema. Capas de tejido conectivo. Modificado de esquema de BioRender®. B. Microfotografía. Corte transversal. Líneas punteadas: localización del perineuro. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP. 10X. HE.

El endoneuro cubre íntimamente cada fibra y consta de una red de fibras reticulares y algunos fibroblastos, que rodean inmediatamente a la lámina externa de la célula de Schwann. Los vasos sanguíneos son muy escasos en el endoneuro. El perineuro recubre un grupo de fibras o fascículo, y está formado por una o más capas de fibroblastos de aspecto epitelioide. Estas células poseen uniones ocluyentes y constituyen, junto con la microcirculación, una barrera sangre-nervio similar a la BHE, aunque más permeable. Esta barrera limita la entrada de otros tipos celulares, como linfocitos y células plasmáticas a las zonas más internas del nervio. El epineuro agrupa varios fascículos y rodea la totalidad del nervio, ingresa a su interior y envía ramificaciones desde las que surge el perineuro (**Fig. 25**). Está formado por tejido conectivo denso irregular y contiene los vasos sanguíneos que penetran hacia las otras capas para nutrir a las fibras nerviosas. Por lo general el epineuro posee abundante tejido adiposo. Suele faltar en los nervios muy delgados.

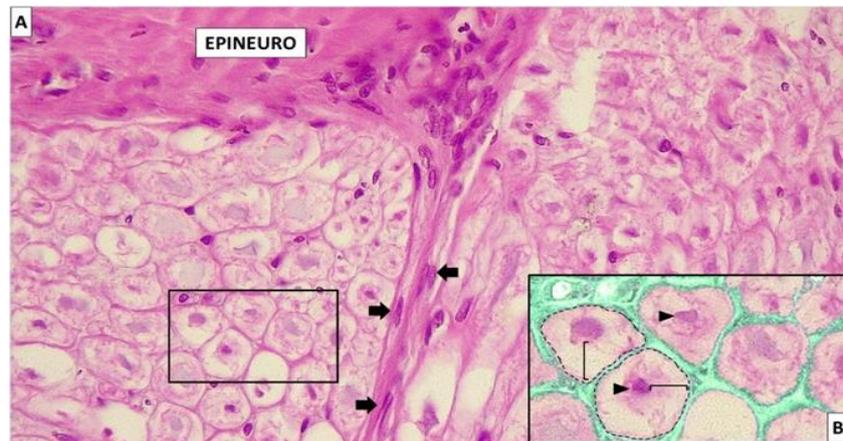


Figura 25. Microfotografía. Nervio periférico. Corte transversal. A: Flechas: fibroblastos del perineuro con aspecto "epitelioide". Recuadro: ver detalle en figura B. B. Coloreado digital verde: endoneuro. Puntas de flecha: axones. Corchetes: espacio ocupado por la vaina de mielina. Líneas punteadas: ubicación de la vaina de Schwann. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP. 40X. HE.

Los nervios del SNP comunican al SNC con los órganos receptores y efectores. Las fibras denominadas aferentes transportan la información procedente del interior del cuerpo y de los receptores superficiales hacia el SNC. Las fibras eferentes trasladan las respuestas hacia los efectores periféricos (por ejemplo, músculos y glándulas).

Ganglios nerviosos

Los agrupamientos de cuerpos neuronales encontrados fuera del SNC que son parte del SNP se denominan ganglios nerviosos. Son órganos esféricos, generalmente recubiertos por una cápsula de tejido conectivo a partir de la que se originan trabéculas hacia el interior. Suelen estar interpuestos en trayectos nerviosos, o también dentro de la pared de diversos órganos. Todos los tipos de ganglios además, poseen una gran cantidad de fibras nerviosas, que se originan y finalizan en los somas neuronales (**Fig. 26**).

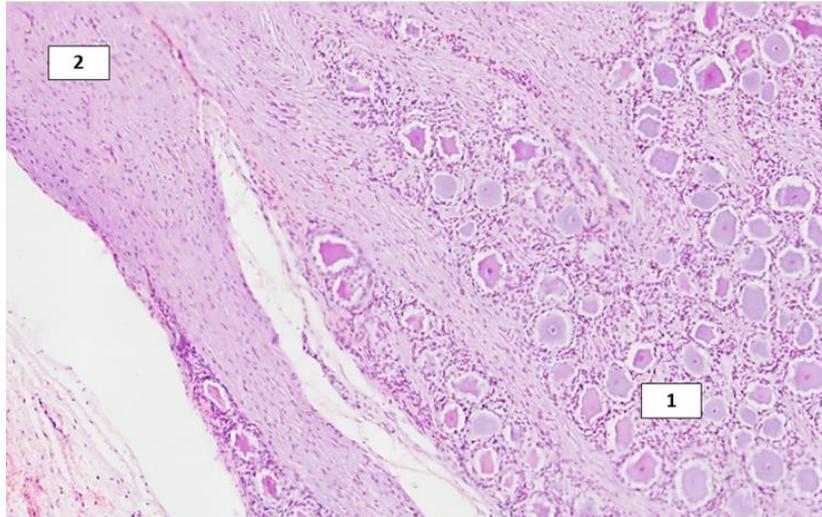


Figura 26. Ganglio nervioso raquídeo. 1: área con predominio de cuerpos neuronales. 2: región con predominio de fibras nerviosas. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. 10X. HE.

Los ganglios raquídeos o espinales se ubican en relación con las raíces dorsales de los nervios espinales (**Fig. 15**). Los grandes cuerpos (somatos) neuronales de los ganglios raquídeos presentan un amplio citoplasma, muy acidófilo, con un núcleo laxo y un nucléolo grande (**Fig. 27**). Según su forma, estas neuronas se clasifican como pseudounipolares (**Fig. 3**). Los cuerpos neuronales están completamente rodeados por **células satélite** (**Fig. 27**), componentes de la glía periférica ya abordadas con anterioridad. Las aferencias provienen de la periferia a través de las dendritas modificadas de las neuronas pseudounipolares, y se transmiten hacia la médula espinal por sus axones, que conforman las raíces nerviosas dorsales. Existen ganglios craneales, de similares características con los raquídeos, pero asociados a las raíces de algunos nervios craneales

Algunos ganglios nerviosos, conocidos como ganglios intramurales, son acúmulos de células nerviosas ubicadas en la pared de diversos órganos, como los del tubo digestivo; en estas localizaciones carecen de cápsula de tejido conectivo propia. En los ganglios entéricos las células de la **glía entérica** se asocian con los cuerpos neuronales, aunque en este caso, sin rodearlos por completo. Las neuronas de estos ganglios, correspondientes al SNA, suelen ser multipolares y presentan aspecto estrellado en los cortes histológicos.

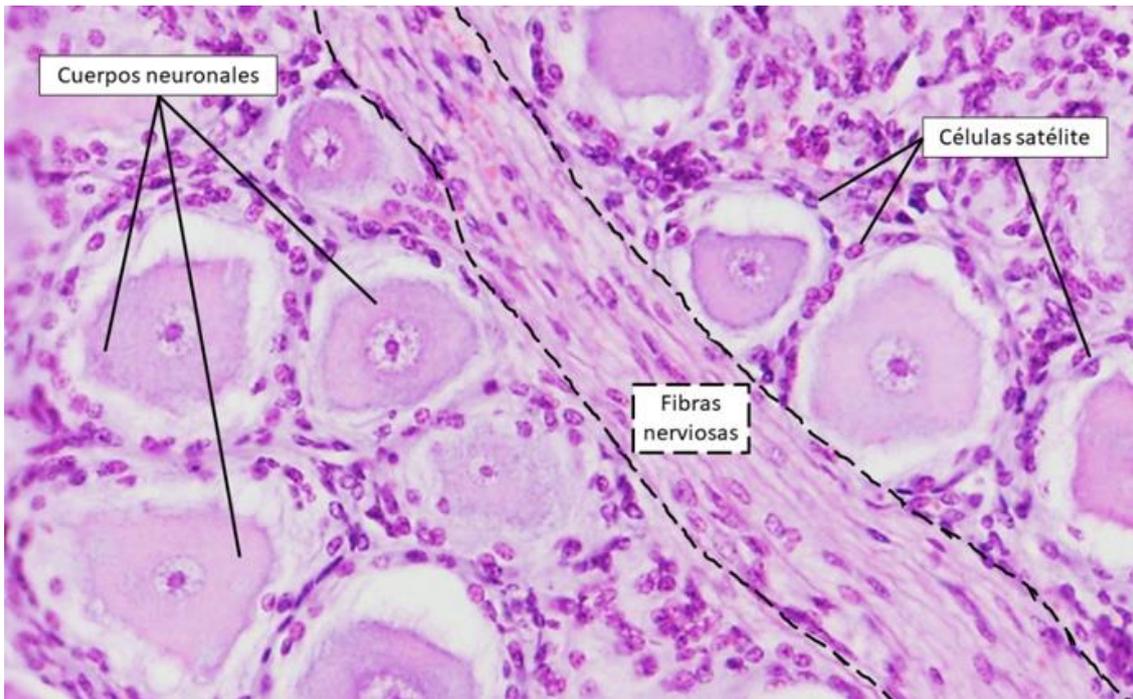


Figura 27. Microfotografía. Ganglio nervioso raquídeo. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.40X. HE.

Sistema nervioso autónomo

El SNA regula la actividad de la musculatura lisa visceral, de la musculatura cardíaca y de las secreciones glandulares. Es un sistema principalmente motor, pero contiene también fibras sensitivas que reciben y trasladan estímulos desde el interior del organismo (interocepción). El término autónomo se refiere a su independencia del control consciente, pero a pesar de su nombre, el SNA está subordinado al control del SNC. Se compone de núcleos grises ubicados en el SNC, que emergen de éste a través de nervios craneales y espinales (SNP) para hacer sinapsis en ganglios nerviosos autónomos situados en el recorrido de las fibras. El SNA actúa a través de dos neuronas: la primera, denominada preganglionar, se ubica en el SNC, y al emerger del mismo establece una sinapsis con la segunda, que está ubicada en un ganglio del SNA (paravertebrales, intramurales, etc.). La segunda neurona se denomina posganglionar y su axón inerva directamente al órgano efector. El neurotransmisor que interviene en las sinapsis de las fibras preganglionares es la **acetilcolina**. El SNA está dividido según su funcionalidad y anatomía, en el sistema nervioso **simpático** y el sistema nervioso **parasimpático**. En las sinapsis con los órganos efectores la noradrenalina es el mediador químico para el SN simpático y la acetilcolina para el parasimpático. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático se ubican en las porciones torácicas y lumbares de la médula. Los somas de las neuronas preganglionares del sistema nervioso parasimpático se distribuyen en los núcleos de algunos nervios craneales y en la médula espinal sacra.

Renovación celular y reparación en el SN

Con respecto al SNC, durante décadas se consideró que las células madre que se mantienen en el epitelio endocráneo de los mamíferos solamente podían originar células de la macroglia y que no había formación de nuevas neuronas. Además, se sabía que algunas células de la glía podían dividirse. Sin embargo, a fines del siglo pasado se demostró que en ciertas regiones del SNC existen células madre con capacidad para originar nuevas neuronas; aunque no se conoce que importancia podría tener este proceso en el mantenimiento del SNC. Cuando ocurren lesiones del SNC el tejido perdido es reemplazado por una cicatriz astrocitaria formada por un gran número de astrocitos. En algunas lesiones en que se pierden neuronas, los axones de las neuronas sobrevivientes pueden enviar ramas colaterales.

En el SNP cuando un nervio se secciona, la porción distal de los axones degenera y es fagocitada por macrófagos, en cambio las células de Schwann permanecen. Las neuronas sobreviven, se modifican, crecen y restituyen los axones a su estado inicial. Si las superficies de ambos cabos del nervio seccionado son cercanas, las células de Schwann forman tubos que sirven de guía a los axones en crecimiento hacia su destino. Si esto no ocurre los axones no alcanzan su blanco y forman masas de fibras entremezcladas conocidas como neuromas. Recientemente, se han descubierto células madre derivadas de las crestas neurales en el sistema nervioso periférico de mamíferos adultos, pero aún no se ha determinado su importancia en los procesos regenerativos.

Referencias

- Abbott, N. J., Pizzo, M. E., Preston, J. E., Janigro, D. y Thorne, R. G. (2018) The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathologica*, 135(3), pp. 387–407. DOI: 10.1007/s00401-018-1812-4.
- Akdemir, E. S., Huang, A. Y. y Deneen, B. (2020), Astrocytogenesis: where, when, and how. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-233. DOI:10.12688/f1000research.22405.1.
- Arcilla C.K y Tadi P. (2020) Neuroanatomy, Unmyelinated Nerve Fibers. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Araque, A. y Navarrete, M. (2014) El ayer y hoy de los astrocitos, *Neuroglia. Cuadernos de Mente y Cerebro*, pp. 34-39, Barcelona: Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Augusto-Oliveira, M., Arrifano, G. P., Lopes-Araújo, A., Santos-Sacramento, L., Takeda, P. Y., Anthony, D. C., Malva, J. O. y Crespo-Lopez, M. E. (2019) What Do Microglia Really Do in Healthy Adult Brain. *Cells*, 8(10), 1293. DOI: 10.3390/cells8101293.
- Banks, W.J. (1993). *Applied Veterinary Histology*. 3^{ra} ed. Saint Louis: Mosby.
- Bargmann, W. (1981). *Histología*. 4^{ta} ed. Barcelona: Espaxs.

- Bethge, M., Pawelzik, K., Lerma, J., Brose, N., Kolb, L., Engel, A. K., Debener, S., Kranczioch, C., Girault, J.A., Scholz, J., Klein, M., Nieder, A., Ayan, S., Neubauer, A., Knierim, J.A., Laroché, S., Essmann, C., Acker-Palmer, A., Ortega-Gutierrez S., Kempermann, G., Buchli, A., Schwab, M., Maciá, E.M. y Giménez Ribotta, M. (2013). *Las Neuronas. Cuadernos de Mente y Cerebro*. Número 4. Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Brüel, A., Christensen, E.I., Tranum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser F. (2015) *Geneser-Histología*. 4^{ta} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- De Luca, C., Colangelo, A. M., Virtuoso, A., Alberghina, L. y Papa, M. (2020) neurons, glia, extracellular matrix and neurovascular unit: a systems biology approach to the complexity of synaptic plasticity in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1539, DOI: 10.3390/ijms21041539.
- Dyce, K. M., Sack, W. O. y Wensing, C. J. G. (2009). *Textbook of Veterinary Anatomy-E-Book*. Amsterdam: Elsevier Health Sciences.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2013) *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. New Jersey: John Wiley & Sons.
- Fawcett, D.W. (1995). *Tratado de Histología*. 12^{ma} ed. Nueva York: Interamericana Mc Graw Hill.
- Fontana, P.A., Barbeito C.G., Goya, R.G., Gimeno, E.J. y Portiansky, E.L. (2009) Impact of very old age on the expression of cervical spinal cord cell markers in rats, *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 37, pp. 98-104. DOI:10.1016/j.jchemneu.2008.11.001.
- Grider MH, Belcea CQ, Covington BP, Reddy V y Sharma S. (2020). Neuroanatomy, Nodes of Ranvier. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Ham, A.W. y Cormack, D.H. (1983). *Tratado de Histología*. 8^{va} ed. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill.
- Hanisch, U. y Kettenmann, H (2014) Microglia: células con licencia para matar, en: *Neuroglia. Cuadernos de Mente y Cerebro*, pp. 28-33, Barcelona: Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Huttmann, K. y Steinhauser, C. (2014) Células de la glía, en: *Neuroglia. Cuadernos de Mente y Cerebro*, pp. 4-9, Barcelona: Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Junqueira, L.C. y Carneiro, J. (2015). *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{ma} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Kandel, E.R, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA y Hudspeth A.J. (2013) *Principles of Neural Science*. 5 ed. Nueva York: McGraw-Hill.
- Mills, S. (2015). *Histología para patólogos*. Caracas: Amolca, actualidades médicas.
- Mirzadeh., Z., Han, Y.G., Soriano-Navarro, M., García-Verdugo, J. M. y Alvarez-Buylla, A. (2010) Cilia organize ependymal planar polarity. *The Journal of Neuroscience*, 30(7), pp. 2600–2610. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3744-09.2010.
- Muppirala, A.N., Limbach, L.E., Bradford, E.F. y Petersen, S.C. (2020) Schwann cell development: From neural crest to myelin sheath, *Wiley Interdisciplinary Review Development Biology*. 3:e398. DOI: 10.1002/wdev.398.

- Nieto San Pedro, M. (2014). Reparación de las lesiones del sistema nervioso central, en: *Neuroglia. Cuadernos de Mente y Cerebro*, pp. 72-79, Barcelona: Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Nieto San Pedro, M. (2014). Plasticidad neural, en: *Neuroglia. Cuadernos de Mente y Cerebro*, pp. 56-75, Barcelona: Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Perea, G. y Araque, A. (2014) Sinapsis tripartita, en: *Neuroglia. Cuadernos de Mente y Cerebro*, pp. 66-71, Barcelona: Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Kipnis, J. (2018). El estrecho nexo entre la inmunidad y el cerebro. *Investigación y Ciencia*. Octubre, pp.20-27.
- Molnár, Z., Clowry, G.J., Šestan, N., Alzu'bi, A., Bakken, T., VHevner, R.F., Hüppi, P.S., Kostović, I., Rakic, P., Anton, E.S., Edwards, D., Garcez, P., Hoerder-Suabedissen, A. y Kriegstein, A. (2019) New insights into the development of the human cerebral cortex, *Journal of Anatomy*, 235(3), pp. 432-451. DOI: 10.1111/joa.13055.
- Pawlina, W. (2020). *Ross, Histología. Texto y Atlas*. 8^{va} ed. Madrid: Wolters Kluwer.
- Portiansky, E.L., Barbeito, C.G., Flamini, M.A., Gimeno, E.J., Zuccolilli, G.O. y Goya, R.G. (2006). Presence of binucleate neurons in the spinal cord of young and senile rats. *Acta Neuropathologica*, 112(5), pp.647–649. DOI:10.1007/s00401-006-0139-8.
DOI: 10.1371/journal.pone.0022537
- Portiansky, E.L., Nishida, F., Barbeito, C.G., Gimeno, E.J. y Goya, R. (2011). Increased number of neurons in the cervical spinal cord of aged female rats. *PLOS-ONE*. 6 (7)
- Purves, D. (2015) *Neurociencia*. 4^{ta} ed. Buenos Aires: Editorial panamericana.
- Ramón y Cajal, S. (1889). *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Madrid: Imprenta y librería de Nicolás Moya.
- Sofroniew, M.V. (2020) Astrocyte Reactivity: Subtypes, States, and Functions in CNS Innate Immunity Michael V. *Trends in Immunology*, 41, pp.758-780. DOI: 10.1016/j.it.2020.07.004.
- Weiss, L. (1986). *Histología*. 5^{ta} ed. Buenos Aires: El Ateneo.
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D. J., Nicholson, C., Iliff, J. J., Takano, T., Deane, R., y Nedergaard, M. (2013), Sleep drives metabolite clearance from the adult brain, *Science*, 342(6156), pp. 373–377.
DOI: 10.1126/science.1241224.

Referencias de imágenes

- Figuras 1, 3, 4, 6-9, 12, 13, 15, 21, 23 y esquema en figura 24. Modificación de esquema de BioRender (<https://app.biorender.com/>).
- Figuras 2, 10 y 11. Ilustraciones de los autores.
- Figuras 5, 14, 17-19 (izq.), 25-27 y microfotografía en figura 24. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 16. Imagen tomada del Museo de Anatomía Dr. Víctor Arroyo de la FCV. UNLP. Cortesía del Dr, Gustavo Zuccolilli. Profesor Titular Anatomía. FCV, UNLP.

Figura 19 (derecha). Yinghua Ma and Timothy Vartanian para Zeiss Microscopy. Licencia CC BY-NC-ND 2.0. URL: t.ly/dNH2.

Figura 20, 22. Autor: Agustín Zufiaurre. Cátedra de Histología, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto.