

Sofía González Salinas, Eduardo Alvarado Ortiz y Roberto Agustín Prado Alcalá

“Duro de matar”: neurobiología del recuerdo emotivo

Para formar una memoria se requiere de la actividad simultánea de varias regiones del cerebro y de ciertas moléculas liberadas por las células nerviosas y capaces de provocar cambios duraderos en la forma y función de estas células. Describiremos algunos estudios realizados bajo condiciones altamente emotivas y mostraremos que es prácticamente imposible interferir en la formación de estas memorias.

¿Cómo se forman las memorias?

El entendimiento sobre cómo almacenamos los recuerdos ha fascinado a cientos de investigadores por más de 50 años. Mediante modelos animales, como la rata y el ratón, hemos aprendido que para formar una memoria se requiere de la actividad simultánea de varias regiones del cerebro y de ciertas moléculas liberadas por las células nerviosas y capaces de provocar cambios a largo plazo en la forma y función de estas células.

No obstante, muchos estudios sobre las memorias emotivas se han realizado bajo condiciones de baja emotividad, de tal suerte que se han explorado poco las memorias de eventos muy estresantes o incluso traumáticos. Si extrapolamos a un ejemplo de la vida cotidiana, la mayoría de los estudios se enfocaría a comprender cómo aprendemos a conducir un automóvil por primera vez en una calle tranquila, lo cual puede ser un poco estresante, mientras que –en la misma analogía– casi no se ha estudiado la memoria que se forma cuando aprendemos a conducir en una carretera donde los automóviles corren a alta velocidad.

¿Las memorias de eventos poco emotivos se forman de la misma manera que las altamente emotivas? Los estudios científicos apuntan a un rotundo no: las memorias muy emotivas parecen requerir de pocos elementos bioquímicos y una participación restringida de algunas regiones cerebrales; además, resulta difícil interferir en su formación, por lo que son recuerdos “duros de matar”.

 **Un poco de estrés para la memoria, ¿hormona manda a neurona?**

 A lo largo de la vida almacenamos en nuestra memoria una gran variedad de experiencias; en especial, las experiencias emotivas pueden tener efectos tanto positivos como negativos en las actividades diarias. Las memorias con una emotividad negativa se forman durante eventos tales como una guerra, una violación, una agresión física o psicológica, o un secuestro. El estudio de estas memorias ha recibido un gran interés desde el aspecto básico (estudios con animales) y clínico (trabajos con pacientes y fármacos), con el objetivo de entender el desarrollo de patologías como el estrés postraumático y las fobias. Un aspecto importante de la formación de las memorias emotivas negativas es que éstas se desarrollan bajo condiciones de estrés que provocan que se liberen hormonas y neurotransmisores específicos.





Recuadro 1. Una receta simplificada para formar las memorias

Durante el aprendizaje hay una actividad conjunta de neuronas que se comunican entre sí estableciendo **sinapsis** (comunicación entre neuronas, comúnmente entre el axón de una y la dendrita de otra) y transmitiendo señales mediante cambios electroquímicos, neurotransmisores y receptores específicos. El glutamato es el principal neurotransmisor que libera neuronas durante el aprendizaje. Este neurotransmisor activa receptores de tipos AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico) y NMDA (N-metil-D-aspartato), los cuales son proteínas en forma de canal por donde pasan algunos iones como el sodio y el calcio hacia el interior de la célula. Posteriormente ocurren modificaciones químicas en las proteínas preexistentes (fosforilación, metilación, acetilación o proteólisis, entre otros).

Entonces, los ingredientes principales en la primera parte de la receta simplificada para formar una memoria son: glutamato, receptores tipo NMDA y AMPA, y modificaciones químicas de las proteínas (véase la Figura 1). Si estos ingredientes se dejan “marinar” por un tiempo suficiente, se activarán enzimas para promover la expresión del material genético y la síntesis de nuevas proteínas. Una vez añadidos estos nuevos ingredientes ocurrirán cambios en la estructura y función de las neuronas, lo que formará una memoria de largo plazo.

Hay que precisar algunos términos del campo de la neurobiología de la memoria que nos permitirán entender mejor los distintos hallazgos experimentales. El *aprendizaje* se refiere al proceso mediante el cual se obtiene información y se adquieren habilidades; mientras que la *memoria* (lo que cotidianamente llamamos *recuerdos*) es la información que ya fue aprendida y almacenada. Al proceso de recordar esa información almacenada le denominamos *evocación de la memoria*. Las memorias que duran de minutos a horas son *memorias de corto plazo* (por ejemplo, recordar la lista de compras de la papelería); mientras que las *memorias de largo plazo* se establecen por un proceso denominado *consolidación* y pueden perdurar por meses o años (la fiesta de graduación de la preparatoria). El proceso de consolidación es susceptible a interferencias; por ejemplo, la exposición a una situación estresante, la administración de ciertos fármacos o incluso el aprendizaje de otra información pueden afectar la formación de una memoria de largo plazo. Los elementos celulares que participan en las distintas etapas de una memoria permiten que a partir de una memoria de corto plazo se consolide una de largo plazo (véanse el Recuadro 1 y la Figura 1).

Los estímulos y las situaciones que amenazan nuestra integridad física o estabilidad emocional se llaman *estresores*; éstos estimulan el estado de alerta, la excitación, la atención enfocada y la capacidad de procesamiento mental. La respuesta ante el peligro –conocida como *fight, flight or freeze*, o respuesta de “pelea, huida o congelamiento”– nos permite lidiar con la situación y actuar de una manera que provea la mayor ventaja. En algunos casos, la respuesta óptima es reaccionar ante la situación; en otros, es mejor retirarse porque las probabilidades de éxito son bajas; algunas situaciones son tan impactantes que simplemente no sabemos cómo actuar y la respuesta es de inmovilidad. En el sistema nervioso, la respuesta de “pelea, huida o congelamiento” está guiada por el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), el cual regula la producción y liberación de hormonas del estrés, como la corticotropina, el cortisol, la corticosterona, la adrenalina y la noradrenalina.

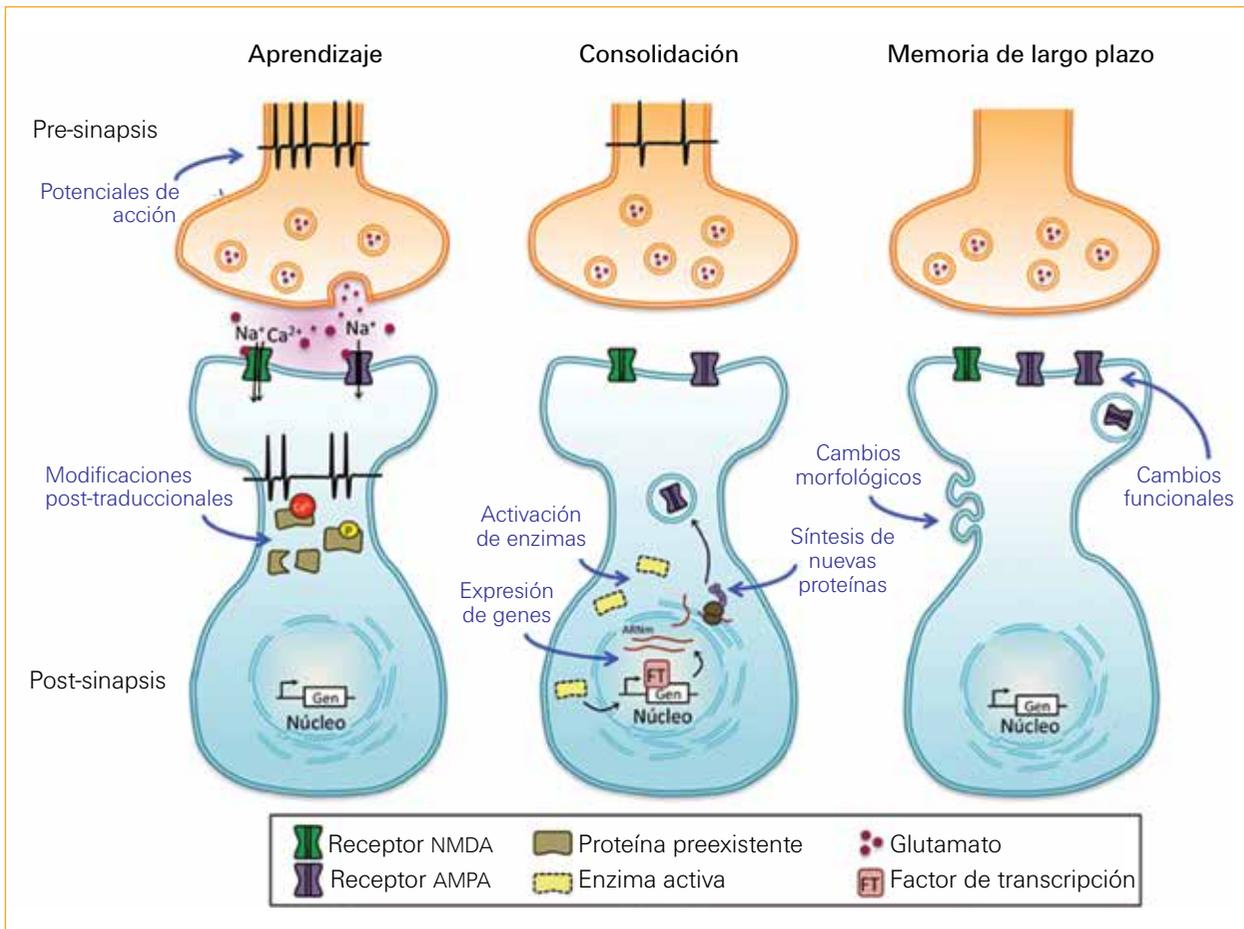


Figura 1. Cambios en la neurona que acontecen en las distintas etapas de la formación de una memoria. Basada en: Lamprecht, R. y J. Ledoux (2004), "Structural plasticity and memory", *Nature Reviews Neuroscience*, 5:45-54.

Para estudiar las memorias emotivas se han empleado **modelos conductuales** en roedores; por lo general, consisten en asociar un estímulo aversivo (pero que no produce ningún daño) con un contex-

to o acción, como ocurre en las denominadas *tareas de evitación inhibitoria* y de *condicionamiento de miedo al contexto* (véase la Figura 2). En la tarea de evitación inhibitoria los animales asocian una acción

Modelos conductuales
Representación simplificada de una conducta.



Figura 2. Tareas de evitación inhibitoria y de condicionamiento de miedo al contexto.



con una consecuencia negativa; así, en exposiciones subsecuentes, evitarán dicha acción. En la variante *step-through* (de pase de compartimiento) de esta tarea, los animales aprenden que al entrar a un entorno oscuro recibirán una pequeña descarga eléctrica en las patas, por lo que posteriormente evitarán regresar a ese entorno. En la variante *step-down* (de descenso de plataforma) los animales aprenden que si bajan de una plataforma recibirán un choque eléctrico, por lo que en lo sucesivo tardarán más tiempo en descender de la plataforma.

En el condicionamiento de miedo al contexto el animal asocia un contexto que tiene una forma, color y olor específicos con la ocurrencia de pequeñas descargas eléctricas en el piso de la cámara de entrenamiento. Al final de la sesión de entrenamiento y en una exposición posterior en el mismo contexto, el animal mostrará la conducta de congelamiento (se queda totalmente inmóvil y sólo se aprecian los movimientos de su respiración). Esta conducta es similar a la que presentan algunas víctimas de violación que, si bien están conscientes durante el evento, son incapaces de realizar algún movimiento debido a lo impactante de la situación.

Las tareas de evitación inhibitoria estarían intentando recrear lo que ocurre cuando, por ejemplo, tocamos un aparato eléctrico que funciona mal y sentimos una descarga eléctrica; en subsecuentes

ocasiones pensaremos dos veces antes de tocar ese mismo aparato o incluso otro similar. El tipo de estímulo aversivo típicamente empleado en los modelos animales es una descarga eléctrica de baja intensidad que fluye por el piso de la caja de entrenamiento; si bien esta descarga eléctrica no produce daños físicos al animal –al igual que cuando tocamos el aparato en mal estado–, sí genera un reflejo de alerta y puede inducir la liberación de hormonas del estrés.

Adicionalmente, podemos estudiar el papel del estrés en la memoria si administramos hormas del estrés o si usamos estresores de tipo físico o psicológico que promuevan la liberación natural de las hormonas del estrés; después, se entrena a los animales en una tarea como las anteriormente mencionadas.

Algunos hallazgos

Se ha propuesto que los efectos del estrés sobre la formación de la memoria siguen una curva en forma de “U” invertida: la aplicación de un estresor leve no afecta la memoria, un nivel de estrés intermedio puede facilitar su consolidación, mientras que la aplicación de un estresor muy alto puede no afectar la memoria; pero en algunos casos (como los que describiremos más adelante) las condiciones altas de estrés pueden generar memorias que son “duras de matar”.

A pesar de que el modelo de “U” invertida explica muchos de los hallazgos sobre los efectos del estrés en la memoria, se ha encontrado que dependiendo del momento en que se administra el estresor con respecto al momento de aprendizaje o de evocación de una memoria se puede provocar tanto facilitación como deterioro. Esto devela el complejo papel que tienen las hormonas del estrés en distintas etapas de la memoria.

En el laboratorio también se han estudiado los efectos del estrés sobre la formación de memorias en humanos, por ejemplo, mediante la prueba de estrés social Trier. Durante esta prueba se les pide a los participantes que organicen una presentación oral en un corto tiempo; en seguida son evaluados por jueces y se someten a una prueba aritmética. Si después de este procedimiento se les pide a los participantes que memoricen una lista de palabras o que recuer-

den una lista que aprendieron un día antes, presentan dificultades para aprender o evocar la lista, en comparación con los participantes que no fueron sometidos a la prueba Trier. La aplicación de esta prueba provoca la liberación de cortisol, una hormona del estrés; además, los participantes que liberan más cortisol comúnmente presentan mayor dificultad para recordar la lista de palabras.

■ **Estudio del estrés postraumático en animales**

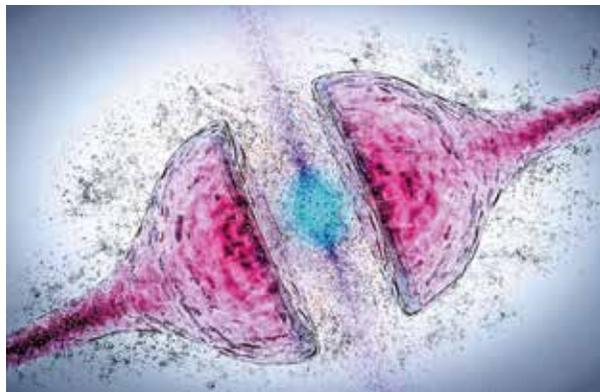
■ Un tipo de memoria altamente emotiva se presenta en pacientes que sufren estrés postraumático (EPT). El estudio con animales permitirá conocer los mecanismos celulares que podrían estar implicados en dicha patología humana (véase el Recuadro 2). Los modelos más empleados para el estudio del EPT implican la producción de altos niveles de ansiedad en animales a través de distintas manipulaciones; por ejemplo, a algunos se les aplican ligeras descargas eléctricas inmediatamente después de introducirlos en un contexto determinado; otros son inmovilizados al sujetarlos de las cuatro patas sobre una tabla; también los sumergen o los ponen a nadar en agua, o se introducen con un roedor que los agrede físicamente. Las manipulaciones anteriores provocan cambios fisiológicos similares a lo que sucede en el EPT, tales como alteraciones en los niveles de corticosterona (equivalente al cortisol en humanos) circulantes en la sangre.

Por otra parte, las tareas de evitación inhibitoria y el condicionamiento de miedo al contexto producen varias conductas que también se presentan en el EPT; por ello son buenos modelos para realizar estudios. La memoria generada en la tarea de evitación inhibitoria se ha podido medir por periodos prolongados (hasta de un año) y se ha encontrado que la evocación de esta memoria dificulta la evocación de memorias de reciente formación. El experimento para demostrar esto último consistió en entrenar ratas en dicha tarea y un año después adiestrarlas a escapar a una plataforma localizada en un laberinto acuático. Después estos animales fueron expuestos nuevamente al lugar en donde aprendieron la tarea

Recuadro 2. Características del estrés postraumático (EPT)

- Es un desorden de la ansiedad y se presenta ante un evento emocional extremo.
- Alrededor de 25% de las personas que se exponen a un evento altamente emotivo desarrolla EPT; factores como el género, los antecedentes de ansiedad, una infancia violenta y la genética tienen un papel importante en este desorden.
- Los pacientes presentan un estado de alerta exacerbado, tienen pensamientos recurrentes o *flashbacks* (vistazo atrás) sobre el evento que generó el trauma, amnesia de lo que aconteció antes del evento traumático y de algunos detalles de la experiencia traumática; tienen pesadillas que interfieren con el descanso y la liberación de hormonas durante la noche.
- Después de que ocurre el evento traumático los niveles de cortisol circulantes disminuyen; se cree que esto facilita la evocación de esa memoria y, a su vez, la liberación de noradrenalina ante el recuerdo fortalece la memoria negativa.
- Se han empleado terapias psicológicas y farmacológicas para su tratamiento y se propone que la combinación de ambas podría presentar las mayores ventajas.

de evitación inhibitoria, y exhibieron una buena memoria a pesar de que había transcurrido un año. Cuando se evaluó si estos mismos animales aún recordaban cómo escapar en el laberinto, presentaron problemas para evocar esa memoria. De manera similar a lo que ocurre en el EPT, el recordar una experiencia muy emotiva –en este caso generada en la tarea de evitación inhibitoria– impidió que los





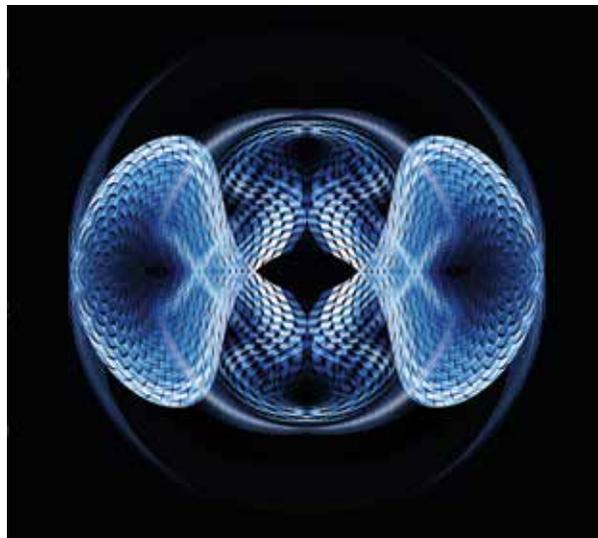
animales recordaran cómo escapar del laberinto que ya conocían.

Por otra parte, con el condicionamiento de miedo al contexto se ha encontrado que los animales pueden generalizar el contexto; es decir, tendrán una respuesta de miedo en lugares similares al que originalmente estuvo asociado con el estímulo estresante. Lo anterior es una característica del EPT. A diferencia de lo que ocurre con la inmovilización, la memoria provocada por el condicionamiento de miedo al contexto puede persistir por varios meses; de manera similar, en los humanos el EPT puede acompañar a 6% de los sujetos durante toda su vida. Sin embargo, aún se conoce poco acerca de los procesos bioquímicos y moleculares que están implicados en la formación de estas memorias extremadamente emotivas.

Algunos investigadores han propuesto que un avance en el tratamiento del EPT consistiría en “borrar” de manera selectiva esas memorias emotivas a través del proceso hipotético denominado *reconsolidación*. Bajo condiciones específicas al momento de evocar una memoria ésta podría fortalecerse, debilitarse o incluso eliminarse si se aplican tratamientos farmacológicos específicos después de evocar la memoria traumática. Sin embargo, la idea de borrar por completo una memoria debe ser estudiada y tomada con precaución, ya que el aprendizaje de experiencias aversivas o agradables permite que el sujeto se adapte mejor al entorno. Al carecer de estas memorias emotivas el individuo no tendría información que le permitiera actuar adecuadamente en eventos futuros y tampoco aprendería a modular las respuestas fisiológicas ante el estrés.

■ Un mapa de las memorias altamente resistentes a la interferencia

■ Los trabajos que estudian la memoria en su mayoría emplean intensidades bajas o moderadas de estimulación aversiva durante el entrenamiento, lo que genera memorias con baja o moderada emotividad. Las memorias producidas con estas intensidades de entrenamiento pueden ser abolidas con tratamientos farmacológicos y por lesiones en regio-



nes restringidas del cerebro. Sin embargo, al emplear intensidades altas de estimulación aversiva durante el entrenamiento, las manipulaciones anteriormente mencionadas dejan de tener efecto, por lo que se genera un recuerdo “duro de matar”.

En nuestro grupo de investigación hemos realizado múltiples estudios enfocados en determinar las estructuras cerebrales y los sistemas bioquímicos que están implicados en la formación de memorias altamente emotivas. Al entrenar a ratas en la tarea de evitación inhibitoria se encontró que la interferencia con la actividad de distintos neurotransmisores en estructuras cerebrales clave (como el estriado, la sustancia *nigra* y el hipocampo) producía un deterioro en la consolidación de memorias en animales entrenados con baja intensidad de estimulación aversiva; mientras que cuando se aumentaba la intensidad de estimulación, esa interferencia ya no deterioraba la consolidación. Esto puso de manifiesto que un entrenamiento que emplea altas intensidades de estimulación aversiva genera memorias que ya no requieren de la actividad de dichas estructuras cerebrales.

Los trabajos anteriores se habían enfocado en bloquear la actividad de los receptores a distintos neurotransmisores ubicados en la membrana de las neuronas; los trabajos recientes estudian mecanismos más tardíos que acontecen en el núcleo y citoplasma neuronal, como la expresión de genes y la

síntesis de proteínas (véase la Figura 1). El uso sistémico (que afecta a todas las células del organismo) de un inhibidor de la síntesis de proteínas interfiere con la consolidación de la memoria cuando la intensidad de estimulación aversiva empleada durante el entrenamiento es baja; si la intensidad de estimulación aversiva aumenta, ya no hay efecto sobre la consolidación. Así, recientemente reportamos que bajo entrenamientos de alta intensidad de estímulo aversivo se puede prescindir de la síntesis de nuevas proteínas para consolidar una memoria. Actualmente estamos desarrollando trabajos de investigación para identificar cuáles son los genes que se expresan y las proteínas que se sintetizan cuando se entrena a los roedores con distintas intensidades de estimulación aversiva. Al identificar a los “actores de esta historia” podremos conocer si hay genes específicos para la formación de memorias altamente emotivas.

Otras líneas de investigación que desarrollamos actualmente tienen que ver con la formación de espinas dendríticas en diversas regiones cerebrales, también como consecuencia de distintas intensidades de estimulación aversiva durante el entrenamiento. Las espinas dendríticas son prolongaciones de la membrana celular que permiten una comu-

nicación dinámica entre las neuronas. Las espinas delgadas se han asociado con procesos de aprendizaje; las que tienen forma de hongo se asocian con una memoria ya consolidada. Se puede decir que estamos generando un mapa de cambios bioquímicos y morfológicos del cerebro del roedor ante distintos niveles de entrenamiento; de esta manera podremos saber qué estructuras y cuáles mecanismos celulares se asocian a los recuerdos que son “duros de matar”.

Sofía González Salinas

Escuela Superior Tepeji del Río, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

sofia_gsalinas@uaeh.edu.mx

Eduardo Alvarado Ortiz

Estudiante de la maestría en Ciencias Biológicas (Biomedicina) de la Universidad Nacional Autónoma de México.

eduralv.o@gmail.com

Roberto Agustín Prado Alcalá

Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla.

prado@unam.mx



Lecturas recomendadas

González-Salinas, S. *et al.* (2015), “Procesos celulares involucrados en la formación, evocación y extinción de la memoria”, en J. A. Camacho Candia, M. L. Almanza Sepúlveda y R. A. Romero Orozco (eds.), *Neurociencia y educación especial. Conceptos, procesos y principios básicos*, Puebla, Universidad de Guadalajara/Universidad Autónoma de Tlaxcala.

Prado-Alcalá, R. A. *et al.* (2012), “Intense emotional experiences and enhanced training prevent memory loss induced by post-training amnesic treatments administered to the striatum, amygdala, hippocampus or substantia nigra”, *Reviews in the Neurosciences*, 23:501-508.

Prado-Alcalá, R. A. (2015), “Acerca de las proteínas y la memoria”, *Káhóolal*, 2:20-24.

Wolf, O. T. (2009), “Stress and memory in humans: Twelve years of progress?”, *Brain Research*, 1293: 142-154.