

al respecto. Las células C17.2 son células de ratón y nos ilustran sobre las posibilidades de células no embrionarias manipuladas genéticamente para la adquisición de pluripotencialidad, pero obviamente no pueden ser aplicadas en humanos. Por otro lado, aunque las células C17.2 parecen diferenciarse rápidamente cuando son inyectadas en los tejidos,

no puede descartarse que puedan dar lugar a tumores, como hacen otras células transformadas que expresan oncogenes. En cualquier caso, las posibilidades abiertas por estos resultados para el tratamiento de patologías graves del sistema nervioso constituirán probablemente un tema del mayor interés en los próximos años.

NEUROANATOMÍA DEL MIEDO CONDICIONADO

Daniel Pineda Tenor

Todo está tranquilo ahora. La luz es tenue, hay un sutil aroma a pienso en el ambiente y el silencio reinante es sumamente relajante. Incluso el frío metal del suelo de mi jaula me resulta agradable. Mi nombre es Rt-915, y soy un ratón de laboratorio. Sí, sí, no se sorprendan tanto; los ratones solo guardan silencio cuando no tienen nada interesante que decir. Pero este no es mi caso, ya que hay algo que deseo compartir con todos vosotros: la esencia del **miedo**.

Mi historia se remonta varias semanas atrás, cuando fui trasladado desde mi cómoda jaula del estabulario principal a este lugar extraño al que llaman laboratorio. Desde entonces, de vez en cuando, la calma se ve rota por culpa de un agudo sonido, que precede a una fuerte descarga eléctrica. He de suponer que alguna entidad superior desconocida está experimentando conmigo, pues hace ya unos días en los que tan solo puedo percibir el sonido. Sin embargo, la simple presencia de este pitido me produce un terrible pavor. He intentado mentalizarme para eliminar este terror sin sentido, pero no lo he logrado. Sé que no me comprendéis, y que os parece algo ridículo, pero os aseguro que para mí es muy serio. Por ello voy a tratar de explicároslo.

El miedo es una reacción natural ante un estímulo adverso, muy útil por cierto desde un punto de vista evolutivo, pues permite a los organismos reaccionar de forma adecuada ante el peligro. Es interesante que seamos capaces de distinguir la existencia de dos tipos fundamentales de miedo. Por una parte tenemos un miedo al que podemos considerar innato, y que se corresponde con el instinto de conservación que manifiestan todos los animales desde el momento de su nacimiento. Este tipo de miedo instintivo se activa por ejemplo ante la visión de potenciales depredadores, o mediante la escucha de sonidos fuertes. El otro tipo de miedo se conoce con el nombre de miedo condicionado o aprendido, y resulta ser, con diferencia, el que tiene una mayor presencia en los individuos. Mi caso es un claro ejemplo de este miedo condicionado, en el que el

estímulo causante del miedo (consistente en una descarga eléctrica) recibe el nombre de “estímulo no condicionado”, mientras que el tono que lo acompaña, que inicialmente resultaba ser un estímulo neutro, se denomina ahora “estímulo condicionado”. La aplicación repetitiva de ambos estímulos tiene como consecuencia el establecimiento de una asociación, de tal manera que ante la sola presencia del estímulo condicionado tengan lugar las reacciones propias del miedo, que reciben en su conjunto el nombre de respuestas condicionadas, y entre las que se incluyen aumentos en el ritmo cardiaco, incrementos en la presión arterial, inmovilidad somatomotora (freezing) y dilatación pupilar.

Son múltiples las estructuras cerebrales implicadas en ambos tipos de miedo, teniendo una gran importancia regiones tanto corticales como subcorticales. La participación de las regiones corticales en el establecimiento del miedo innato es mínima, y tampoco resultan necesarias para el establecimiento del miedo condicionado, lo que nos indica que el fenómeno del miedo tiene principalmente una base inconsciente. Sin embargo, el papel regulador que muestran las regiones corticales en el proceso es de gran importancia, ya que actúan modulando las reacciones subcorticales, verdaderas promotoras de la sensación, pudiendo incrementar su intensidad o inhibir parcialmente su actividad. Además de las cortezas sensoriales responsables de la valoración del estímulo y la posterior modulación de la respuesta (corteza visual, olfatoria, auditiva, etc.) hemos de tener en consideración al hipocampo. Esta estructura se halla ubicada en el borde medial de la corteza cerebral, que al girar sobre sí misma en el lóbulo temporal medial adquiere una forma característica que recuerda a un caballito de mar (de ahí su nombre). El papel del hipocampo es fundamental, ya que resulta imprescindible en el establecimiento de la memoria. De esta forma, los individuos pueden retener situaciones, entornos o cualquier tipo de contexto en el que el peligro se halle presente en

mayor o menor medida. El recuerdo de estas situaciones o el reconocimiento del entorno negativo pueden disparar la sensación de miedo, de tal manera que el individuo podrá iniciar acciones evasivas antes de que tenga lugar la aparición del peligro real.

Sin embargo, la piedra angular del fenómeno del miedo se ve representada por una estructura con forma de almendra que recibe el nombre de amígdala (por favor, no la confundáis con el tejido linfóide que a algunos de vosotros os extirparon en la tierna infancia). Esta estructura se halla situada en la región dorsomedial de lóbulo temporal, y su implicación en los fenómenos del miedo incluye tanto las respuestas rápidas programadas de forma innata como los mecanismos propios del miedo condicionado. La amígdala está compuesta por un conjunto de núcleos (agrupaciones de neuronas con unas características y funciones determinadas) que participan en la recepción de información sensorial, así como en la emisión de respuestas a otras áreas cerebrales. Los principales núcleos implicados en la recepción de información sensorial son los núcleos lateral (LA) y basolateral (BL) de la amígdala. Esta información puede proceder directamente de los órganos receptores, como sucede en el caso de la información olfativa, o bien provenir del tálamo, que actúa como centro de relevo para la información visual y auditiva. En los núcleos LA y BL la información es procesada y transferida posteriormente a otro núcleo amigdalino, el llamado núcleo central (CE), que constituye el principal punto de salida de información hacia las distintas regiones cerebrales responsables del establecimiento de las reacciones fisiológicas propias del miedo. Se han realizado multitud de estudios basados en imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) que demuestran que ante estímulos negativos generadores de miedo tiene lugar una activación bilateral de la amígdala. Asimismo, los daños en la región amigdalina implican tanto en humanos como en animales una pérdida de la sensación de miedo. Así, por ejemplo, un ratón como yo perdería irremisiblemente el miedo ante los gatos, y un primate (o un humano) con la amígdala dañada mostraría el llamado síndrome de Kluver-Bucy, entre cuyos síntomas (además de la hipersexualidad, consumo de cualquier cosa comestible y exploración bucal de objetos), cabe destacar la pérdida total del miedo. Sin embargo, si bien la amígdala constituye la pieza clave del proceso, se hace necesaria la presencia de circuitos neurales complejos, en los que participan una multitud de elementos que resultan esenciales para que el fenómeno del miedo tenga lugar. Con objeto de establecer una visión global de los procesos

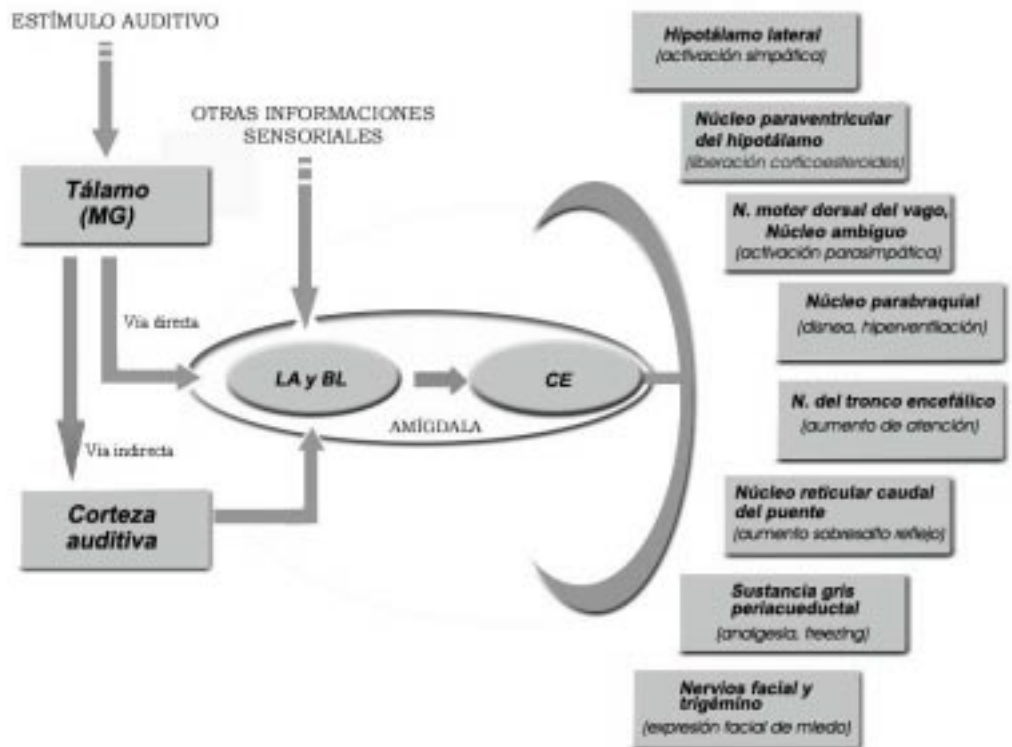
implicados en la manifestación del miedo convendría recurrir a algún ejemplo representativo, estableciendo así un hilo argumental que nos impida perdernos entre la multitud de elementos presentes. Por tanto, ya que afecta a mi condición de roedor enjaulado, utilizaremos como base para nuestro estudio las vías del miedo ante un estímulo condicionado auditivo.

De esta forma, la información sensorial auditiva procedente de nuestro estímulo condicionado (un sonido agudo) es transmitida desde el órgano receptor hasta el tálamo. El tálamo es una estructura bilobulada de gran tamaño que constituye la parte caudal del cerebro anterior o prosencéfalo. Entre los núcleos que lo componen se encuentran los denominados núcleos geniculados, los cuales poseen una gran importancia en cuanto a que se comportan como centros de relevo de la información sensorial. En este caso concreto, la información auditiva va a parar al núcleo geniculado medial (MG). A partir de aquí, la información que el MG proyecta a la amígdala puede alcanzar su destino mediante dos vías diferentes. La primera de ellas conforma una vía directa, en la que la información viaja directamente del MG talámico a la amígdala. La segunda es una vía indirecta, en la que el núcleo geniculado medial proyecta hacia la corteza auditiva, donde la información, tras ser analizada en detalle, es transmitida de nuevo a la amígdala. La presencia de ambas vías esta claramente justificada ya que la primera de ellas aporta a la amígdala un impulso sensorial muy rápido, aunque con información difusa, que permite la rápida adecuación de los sistemas corporales al estímulo, mientras que la segunda, con un impulso más lento pero portadora de información precisa, permite analizar el estímulo, determinando si la amenaza presagiada es real. A la amígdala llega también la información somatosensorial procedente del estímulo no condicionado, en nuestro caso la descarga eléctrica, de la cual se puede prescindir una vez establecido el miedo condicionado. Como ya se ha comentado anteriormente, la diana principal de los impulsos sensoriales que alcanzan a la amígdala la constituyen los núcleos LA y BL. En estos núcleos dianas de información sensorial multimodal es donde tiene lugar la asociación del estímulo condicionado con el estímulo no condicionado, de tal forma que, una vez establecido el condicionamiento, la presencia individual del sonido agudo es suficiente para disparar los mecanismos del miedo. Se piensa que los mecanismos moleculares que subyacen en este fenómeno asociativo en LA y BL están basados en un tipo de plasticidad neural concreta que recibe el nombre de potenciación a largo plazo (LTP). Este LTP consiste básicamente en el fortalecimiento de

las sinapsis establecidas entre las neuronas de circuitos que son empleados con una frecuencia alta. Se piensa que este fortalecimiento sináptico es el resultado de un aumento en la liberación de neurotransmisor por parte de la neurona presináptica, aunque no se descarta la posibilidad de que aparezcan nuevos botones sinápticos para reforzar la vía. En cualquier caso, el receptor que tiene mayor importancia en este fenómeno es el NMDA (N-metil-D-aspartato), que es de tipo glutamatérgico (excitador). Este receptor tiene como característica el que para responder de forma máxima requiere que se produzcan de forma simultánea dos acontecimientos: que se dé la unión de glutamato al receptor y que la neurona postsináptica se halle parcialmente despolarizada, ya que de lo contrario el número de iones de calcio que penetran en la célula no es suficiente para que se active la cascada de sucesos que culmina en el establecimiento de la potenciación a largo plazo.

Si bien los núcleos LA y BL de la amígdala constituyen el principal punto de entrada y de procesamiento de la información, se hace necesario el establecimiento de conexiones locales con otras áreas amigdalinas, tales como el ya mencionado CE. Este núcleo juega un papel fundamental en el proceso, ya que proyecta hacia un gran número de regiones cerebrales implicadas de distinta manera en las respuestas asociadas a la sensación de miedo, y cuyos representantes de mayor importancia comentaremos a continuación. Por una parte, el núcleo central amigdalino proyecta hacia el hipotálamo lateral. Esta estructura media la activación simpática en el organismo, lo cual se traduce en la aparición de taquicardia, aumento de la presión arterial, palidez, dilatación pupilar, etc. El núcleo paraventricular del hipotálamo también recibe aferencias amigdalinas, generando una respuesta endocrina basada en la liberación de corticoesteroides que implica la activación del eje hipotálamo – hipófisis – adrenales (HHA). El sistema nervioso parasimpático, responsable de la micción, defecación y aparición de úlceras se activa como

resultado de la conexión entre CE y dos estructuras, que son el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo ambiguo. La llegada de impulsos al núcleo parabraquial genera la hiperventilación y la disnea (dificultad al respirar) que suelen acompañar al miedo, mientras que la conexión con el núcleo reticular caudal del puente incrementa el sobresalto reflejo en los individuos. En esta línea, ciertos núcleos presentes en el tronco encefálico son los responsables de un aumento de la atención, y los nervios craneal y trigémino inducen las expresiones faciales de miedo. Es también muy importante la interacción que se establece entre CE y la sustancia gris periacueductal. Esta es la estructura responsable del establecimiento de respuestas conductuales, tales como la parálisis



ante el miedo (freezing), y de la analgesia ante el estrés agudo, mediado por la liberación de péptidos opiáceos endógenos.

Vemos pues de esta manera como todo ese conjunto de reacciones poco agradables de las que nos sentimos presa en las situaciones comprometidas presentan una sólida base neuroanatómica, encargada de sopesar cuáles de entre todos los estímulos son los que deben producir el miedo, y responsable de la inducción y regulación de las actividades fisiológicas que lo acompañan. Acordaos pues de todo lo que os he contado la próxima vez que el terror os invada, e intentad inhibir con vuestra lógica cortical la función emocional de la amígdala. Fracasareis. Yo aún no lo he logrado.