

**Cardinali, Daniel P.**

*La fisiología vista desde un sistema nervioso autónomo ampliado y circadianamente organizado. Bases para un enfoque bio-psico-social-ecológico de la salud y la enfermedad*

La Prensa Médica Argentina Vol 104, N° 1, 2018

Este documento está disponible en la Biblioteca Digital de la Universidad Católica Argentina, repositorio institucional desarrollado por la Biblioteca Central "San Benito Abad". Su objetivo es difundir y preservar la producción intelectual de la Institución.

La Biblioteca posee la autorización de los autores y de la editorial para su divulgación en línea.

Cómo citar el documento:

Cardinali DP. La fisiología vista desde un sistema nervioso autónomo ampliado y circadianamente organizado : bases para un enfoque bio-psico-social-ecológico de la salud y la enfermedad [en línea]. *La Prensa Médica Argentina* 2018;104(1):3-19.

Disponible en: <http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/greenstone/cgi-bin/library.cgi?a=d&c=investigacion&d=fisiologia-vista-sistema-nervioso> [Fecha de consulta: ....]

# La fisiología vista desde un sistema nervioso autónomo ampliado y circadianamente organizado

Bases para un enfoque Bio-Psico-Social-Ecológico de la salud y la enfermedad

Daniel P. Cardinali

Pren. Méd. Argent.  
Marzo 2018  
Vol. 104 - N° 1  
3-189

## INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo (SNA) es un componente fundamental del sistema nervioso cuya función es mantener la homeostasis y reaccionar de forma adaptativa a los cambios en el medio externo e interno. El SNA inerva el corazón, el músculo liso en todos los órganos, las vísceras abdominales, las glándulas exocrinas y endocrinas y el sistema inmunológico. Así, el SNA participa en la regulación de la respiración, la circulación, la digestión, el metabolismo y el medio interno, la secreción exocrina y endocrina, las respuestas inmunes, la temperatura corporal y la reproducción. Desafortunadamente, tal importancia está soslayada en muchos textos médicos, en los que el tema ocupa mucho menos espacio que el que se concede, por ejemplo, a las funciones somatosensoriales.

Conceptualmente, el nombre de SNA es engañoso porque ningún componente muestra "autonomía" en un cuerpo integrado donde todos los sistemas del cuerpo son dependientes y afectados por la acción de otros en una organización multicelular. Estas relaciones dinámicas son el núcleo de la homeostasis, un concepto clave en fisiología. Hoy en día se utiliza el término homeostasis para definir no sólo las estrategias que permiten al cuerpo responder adecuadamente a los cambios del entorno (homeostasis reactiva), sino también los mecanismos temporales notablemente desarrollados que permiten al cuerpo predecir el momento de aparición de estímulos perturbadores ambientales (homeostasis predictiva, basada en los ritmos biológicos).

La estructura básica y el funcionamiento de la SNA se definieron a principios del siglo pasado principalmente por Gaskell y Langley, quienes reconocieron sus dos divisiones periféricas principales: el simpático y el parasimpático [1]. Por otra parte, Langley designó el sistema nervioso entérico como una tercera división basada en el plexo submucoso de Meissner y el plexo mientérico de Auerbach situados en la pared del tracto gastrointestinal, aunque controlados por las divisiones simpática y parasimpática. Superando el concepto clásico de sistema puramente eferente, se acepta hoy que el SNA se compone de aferentes viscerales, centros de integración, particularmente en el tronco encefálico, hipotálamo y corteza límbica, y eferentes viscerales simpáticos y parasimpáticos que integran la función de órganos y sistemas, de modo que el SNA se extiende tanto en el sistema nervioso central como en la periferia.

Este concepto de un SNA anatómicamente ampliado y temporalmente sincronizado permite un abordaje fisiológico comprensivo bio-psico-social-ecológico de la salud y la enfermedad. Sus bases están explicitadas en detalle en un reciente libro publicado por la editorial internacional Springer [2]. Se supera así el enfoque meramente estadístico de la medicina basada en la evidencia, tal y como lo afirma el paradigma médico más popular hoy en día. El profesional médico debe conocer en profundidad la realidad individual de la persona que intenta curar y nada lo describe mejor que su perfil autonómico altamente dependiente de la historia individual. Ésta es la parte de la práctica médica olvidada hoy

BIOMED-UCA-CONICET y Departamento de Docencia e Investigación, Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.

Av. Alicia Moreau de Justo 1500, 4ª piso, 1107 Buenos Aires, Argentina. E-mail: danielcardinali@uca.edu.ar; danielcardinali@fibertel.com.ar

debido a la presión inadecuada de los administradores de salud (entrevistas médicas de pocos minutos) y de las compañías farmacéuticas (protocolos basados en homogeneidades estadísticas sin vínculo con la realidad individual, destinados a maximizar el uso de medicamentos).

### **El control de la homeostasis es la función más importante del SNA**

El término "homeostasis" fue acuñado por el distinguido fisiólogo norteamericano Walter B. Cannon más de 80 años atrás, como concepto abarcador para denominar los factores fisiológicos que mantienen el estado de equilibrio del organismo, y, por lo tanto, la vida [3]. Siguiendo a Claude Bernard, Cannon perfeccionó la idea de constancia del medio interno, llevándola a alcanzar su significado actual. Como Cannon explicó, eligió el prefijo homeo- ("similar") en lugar de homo- ("el mismo") a fin de admitir las variaciones normales que las variables fisiológicas presentan, y con el objeto de evitar las implicancias erróneas de considerar a tales variables rígidamente constantes (Fig. 1).

Debido a la influencia de Cannon, se habla hoy de los aspectos reactivos y predictivos de la homeostasis. El enfoque predictivo nace con el nacimiento de la Cronobiología como disciplina autónoma en la década de los '60 [4]. La homeostasis reactiva estudia el conjunto de reacciones que se ponen en marcha ante las modificaciones de variables fisiológicas necesarias para la vida. La homeostasis predictiva comprende los mecanismos anticipatorios que preceden a un fenómeno ambiental predecible temporalmente y que facilitan una mejor adaptación fisiológica ante ellos. Por ejemplo, el aumento de cortisol que precede al despertar anticipa los cambios en alerta, postura, etc. a producirse durante esa fase. Una aumentada secreción gastrointestinal precede al momento del almuerzo o cena habitual, anticipando las modificaciones en el contenido del tubo

digestivo que se producirán durante la ingesta.

La base de la homeostasis predictiva es la naturaleza oscilatoria periódica de las funciones fisiológicas. Así como las sociedades humanas están organizadas en base a un ritmo diario de 24 horas y a un ritmo anual de 365 días, las diversas funciones fisiológicas, desde el crecimiento de una célula de la piel a las funciones psíquicas más complejas, presentan un "reloj" de alrededor de 24 horas y un "calendario" de duración anual. Se habla así de ritmos circadianos y ritmos circanuales [5].

Existen también otras oscilaciones biológicas, de diversos períodos (minutos, horas, días, meses) y distribución menos general que las circadianas y circanuales. Un ejemplo de estas variaciones son las ultradianas (de período menor a 24 h) de secreción hormonal.

El objetivo final de estas variaciones fisiológicas periódicas es que exista coincidencia, y así optimización, del máximo en actividad de órganos y sistemas con el momento del día o época del año en que se requiere en especial tal función.

### **Jerarquía motora autonómica vs. jerarquía motora somática**

Para entender la organización jerárquica de la ANS son útiles varios conceptos derivados del sistema motor somático [5]. Cualquier movimiento, incluso el más simple, implica una enorme cantidad de procesamiento de la información, así como la participación de numerosos grupos neuronales. Por otro lado, cada movimiento de nuestro cuerpo se basa en una postura predeterminada, por lo que es importante considerar cómo el sistema motor proporciona respuestas globales para ambos componentes, la postura necesaria y el propio movimiento. Para lograr esto, hay 4 niveles jerárquicos en los cuales el sistema motor somático está organizado: (a) médula espinal; (b) tronco encefálico; (c) corteza cerebral motora; (d) áreas corticales premotoras.

En la médula espinal se encuentran los circuitos de los tres reflejos motores somáticos básicos: el reflejo miotático, el reflejo tendinoso y el reflejo de retirada. En el tronco cerebral se localizan los centros de regulación de los grupos dorsolateral y ventromedial de motoneuronas somáticas. En la corteza motora primaria se describen los programas motores definidos por las áreas motoras secundarias (premotora, área suplementaria motora, corteza parietal). Además, otras dos áreas cerebrales, el cerebelo y los ganglios basales, tienen una función reguladora fundamental del sistema motor somático [5].

En la SNA se puede encontrar una organización similar (Fig. 2). Se ubican cuatro niveles principales: (a) médula espinal; (b) tronco encefálico; (c) hipotálamo; (d) sistema límbico [2].

La médula espinal contiene las conexiones que median los reflejos autonómicos segmentarios implicados en la función visceral. Estos fenómenos autonómicos localizados adquieren significación intersegmentaria en el tronco encefálico. En el tronco encefálico, se organizan muchas respuestas autonómicas complejas como la regulación cardiovascular y la respiratoria.

Los siguientes dos niveles jerárquicos de la organización del SNA son el hipotálamo y el sistema límbico. En el hipotálamo, los programas motores autonómicos adquieren carácter homeostático. La respuesta cardiocirculatoria y respiratoria a la hemorragia se completa con una neuroendocrina-inmune (activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, desencadenamiento de inflamación) y una conductual (sed e ingesta de líquidos, etc.). Estos mecanismos tienen similitud con los de la postura somática necesaria para la ejecución de órdenes derivadas del nivel superior del sistema motor.

El sistema límbico da a la reacción homeostática su tono emocional y significado social [6]. La amígdala proporciona valor afectivo o emocional a la

información sensorial entrante y tiene múltiples objetivos descendentes que intervienen en las respuestas autonómica y neuroendocrino-inmune. La corteza cingulada anterior está interconectada con la ínsula anterior, que es la corteza interoceptiva primaria que integra sensaciones viscerales, de dolor y de temperatura. Este nivel jerárquico también comprende al cerebelo que participa en la coordinación de los programas autonómicos ejecutados y a los ganglios basales que son relevantes para la selección del programa autonómico mejor adaptado a una situación dada [7].

Es útil comparar la organización de las respuestas motoras somáticas y autonómicas con la de un edificio en construcción. En ese caso, podemos observar tres categorías de operadores, jerárquicamente ordenadas: albañiles, capataces y arquitectos. Esquemáticamente, los arquitectos son responsables de la planificación (actividad previa al inicio de la obra), los capataces de la dirección y coordinación, y los albañiles de la construcción misma. Las tres funciones son indispensables para la construcción y el fracaso de una de ellas afectará el éxito de toda la obra [7].

Los "arquitectos" del sistema motor somático incluyen a la corteza motora primaria y cortezas secundarias en concordancia con los ganglios basales y neocerebelo. Los principales "arquitectos" del SNA, responsables del diseño de los programas autonómicos, se encuentran en el sistema límbico, en su región cortical y subcortical. Incluyen la corteza de asociación límbica y las áreas subcorticales como la amígdala, el hipocampo, los núcleos septales, el bulbo olfatorio y porciones de los ganglios basales (estriado ventral o núcleo accumbens). La porción ventral de los ganglios basales es parte de un circuito que comienza y termina en las áreas límbicas. La corteza de la asociación límbica proyecta a estriado ventral (núcleo accumbens), de aquí al tálamo, y finalmente de nuevo a la cor-

teza límbica. La función general de este bucle es seleccionar la secuencia de acciones autonómicas adecuadas (comportamientos) mientras suprime otras [2].

Los "capataces" o áreas de ejecución en el sistema motor somático están vinculados al propio movimiento (sistema dorsolateral) (corteza motora primaria, núcleo rojo) o con la postura (sistema ventromedial) (núcleos vestibulares, tubérculos cuadrigéminos superiores, formación reticular). En el caso del SNA, el hipotálamo desempeña tal función. Además de su participación en la regulación de los ritmos circadianos los principales comportamientos autonómicos coordinados por el hipotálamo son:

- Comportamiento de defensa
- Comportamiento nutritivo o apetitivo
- Comportamiento termorregulatorio
- Conducta maternal y sexual.

Típicamente, los comportamientos autonómicos implican la expresión coordinada de procesos autonómicos, neuroendocrino-inmunes, somáticos y motivacionales. Varias observaciones recientes subrayan el papel del cerebelo en la coordinación apropiada de estos componentes.

Los "albañiles" del sistema motor somático, que representan la última vía común del sistema y son directamente responsables de la contracción muscular, son: (a) las unidades motoras somáticas de la médula espinal; (b) las unidades motoras de los núcleos de los nervios craneales.

Los "albañiles" del SNA incluyen las neuronas motoras viscerales (postganglionares) de los sistemas simpático, parasimpático y entérico. Estas neuronas son unidades funcionales separadas (vasomotoras musculares, vasomotoras cutáneas, sudomotoras, pilomotoras, visceromotoras) que ejercen un control específico y apropiado sobre células y órganos efectores.

En conclusión, las áreas de la red autonómica central: (a) están interconectadas recíprocamente; (b) reciben información convergente visceral y somatosensorial; (c) generan patrones específicos de estímulo de respuestas autonómicas, endocrinas, inmunes y motoras; (e) cambian de acuerdo con la configuración temporal de la vigilia, sueño de ondas lentas y sueño REM [2].

### Postura autonómica

El programa de ajuste de la postura corporal incluye mecanismos anticipatorios y compensatorios. Las motoneuronas espinales están bajo la influencia continua de los impulsos descendentes de regiones superiores así como de los correspondientes territorios musculares y cutáneos. Uno de los programas descendentes fundamentales que regulan la actividad de las motoneuronas es el de la postura, derivado de las neuronas localizadas en el tronco encefálico.

El término "postura" define la posición en el tronco y los miembros. Los reflejos posturales son un conjunto de reflejos antigravitatorios, articulados entre sí como un programa. Este programa de ajuste postural incluye mecanismos de compensación feed-back y feed-forward.

De la misma manera, existe una "postura autonómica". Ella incluye los mecanismos anticipatorios de la homeostasis predictiva y los mecanismos correctivos de la homeostasis reactiva (Fig. 1).

En el caso de la postura corporal, anticipamos con una posición corporal apropiada los cambios predecibles dados por la actividad muscular y la fuerza de gravedad, y corregimos esta posición apropiada con cambios compensatorios desencadenados por la información sensorial [8]. La posición del cuerpo en el espacio varía según los movimientos realizados. Por lo tanto, no tenemos una "postura única", sino la correcta que se adapta a los movimientos realizados. Este mantenimiento del equilibrio postural requiere, así como los movimientos, una

programación anticipada y una regulación en línea del proceso de adaptación a los cambios. Para ello, la integración de cuatro modalidades sensoriales es indispensable: (a) visión; (b) posición de la cabeza; (c) propiocepción; (d) exterocepción (tacto). Con base en estos datos, el sistema nervioso produce un programa postural temprano adecuado para el movimiento y proporciona una serie de ajustes automáticos si ocurren problemas inesperados.

En el caso de la postura autonómica, el sistema circadiano genera un mapa de acrofases (máximo de las funciones neurovegetativas controladas por el SNA) que permite anticipar la adecuada configuración neuroendocrino-inmune para cada una de las tres configuraciones autonómicas del cuerpo en un ciclo de 24 horas (vigilia, sueño lento, sueño REM). Ante las demandas inesperadas, se produce la modificación de la configuración neuroendocrino-inmune predeterminada y el reajuste de la función autonómica [2].

Los mecanismos neuroendocrino-inmunes implicados en la "postura autonómica" se resumen en la Fig. 3. El vínculo entre la actividad del sistema nervioso y el sistema inmunitario ha sido objeto de numerosas investigaciones en los últimos 50 años dando lugar a la Psiconeuroinmunoendocrinología como disciplina independiente. Se han demostrado interacciones multidireccionales entre los sistemas inmunológico, endocrino y nervioso tanto en modelos animales como en seres humanos. Las interacciones neuroendocrino-inmunes se pueden conceptualizar mediante una serie de mecanismos de retroalimentación, que culminan en fenotipos neuroendocrino-inmunes distintos. El comportamiento ejerce profundas influencias sobre estos fenotipos, los que a su vez pueden modular recíprocamente el comportamiento [9].

La forma en que el sistema nervioso se comunica con el sistema inmunitario

es doble [10]: (a) a través del aparato neuroendocrino (eje hipotalámico-pituitario y glándula pineal), mediante la secreción de hormonas hipofisarias, adrenocorticales, tiroideas y gonadales, y de la melatonina, todas modulatorias de la respuesta inmune; (b) a través del SNA, tanto las divisiones simpática como parasimpática, que inerva los ganglios linfáticos, el timo, el bazo y la médula ósea. Ambas vías llevan a cabo el vínculo entre la respuesta límbica, motivacional y inmune. Ya Galeno (siglo II dC) en sus escritos sobre los tumores había percibido esta asociación, afirmando que el cáncer de mama aparece en mujeres cuya menstruación era anormal o inexistente debido a la acumulación de "bilis negra" (melancolía). Un paciente deprimido es propenso a desarrollar respuestas inmunes inadecuadas; por el contrario, un equilibrio emocional normal contribuye a la defensa inmune normal.

Por otra parte, y debido a la reacción inmunitaria, son verificables cambios importantes en la actividad neuronal. Varios grupos de neuronas centrales reaccionan ante señales humorales producidas por las células inmunocompetentes (citoquinas), como las interleuquinas 1 y 6, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  o el interferón- $\gamma$ . Estas citoquinas dan lugar a signos y síntomas que acompañan a una infección aguda o crónica (pérdida de apetito o anorexia, depresión de la actividad motora, pérdida de interés en las actividades diarias), así como la activación del eje hipofiso-suprarrenal y la termogénesis. Este conjunto de signos y síntomas es conocido como "comportamiento de enfermedad" [11].

Se define como ambioma al conjunto de elementos ambientales cambiantes que afectan al individuo y que contribuyen a conformar el desarrollo y construcción del ser humano y por lo tanto el estado de salud o la aparición de la enfermedad. Es parte de la realidad biopsicosocial-ecológica del individuo, de la que se ha extraído el microbioma como

componente importante en los últimos años. Microbioma define el conjunto de microorganismos que normalmente se encuentran en diferentes lugares del cuerpo humano, en particular el tracto digestivo [12]. El microbioma está en relación simbiótica comensal con el huésped. Estos componentes microbianos ayudan en la digestión de los alimentos, producen vitaminas y protegen contra la colonización de otros microorganismos que pueden ser patógenos. Existen pocos parámetros fisiológicos e inmunológicos que no estén profundamente afectados por la presencia y naturaleza del microbioma, siendo la resistencia del huésped a las infecciones uno de los factores más prominentes. El microbioma intestinal es altamente dinámico, exhibiendo fluctuaciones cíclicas diarias que tienen repercusiones en el metabolismo del huésped y proporcionan evidencia para la regulación cruzada de los ritmos circadianos procariota y eucariota. Podríamos ver al microbioma como parte de nuestro ambiente interno [12].

Los factores genéticos explican sólo una parte (estimada en <30%) de los cambios relacionados con la salud y la enfermedad, como revelan los estudios en gemelos. Corresponde el resto al ambiente y microbioma, esencialmente de naturaleza epigenética. El mantenimiento de la postura autonómica es un programa esencial y previo para las respuestas homeostáticas de órganos y sistemas. En lugar de existir una mera regulación descendente o reflexiva, las señales de los órganos influyen en el funcionamiento del cerebro. Por ejemplo, la regulación refleja de la presión arterial y la frecuencia cardíaca no sólo está sujeta a modulación por información ascendente del cuerpo, sino también por información descendente de varias áreas en el hipotálamo y la corteza [13].

El SNC tiene la capacidad de controlar su salida vía SNA usando una diferenciación asombrosa. Por ejemplo, no sólo la corteza prefrontal contiene neu-

ronas que influyen en las neuronas motoras parasimpáticas o simpáticas, sino que también contienen diferentes neuronas que se proyectan a diversos compartimentos del cuerpo. Esto conduce a respuestas integradas mediante las cuales la información sensorial visceral llega a centros superiores en el SNC a través de vías vagales o sensitivas espinales, provocando una reacción que considera factores tales como la hora del día, la estación, el estado reproductivo o el estado de ánimo. Sobre la base de toda esta información, el cerebro establece el equilibrio de las diferentes partes del SNA, haciendo que su salida cambie su énfasis por la situación. Un equilibrio perturbado, ya sea como resultado del comportamiento o de la enfermedad de cualquiera de los órganos, conduce a la patología que afecta el funcionamiento del individuo entero [2].

#### Neuronas sensitivas autonómicas

Según una definición clásica de los sentidos se dan las siguientes categorías de modalidades: teloreceptiva (visión y audición), propioceptiva (posición de los miembros), exteroceptiva (tacto, incluyendo temperatura y dolor), quimiorreceptiva (olfato y gusto) e interoceptiva (visceral). La neuroanatomía moderna sintetiza estas variedades en (a) Sistema Sensorial A incluyendo telorecepción, exterocepción / propiocepción; (b) Sistema Sensorial B incluyendo la interocepción / nocicepción [14].

El desarrollo de aferentes interoceptivos de pequeño diámetro procedentes de células pequeñas (Sistema Sensorial B) se coordina con el desarrollo de células de la lámina I y II del asta dorsal de la médula espinal, que difieren claramente de los aferentes exteroceptivos de gran diámetro procedentes de células grandes (Sistema Sensorial A) que se proyectan a parte profunda del asta dorsal (láminas IV-V) y no conectan con neuronas de la lámina I.

La principal entrada sensorial del SNA proviene de fibras sensoriales de

pequeño diámetro a través de las neuronas de las láminas I y II en el asta dorsal superficial (células B). Esta vía media el control homeostático de la condición corporal, y la expresión corporal de sentimientos humanos, tales como temperatura, dolor, picazón, tacto afectivo, dolor muscular, rubor vascular, etc. Una vez que se decodifica la información homeostática de los tejidos, se traslada a la ínsula anterior a través de relés sinápticos a diferentes niveles (láminas I y II de las astas posteriores medulares, regiones homeostáticas del tronco encefálico, tálamo) [15].

Las aferencias de los receptores en los órganos internos (interoceptores) se conocen colectivamente como "aferentes viscerales" [2]. Este grupo incluye aferencias de todos los órganos torácicos, abdominales y pélvicos. Una lista de las principales modalidades sensoriales inconscientes incluye: (a) la presión arterial, dada por los receptores de estiramiento en el seno carotídeo y el arco aórtico; (b) presión venosa central, dada por receptores de estiramiento en paredes de grandes venas y aurículas; (c) Inflación del pulmón dada por receptores de estiramiento en el parénquima pulmonar; (d) temperatura de la sangre en la cabeza dada por neuronas en el hipotálamo; (e)  $PO_2$  arterial a nivel del glomus en los cuerpos carotídeo y aórtico; (f) pH del LCR dada por receptores en la superficie ventral del bulbo; (g) presión osmótica del plasma dada por las células de los órganos circunventriculares; (h) diferencia arteriovenosa de glucosa en sangre mediada por células en el hipotálamo y la periferia (glucostato). Además, las hormonas y las citoquinas se detectan en muchos órganos centrales y periféricos. Colectivamente estas modalidades sensoriales inconscientes constituyen las vías aferentes de los reflejos autonómicos.

Parte de estos aferentes penetra en la médula espinal y en las vías somáticas autonómicas, y sus cuerpos celulares se encuentran en los ganglios espinales.

Otros viajes a través del X par (aproximadamente el 80% de las fibras vagales son sensoriales). Cabe señalar que, a través de sus aferentes interoceptivos, el SNA construye una especie de "configuración estructural del espacio interior", análoga a la contribución de la propiocepción y exterocepción en la configuración externa de la imagen corporal. La importante proyección de esta información sensorial al sistema límbico da la base a la hipótesis de que constituyen una especie de correlato fisiológico del inconsciente. Estas fibras son también importantes en la nocicepción visceral. Las aferencias viscerales presentes en las vías simpática (espinal) y vago transmiten el input sensorial al SNC sobre los cambios fisiológicos y patológicos en el ambiente local de los órganos viscerales [2].

La activación de los aferentes viscerales por estímulos mecánicos y químicos provoca importantes respuestas reflejas del SNA. Por ejemplo, la isquemia visceral representa una situación fisiopatológica asociada con enfermedad cardiovascular, que conduce a la producción y liberación de muchos metabolitos incluyendo protones, bradiquinina, serotonina, histamina, endotelina, tromboxano y otros productos de la ciclooxigenasa y especies reactivas de oxígeno, entre otros. Estos mediadores químicos tanto individualmente como en combinación están implicados en la activación de aferentes viscerales durante la isquemia y la reperfusión.

Hay una información muy precisa en el SNC sobre lo que ocurre tanto fuera como dentro de nuestro cuerpo. Comprender esto desde un punto de vista fisiológico es importante porque ayuda a explicar, por qué cambios en la emotividad pueden ser detectados como una consecuencia temprana de una enfermedad orgánica como el cáncer. El SNC recibe información sobre el estado funcional de sistemas que por mucho tiempo se han considerado independientes del control neural, como el sistema inmune [9].

### Sistema límbico

El sistema límbico tiene un vínculo primordial con la emocionalidad y la motivación para la acción (sistema de refuerzo / recompensa), así como con el proceso de aprendizaje y memoria (implicando un alto contenido afectivo, recordando sólo lo que nos interesa emocionalmente). De ahí su papel como último nivel en la jerarquía motora autónoma. Filogenéticamente comprende las partes más antiguas del telencéfalo y las estructuras subcorticales que derivan de él. En una visión simplificada, la función cerebral puede ser considerada como el producto del neocórtex y el sistema límbico, que se complementan entre sí para generar el comportamiento humano con finalidad y objetivo [5].

Otro aspecto a considerar es el papel del sistema límbico como inhibidor selectivo de impulsos y necesidades básicas, inmediatamente relacionado con la supervivencia. La inhibición selectiva de ciertos circuitos homeostáticos impide la activación de demasiadas vías laterales y así permite la creación exclusiva de asociaciones temporoespaciales relevantes (aprendizaje emocional). Una dispersión lateral en estos circuitos altamente interconectados conduciría a fenómenos de resonancia, superabundancia y / o bloqueo (ideas obsesivas, convulsiones epilépticas, ansiedad, etc.).

Desde el punto de vista fisiológico, el sistema límbico es capaz de llevar a cabo tareas de este tipo, ya que confronta diferentes fuentes de información, complementarias y / o opuestas, en la misma estructura o punto nodal, a través de circuitos entremezclados para seleccionar la conducta más adecuada [6].

Las ideas de James Papez sobre el sistema límbico, enunciadas en la década de 1930, han sido confirmadas por los estudios de neuroimagen de localizaciones cerebrales [16]. Para Papez, el sistema límbico es parte del circuito de expresión emocional. Puesto que se sabía que el hipotálamo era fundamental para

la expresión de los programas de reacción emocional, Papez postuló que la forma en que se modifica la corteza cerebral, y donde estos programas son conscientes, fue a través de conexiones corticohipotalámicas a través del giro cingulado y el hipocampo. Según la hipótesis de Papez, el hipocampo procesa información emocional y proyecta a los cuerpos mamilares a través del fórnix. El hipotálamo, a su vez, proporciona información a los núcleos talámicos (a través del tracto mamilotalámico) y de estos al giro cingulado. Posteriormente, MacLean extendió este esquema para incluir en el sistema límbico las áreas hipotalámicas, el área septal, el núcleo accumbens, las áreas neocorticales (corteza orbitofrontal) y la amígdala.

El sistema límbico determina la apariencia de un mundo interior, un concepto que se superpone en parte, pero no es equivalente, al del ambiente interno. El mundo interior no se basa exclusivamente en la presencia de interoceptores o en el desarrollo de mecanismos homeostáticos, sino en el desarrollo de señales internas de identidad. Por ejemplo, ser capaz de inhibir ciertos deseos (evitar una fuente de alimento en presencia de un predador) es la expresión conductual de la existencia de circuitos internos capaces de generar estados en los que la información de extero- e interoceptores es sometida a un escrutinio de memorias o planes no meramente contingentes o inmediatos. En este sentido, el sistema límbico es un poderoso inhibidor de deseos y necesidades relacionadas con la supervivencia del individuo, dependiendo de las condiciones del entorno interno y del entorno externo (físico y social) [17].

La amígdala es el principal "núcleo motor" del sistema límbico y juega un papel importante en la función límbica. Es una estructura subcortical situada en la punta del lóbulo temporal y continua con el uncus del giro parahipocámpico. La amígdala está compuesta de varios núcleos, conectados recíprocamente con

el hipotálamo, el hipocampo, el neocórtex y el tálamo. A pesar del importante aporte olfatorio que recibe, la amígdala no es esencial para la discriminación olfativa.

En el animal despierto, la estimulación eléctrica de la amígdala a baja intensidad produce una reacción de alerta moderada con alteraciones del tipo vegetativo débil. Si la intensidad del estímulo aumenta, los fenómenos vegetativos del comportamiento de defensa se desencadenan. Es característico que los efectos de la estimulación de la amígdala dependan del estado funcional del animal, de su medio ambiente y de los niveles de las variables endocrino-inmunes, metabólicas y autonómicas. El mismo estímulo puede aumentar los niveles de ACTH si son bajos, pero disminuirlos si previamente se incrementaran. Esto indica el importante papel de la evaluación del contexto en la respuesta emocional. En los animales, la lesión selectiva de la amígdala disminuye el rendimiento en las pruebas de evitación pasiva, principalmente debido a la pérdida de miedo. Los animales con amígdala lesionada muestran pobre comportamiento afectivo con pérdida de rango jerárquico [18].

Al controlar el comportamiento emocional, el sistema límbico controla la motivación. Así, el sistema límbico determina la aparición de un mundo interno que integra las funciones homeostáticas basadas en la presencia de interoceptores con una elaboración de señales internas de identidad. La evitación de una fuente de alimento en presencia de un predador es la expresión conductual de la existencia de circuitos internos capaces de generar estados en los que la información procedente de extero- e interoceptores está sometida a verificación de la oportunidad de ejecutarla o no. El sistema límbico es un poderoso inhibidor de deseos y necesidades relacionadas con la supervivencia del individuo, dependiendo de las condiciones del ambiente interno y del mundo exterior, y por lo tanto, el principal re-

gulador de las respuestas alostáticas [19].

La expresión de emociones se basa principalmente en reacciones neurovegetativas, que son, en parte, heredadas y típicas de la especie, y en parte adquiridas durante la edad postnatal temprana. Paralelamente a este elemento innato del comportamiento emocional, se identifica un componente adquirido, resultante de las primeras etapas de contacto del recién nacido con su madre y el entorno que lo rodea. Es a través de este proceso que se produce la particularización de las respuestas emocionales, y por lo tanto, influirá en el tipo de patología que, si ocurre, se observará [2]. La corteza límbica de un recién nacido fijará los engramas dependiendo del tipo de estimulación emocional que reciba en las primeras etapas del desarrollo. Claramente esta es una interacción activa entre Neurociencia y Psicología. La producción de emociones está asociada con la capacidad cognitiva de la especie y, por tanto, con la percepción y evaluación de los estímulos sensoriales en relación con la memoria de la experiencia vivida.

### **Tres diferentes programas fisiológicos ("configuraciones corporales") ocurren en un ciclo de 24 horas**

El sueño no es sólo un fenómeno neurológico y un error común es considerarlo un fenómeno exclusivo del SNC. Junto con la vigilia, el sueño de ondas lentas y el sueño REM comprenden tres programas diferentes del SNA (Fig. 4). Varias funciones fisiológicas varían tanto en el paso de la vigilia al sueño como dentro de cada etapa del sueño. El SNA, como regulador clave de las funciones automáticas corporales, es responsable de estos cambios [2, 20].

El sistema nervioso simpático ha evolucionado como predominante en la vigilia y en respuesta a la principal amenaza a nuestra especie durante la evolución: el trauma físico. Se vincula así al consumo de energía (catabolismo) para combatir o huir de la amenaza y

promover mecanismos para mitigar las consecuencias del trauma: vasoconstricción, aumento de la coagulabilidad sanguínea, aumento de la inmunidad innata y humoral (que mantienen las heridas libres de gérmenes), etc. El sistema nervioso simpático domina la vigilia. Se trata de un estereotipo hiperactivo, dirigido a situar al individuo en una situación de defensa frente a un peligro circunstancial, real o potencial. La sobreestimulación simpática conduce a variaciones en las funciones viscerales diseñadas para proteger la integridad del organismo y asegurar la supervivencia. De hecho, un animal simpatectomizado apenas sobrevive si se lo deja indefenso en su entorno natural.

Nuestra especie está programada para comer sólo esporádicamente (cada 2-3 días) por lo que un mecanismo que optimiza la máxima ingesta en el momento adecuado fue seleccionado para la vigilia. Por lo tanto, la vigilia está relacionada con una mayor ingesta de alimentos dada por la secreción de hormonas orexinérgicas como la ghrelina. Obsérvese que la misma señal química que aumenta el apetito, la orexina, es también un neurotransmisor central para mantener el estado de alerta.

Para el hombre moderno, el trauma se ha convertido en un factor menor y en cambio nuevas enfermedades resultantes de la prolongación de la vida y del tipo de dieta y las condiciones de vida se manifiestan. Durante la evolución, la lesión endotelial y la hipoxia de órganos se asociaron casi exclusivamente con el trauma. Hoy la lesión endotelial está precipitada por factores de estrés como hipertensión, diabetes o dislipidemia. Se postula que la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular implica una amplificación prominente de una respuesta triple al trauma: (a) respuesta adrenérgica; (b) inflamación; (c) hipercoagulabilidad sanguínea, que se agrava por las condiciones de privación del sueño de la sociedad actual [21]. Los compo-

nentes fisiológicos seleccionados actúan para limitar el sangrado, para defender la infección de heridas y para iniciar la reconstrucción celular. Estos mecanismos están altamente conservados como se indica por la antigüedad filogenética del sistema renina-angiotensina.

El predominio del sistema parasimpático en el sueño de ondas lentas sirve como contrapartida anabólica del predominio del sistema simpático durante la vigilia. Promueve la acumulación de energía, la inmunidad adaptativa y la secreción celular de hormonas anabólicas como la hormona del crecimiento (GH) y de hormonas anoréxicas como la leptina y la insulina. Los clínicos franceses del siglo XVIII sostenían que el sistema parasimpático era el "dueño del sueño". Hoy sabemos que esto debe ser reformulado para señalar que el parasimpático es el dueño del sueño de ondas lentas, es decir, de alrededor del 75% de la noche [5].

Aunque un concepto muy sostenido es que los seres humanos somos homeotermos (es decir, tenemos una temperatura corporal regulada), en una parte sustancial de nuestra vida nos falta ese control y es en el sueño REM. El despertar se caracteriza por una interacción constante de los mecanismos hipotalámicos (automáticos) y conductuales (facultativos: tengo frío y busco refugio) que controlan la temperatura corporal. En el paso al sueño de ondas lentas, la inactivación del control comportamental ocurre, pero la temperatura sigue siendo regulada por los procesos automáticos hipotalámicos. Durante el sueño REM la situación cambia radicalmente: en esta etapa se detienen ambas formas de control de temperatura y así ya no hay producción de calor para compensar el frío. Es decir que durante el sueño REM, adquirimos un estado similar a los anfibios y reptiles, cuya temperatura corporal depende de la temperatura ambiente (animales poiquilotermos).

De hecho, en el sueño REM todos los mecanismos reflejos supraspinales autonómicos están suprimidos: los complejos mecanismos de control cardiovascular, respiratorio y térmico temporalmente dejan de funcionar, persistiendo sólo los reflejos básicos autonómicos de la médula espinal. Es durante el sueño REM cuando se produce un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos y otros episodios agudos como las apneas. Ya que en la última parte de la noche hay una prevalencia de sueño REM, tales accidentes tienden a ser más frecuentes hacia el final de la noche y temprano en la mañana. Este estado de desconexión regional es equivalente a dejar el cuerpo sin sus mecanismos homeostáticos básicos [5].

El empobrecimiento del sueño de ondas lentas y la consecuente disminución en el tono parasimpático tienen fuertes efectos sobre la red neuroendocrino-inmune. Los cambios inmunes observados incluyen la reducción de la inmunidad adquirida, particularmente de la inmunidad celular, mientras que la inmunidad innata y humoral tiende a aumentar [21]. Muchas enfermedades que dependen de una respuesta inmune celular controlada adecuadamente (enfermedades virales, oncológicas o autoinmunes) se agravan por este desequilibrio. A su vez, los cánceres y las enfermedades virales se acompañan de una reducción significativa en el sueño de ondas lentas (y por lo tanto un mayor retiro parasimpático), ya sea porque alteran directamente el sueño no REM mediante la inhibición de la secreción de melatonina o porque algunos de sus síntomas desencadenan la excitación simpática (ej., dolor, tos en los trastornos pulmonares). Sin embargo, no debe olvidarse que no hay un predominio absoluto de un sistema sobre el otro, sino una delicada interacción entre el simpático y parasimpático responsable de cada una de estas configuraciones del sistema corporal.

### **Estructura de un curso de Neurofisiología sobre las bases de un SNA anatómicamente ampliado y circadianamente organizado.**

La Unidad Temática sobre Neurofisiología se dicta en la asignatura Fisiología II, correspondiente al 2º año de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas, UCA. Comprende 5 semanas con 10 sesiones de 4 horas (40 horas, de las cuales 15 son de actividad virtual) (Tabla 1). Sus objetivos son:

Comprender la función normal del sistema nervioso tanto individualmente como integradamente con otros órganos y sistemas

- Comprender los mecanismos homeostáticos particulares y sistemas de control del sistema nervioso ante cambios externos e internos para facilitar un conocimiento profundo de los mecanismos que operan en la salud psicofísica.
- Integrar el conocimiento de la función del sistema nervioso con la realidad bio-psico-social-ecológica del ser humano.
- Adquirir y utilizar un enfoque científico en el análisis de casos clínicos.
- Desarrollar la capacidad de autoaprendizaje, la lectura crítica de la literatura científica y el manejo de la información bibliográfica en las Neurociencias básicas y clínicas

Para ello, los temas fundamentales se organizan alrededor de la aplicación de los conceptos arriba discutidos de un SNA ampliado y circadianamente organizado en una forma lógica y entendible para el estudiante. Es conveniente que esta parte de la Fisiología sea la última en dictarse ya que descansa fuertemente en el conocimiento del funcionamiento de órganos y sistemas.

Uno de los problemas iniciales en el diseño del Curso tuvo que ver con la eficacia de las clases teóricas. Existe unanimidad acerca de las bajas tasas de

retención de los alumnos adultos en clases teóricas estimadas en un 5% [22]. El tiempo de atención del estudiante típico declina después de unos 15 o 20 minutos.

Trascurrido ese lapso, las clases son menos eficaces por la interferencia creciente con la memoria de trabajo. Cuando los alumnos se encuentran frente a información que les es desconocida o están expuestos a nuevos conceptos por primera vez, emplean la memoria de trabajo para procesar esos datos, integrándolos con sus conocimientos para formar memorias de largo plazo. Este proceso exige atención activa y capacidad para centrarse en la información y conceptos nuevos y desconocidos y manipularlos dinámicamente. A medida que la clase avanza, los alumnos reciben más información que exige más manipulación a la memoria de trabajo, lo cual hace difícil asimilar la información que aún está siendo procesada de partes anteriores de la disertación. Se llama interferencia a esa disminución de la capacidad de incorporar eficazmente nueva información de manera útil y eficiente [22].

Un recurso adecuado para dividir las clases teóricas en fragmentos a voluntad del alumno para minimizar la interferencia es que el material esté disponible en la web. En el dictado de la Unidad Neurofisiología hemos implementado esta estrategia. Los alumnos tienen acceso al material del curso completo con anterioridad a su comienzo incluyendo videos animados de la clase del docente. Así de cada sesión el alumno dispone con suficiente antelación de una versión de la presentación con audio y animación (MP4) y su correspondiente pdf y de la bibliografía de base. O sea la clase teórica tradicional del docente tiene la flexibilidad de poderse fraccionar en "paquetes" de 15-20 minutos para minimizar la interferencia. El formato de video elegido es adecuado para que en lugares con acceso a wifi, o mediante comunicación de datos (G4), el estudiante acceda fácilmente con su teléfono celular. Para este

curso se ha estimado en unos 90 min por seminario el tiempo de atención al material del video.

Como complemento de esta actividad los alumnos acuden a reuniones de evaluación formativa de lo aprendido en forma individual. En el comienzo de esta actividad grupal se dedican 15 minutos a completar un cuestionario electrónico (kahoot) que evalúa el grado de comprensión de los materiales previamente entregados. Para ello el alumno debe concurrir con medio electrónico (teléfono celular, tableta, laptop). En el resto del seminario se discuten en forma de problemas los aspectos más relevantes del tema. Para ello los alumnos trabajan en pequeños grupos (8 para un grupo de 40 alumnos) resolviendo ejercicios de respuesta múltiple con la consigna de elegir la respuesta correcta y argumentar el porqué de las opciones incorrectas. Sólo excepcionalmente el docente profundiza algún aspecto del tema en no más de 10 minutos.

Los Trabajos Prácticos son actividades variadas a desarrollar por los alumnos bajo supervisión docente e insumen en promedio 60-90 minutos. Existe una Guía de Trabajos Prácticos a la cual los alumnos acceden al comienzo del curso conjuntamente con el resto del material docente. Estos prácticos consisten en observaciones sobre modelos informáticos de funciones neurofisiológicas, trabajo con registro poligráfico de la actividad de los mismos estudiantes, resolución de problemas clínicos y utilización de encuestas y cuestionarios. Las actividades del trabajo práctico buscan propiciar aprendizajes interactivos y permitir establecer relaciones de comunicación entre el grupo.

Las Estrategias de Evaluación son formativas (las actividades de evaluación formativa y de participación en los Seminarios y Trabajos Prácticos son calificadas de 0 a 10 y constituyen el 50% de la nota final) y sumativas (examen de elección múltiple de 40 preguntas, que se administra como parte del 2º Parcial de

la asignatura Fisiología Humana y constituyó el 50% de la nota final).

Mediante la implementación de encuestas ha podido verificarse la satisfacción del estudiante con la estrategia utilizada. La evidencia a favor del aprendizaje activo es convincente y coincide con otros estudios con estudiantes de distintos niveles y en contextos diferentes (para referir [22]). El desempeño de los estudiantes en los exámenes mejoró significativamente en las clases que incorporaron el aprendizaje activo mientras que las disertaciones tradicionales se asociaron con un aumento del riesgo de aplazos.

En conclusión, ofrecer a los estudiantes la oportunidad de aplicar sus conocimientos les permite relacionar la información nueva o desconocida con el conocimiento existente en forma más eficiente.

#### REFERENCIAS

- Oakes P.C., Fisahn C., Iwanaga J., DiLorenzo D., Oskouian R.J., Tubbs R.S. 2016 A history of the autonomic nervous system: part II: from Reil to the modern era. *Childs Nerv Syst*;32:2309-15;
- Cardinali D.P. 2017. Autonomic nervous system. Basic and clinical aspects. Springer International Publishing Switzerland.
- Cannon W.B. 1929 Organization for physiological homeostasis. *Physiological Reviews*;9:399-431;
- Moore-Ede M.C., Czeisler C.A., Richardson G.S. 1983 Circadian timekeeping in health and disease. Part 1. Basic properties of circadian pacemakers. *N Engl J Med*;309:469-76;
- Cardinali D.P. 2007. Neurociencia aplicada. Sus fundamentos. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Waxman S.G. 2013. Chapter 19. The Limbic System. In. *Clinical Neuroanatomy*, 27e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies.
- Strata P. 2015 The emotional cerebellum. *Cerebellum*;14:570-7;
- Wieling W., Groothuis J.T. 2012. Chapter 39 - Physiology of Upright Posture. In: Biaggioni I., Burnstock G., Low P.A., Paton J.F.R., editors. *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)*. San Diego: Academic Press; p. 193-5.
- Fernandez R., Nardocci G., Navarro C., Reyes E.P., Acuna-Castillo C., Cortes P.P. 2014 Neural reflex regulation of systemic inflammation: potential new targets for sepsis therapy. *Front Physiol*;5:489;
- Cardinali D.P. 2016. Ma vie en noir. Fifty years with melatonin and the stone of madness. Springer International Publishing Switzerland.
- Ponsford J.L., Ziino C., Parcell D.L., Shekleton J.A., Roper M., Redman J.R. et al. 2012 Fatigue and sleep disturbance following traumatic brain injury--their nature, causes, and potential treatments. *J Head Trauma Rehabil*;27:224-33;
- Erny D., Hrabe de Angelis A.L., Prinz M. 2017 Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology*;150:7-15;
- Benarroch E.E. 1997. Central Autonomic Network. Functional Organization and Clinical Correlations. Leander, Tx: Futura Publishing.
- Kibble J.D., Halsey C.R. 2015. Neurophysiology. In. *Medical Physiology: The Big Picture*. New York, NY: McGraw-Hill Education.
- Craig A.D. 2013. Chapter 9 - Cooling, pain, and other feelings from the body in relation to the autonomic nervous system. In: Buijs R.M., Swabb D., editors. *Handbook of Clinical Neurology, Autonomic Nervous System*. New York: Elsevier; p. 103-9.

16. Lovblad K.O., Schaller K., Vargas M.I. 2014 The fornix and limbic system. *Semin Ultrasound CT MR*;35:459-73;
17. Bello-Morales R., Delgado-García J.M. 2015 The social neuroscience and the theory of integrative levels. *Front Integr Neurosci*;9:54;
18. LeDoux J.E., Damasio A.R. 2012. Emotions and feelings. In: Kandel E., Schwartz J., Jessell T., Siegelbaum S., Hudspeth A.J., editors. *Principles of Neural Science, 5th. ed.* New York: McGraw-Hill; p. 1079-94.
19. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P. 2014. Chapter 25. The Limbic Lobes and the Neurology of Emotion. In. *Adams and Victor's Principles of Neurology, 10e.* New York, NY: The McGraw-Hill Companies.
20. Garay A., Cardinali D.P. 2016 New concepts in the neurophysiology of sleep and wakefulness. *Physiological Minireviews*;9:26-36;
21. Cardinali D.P. 2011. Capítulo 25. Sueño e Inmunología. In: Correale J., Villa A.M., Garcea O., editors. *Neuroinmunología Clínica.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; p. 403-20.
22. Cooper A.Z., Richards J.B. 2017 Lectures for Adult Learners: Breaking Old Habits in Graduate Medical Education. *Am J Med*;130:376-81.

## RESUMEN

El sistema nervioso autónomo (SNA) es un componente fundamental del sistema nervioso cuya función es mantener la homeostasis y reaccionar de forma adaptativa a los cambios en el medio externo e interno. Participa en la regulación de la respiración, la circulación, la digestión, el metabolismo y el medio interno, la secreción exocrina y endocrina, las respuestas inmunes, la temperatura corporal y la reproducción. En este trabajo se analizará

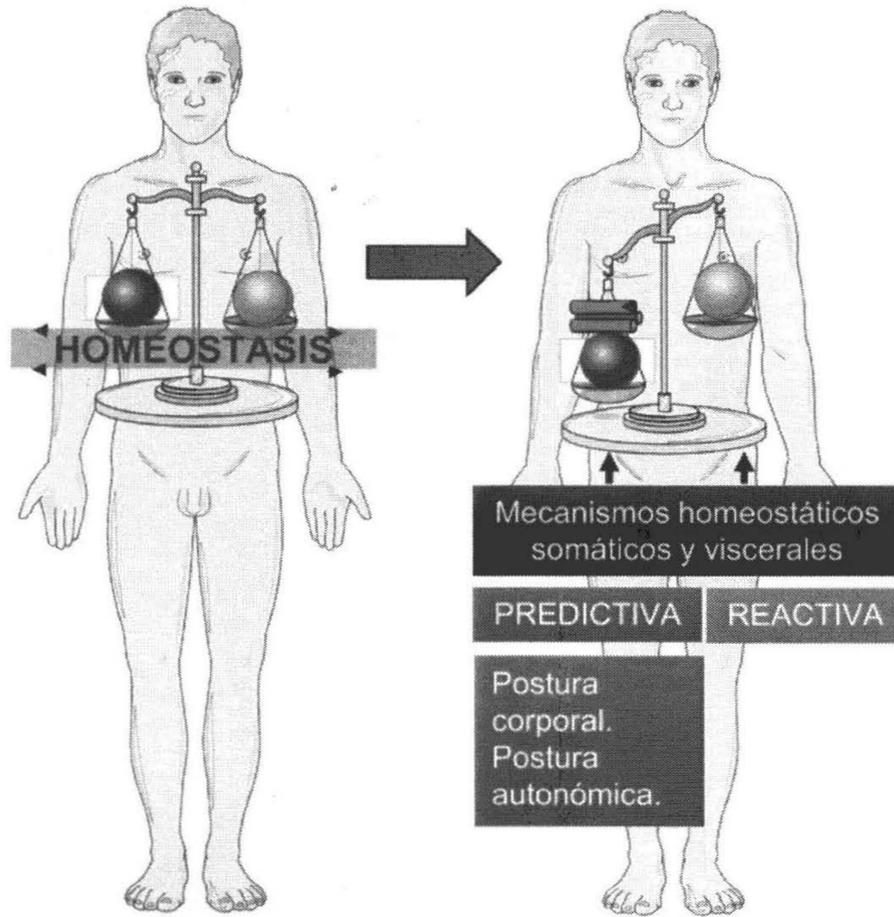
cómo la organización del SNA se construye en 4 niveles jerárquicos, a partir de un periodo de diferenciación crítico neonatal en el cual el medio ambiente y el vínculo afectivo con la madre juega un rol predominante. A continuación, se discutirá cómo la función del SNA cambia en las tres configuraciones corporales (vigilia, sueño de ondas lentas, sueño de movimientos oculares rápidos, REM) que se suceden durante un ciclo de 24 horas. Por último, se discutirá la aplicación de estos conceptos en la Unidad Neurofisiología del Curso de Fisiología para alumnos de 2º año de la Facultad de Ciencias Médicas, UCA, enfatizando los aspectos instrumentales destinados a aumentar la participación de los alumnos en el proceso de enseñanza.

## SUMMARY

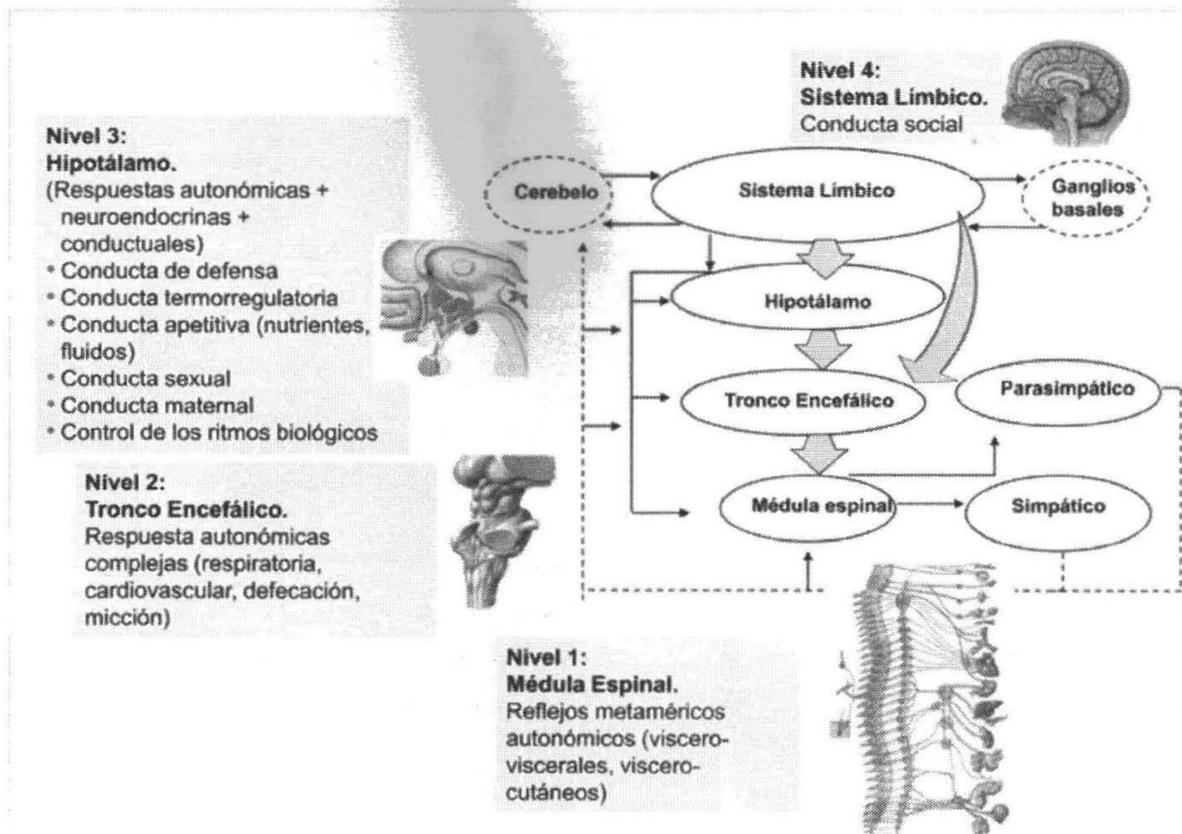
*The autonomic nervous system (ANS) is a fundamental component of the nervous system whose function is to maintain homeostasis and react adaptively to changes in the external and internal environment. It participates in the regulation of respiration, circulation, digestion, metabolism and internal environment, exocrine and endocrine secretion, immune response, body temperature and reproduction. In this review article I will analyze how the organization of the ANS is built on 4 hierarchical levels, starting from a period of critical neonatal differentiation in which the environment and the affective bond with the mother plays a predominant role. Next, I will discuss how the ANS function changes in the three body configurations (wakefulness, slow wave sleep, fast eye movement, REM) that occur during a 24 hour cycle. Finally, the application of these concepts to teaching Neurophysiology at the Physiology Course for 2nd year medical students of the Faculty of Medical Sciences, Pontificia Universidad Católica Argentina, emphasizing the instrumental aspects intended to increase the participation of students in the teaching process is discussed.*

LEYENDAS DE LAS FIGURAS

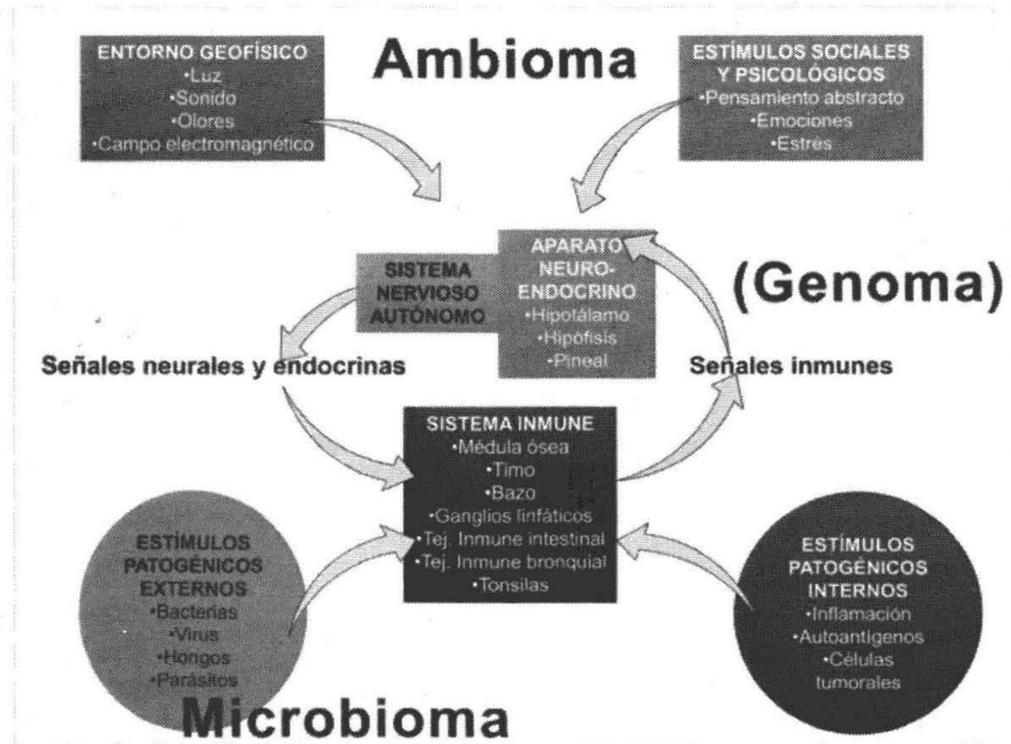
**Figura 1.** Postura autónoma. El sistema circadiano genera un mapa de acrofases (máximo de las funciones neurovegetativas controladas por el SNA), lo que permite anticipar la adecuada respuesta neuroendocrino-inmune para cada configuración autónoma del cuerpo (vigilia, sueño de ondas lentas, Sueño REM) (homeostasis predictiva). Basándose en la interocepción, cuando surgen demandas inesperadas, surge la modificación de la configuración neuroendocrino-inmune predeterminada y el reajuste de la función autónoma (homeostasis reactiva).



**Figura 2.** Organización jerárquica del SNA.



**Figura 3.** Se define como ambioma al conjunto de elementos no genéticos, cambiantes, que rodean el individuo y que contribuyen a conformar el desarrollo y construcción del ser humano y por lo tanto el estado de salud o la aparición de enfermedad. Comprende a la realidad biopsico-social-ecológica del individuo de la cual se ha extraído como muy importante en estos últimos años al Microbioma, término que define al el conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en distintos sitios del cuerpo humano, en particular el tubo digestivo.



**Figura 4.** Las 3 configuraciones fisiológicas en un ciclo de sueño/vigilia normal.

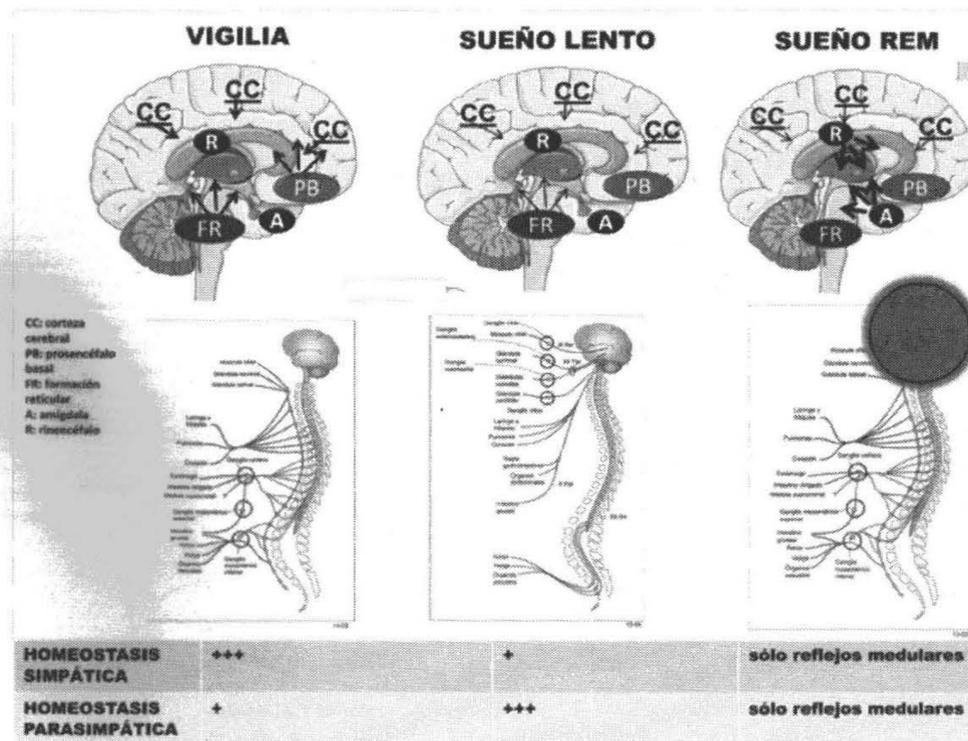


Tabla 1. Organización de la Unidad Temática Neurofisiología.

SEMINARIO		TRABAJO PRÁCTICO
Actividad virtual (90 min)	Actividad presencial	
	Evaluación formativa (60 min)	Actividad Práctica (90 min)
Seminario 1. Bases organizativas del SNC. Circulación cerebral. Sistema glinfático.	Cuestionario electrónico (kahoot.com) y ejercicios	Trabajo con modelos de Potenciales Neurales (HHsim). Ejercicios sobre potencial de acción y barrera hematoencefálica.
Seminario 2. Sinapsis	Cuestionario electrónico (kahoot.com) y ejercicios	Ejercicios sobre sinapsis y excitotoxicidad.
Seminario 3. Homeostasis reactiva y predictiva. Ritmo de sueño/vigilia. Integración sensoriomotora somática y visceral en la médula espinal.	Cuestionario electrónico (kahoot.com) y ejercicios	Polisomnografía. Toma de reflejos musculares. Ejercicio de lesión medular.
Seminario 4. Sensibilidad somática y visceral (I). Dolor.	Cuestionario electrónico (kahoot.com) y ejercicios	Pruebas clínicas somatosensoriales
Seminario 5. Sensibilidad somática y visceral (II). Visión. Audición.	Cuestionario electrónico (kahoot.com) y ejercicios	Toma de reflejos pupilares. Oftalmoscopia. Evaluación de la vía auditiva.
Seminario 6. Sensibilidad somática y visceral (III). Quimiorreceptores internos y externos.	Cuestionario electrónico (kahoot.com) y ejercicios	Apneas. Olfato. Gusto.
Seminario 7. Integración sensoriomotora somática y visceral en el tronco encefálico. Aparato vestibular. Movimientos oculares. Sistema nervioso autónomo entérico.	Cuestionario electrónico (kahoot.com) y ejercicios	Movimientos oculares. Nistagmo. Casos clínicos de lesiones de la "motoneurona superior" e "inferior". Lesiones motoras autonómicas.
Seminario 8. Corteza cerebral. Cerebelo, ganglios basales. Su función motora somática y visceral.	Cuestionario electrónico (kahoot.com) y ejercicios	Síndrome cerebeloso. Casos clínicos de cuadros hipo- e hiperkinéticos.
Seminario 9. Hipotálamo. Ritmos diarios neuroendocrinos / inmunes. Conductas hipotalámicas.	Cuestionario electrónico (kahoot.com) y ejercicios	Depresión y función autonómica. Aplicación de escalas psicométricas para evaluar el estado afectivo
Seminario 10. Sistema límbico. Funciones cognitivas.	Cuestionario electrónico (kahoot.com) y ejercicios	Ejercicios sobre aprendizaje y memoria.