

Relevancia anátomo–funcional del núcleo amigdalino. Su fisiología, fisiopatología y orientaciones terapéuticas.

Anatomical and functional relevance of the tonsillar nucleus. Its physiology, pathophysiology and therapeutic orientations.

Dr. Juan Carlos Andreani

Especialista en Neurocirugía

Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias

Introducción

Anatomía y Fisiología

La zona de sustancia gris, anatómicamente diferenciada del sistema límbico, descrita como «amígdala» (**Figura 1**), en realidad abarca una serie de núcleos con distintos atributos funcionales llamada complejo amigdalino. Entre esos núcleos se encuentra el grupo basolateral, el núcleo centromedial y el núcleo cortical. El grupo basolateral se puede dividir a su vez en el núcleo lateral, el basal y los núcleos basales accesorios.¹ La amígdala cerebral forma parte del sistema límbico, un conjunto de estructuras cerebrales interconectadas que cumplen funciones básicas relacionadas con los instintos y la supervivencia de la especie como el hambre, la sed, el sexo, la memoria y las emociones así como el aprendizaje de la discriminación espacial.² En líneas generales, el núcleo amigdalino está relacionado con funciones tales como el miedo, la recompensa y la plasticidad relacionada al aprendizaje.^{3,4}

La definición del sistema límbico ha evolucionado con el tiempo, pero la mayoría de las investigaciones realizadas indican su función primordial en el procesamiento afectivo accesorios.⁵

Las estructuras comúnmente incluidas en el sistema límbico son el hipocampo, la circunvolución del cíngulo, la amígdala, los núcleos septales, el hipotálamo, el estriado ventral, el tegmento ventral y las regiones corticales prefrontales. El concepto de "sistema límbico mayor" implica el papel de la memoria y el afecto en la organización de la conducta para asegurar la supervivencia del organismo y la especie. Este concepto incorpora no solo el procesamiento afectivo, sino también la asociación

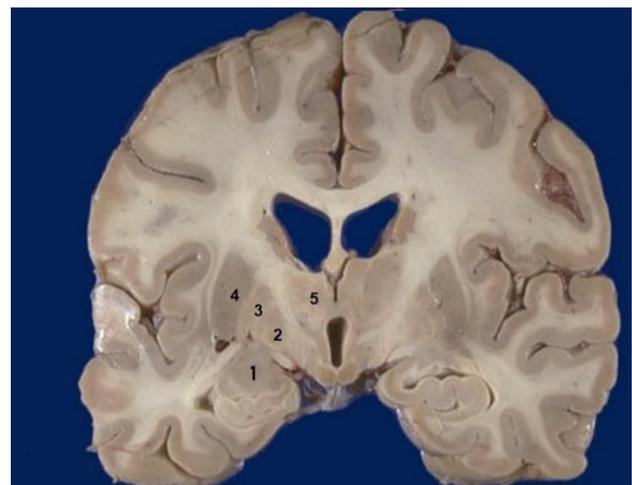


Figura 1
1. Núcleo Amigdalino
2 - Globo Pálido Interno (GPI)
3. Globo Pálido externo (GPE)
4. Putamen
5. Tálamo óptico

entre la memoria, el afecto y la conducta dirigida a un objetivo. Esta definición del sistema límbico mayor proporciona una relación clave que puede ayudar a guiar la investigación sobre la neuromodulación para la adicción, el trastorno de estrés posttraumático y los trastornos de la memoria y la cognición.⁶

La amígdala cerebral es una estructura llamada así por su parecido al de una almendra (del griego *amígdalus*), fue descubierta por el neurofisiólogo alemán Karl Burdach.

También se la conoce con el nombre de complejo amigdalino o cuerpo amigdalino y hace su aparición filogenética en los vertebrados inferiores.⁷

La amígdala cerebral consiste en dos grupos de núcleos neuronales situados en la profundidad de los lóbulos temporales. Está compuesta por grupos de

neuronas diferentes que se organizan en dichos núcleos, cada uno con roles distintos.⁸

A pesar de su tamaño, la amígdala tiene un funcionamiento complejo y participa en una gran variedad de funciones, aunque destaca por su papel en el procesamiento emocional, principalmente el miedo.^{9, 10} Sin embargo, participa también en la memoria y en la toma de decisiones.¹¹

Esta estructura se conecta con muchas partes del encéfalo, como el tálamo, hipotálamo, hipocampo, giro cingulado, etc, y fisiológicamente, esto representa que media entre procesamiento más complejo y superior (cortical), la actividad del sistema límbico, y funciones más simples asociadas a conexiones al tronco del encéfalo.¹²

En resumen, la amígdala se compone de varios núcleos agrupados e interconectados, a saber:

Núcleo lateral.¹³

Es la parte de la amígdala que recibe la información proveniente de la visión, olfato, tacto, oído y gusto; así como el dolor. Por otro lado, se ha demostrado que esta área vincula los estímulos neutros con los nociceptivos u hostiles.

Una de las funciones principales del núcleo lateral, es el aprendizaje que eslabona un estímulo inocuo (sonido), con otro peligroso, pues se ha comprobado de larga data la asociación que se establece entre un sonido que no es relevante en principio (neutro) y un estímulo desagradable, como una descarga eléctrica, por ejemplo, lo cual genera una conducta de evitación (apartarse, huir).

Fisiológicamente existen dos vías diferentes para este fenómeno, una rápida (talámica), relacionada con una respuesta automática e imprecisa, y otra lenta, de origen cortical.

Núcleo basal.¹⁴

Esta zona de la amígdala recibe información de muchas otras áreas y se encarga de recopilar claves sobre el contexto en el que sucede el peligro.

Además, envía datos a áreas del núcleo estriado que controlan comportamientos llamados "instrumentales", respecto de la fantasía de auto adjudicación sobre la responsabilidad en la aparición del peligro. Una lesión en el núcleo basal (al igual que en el núcleo lateral) elimina las respuestas de alarma condicionadas.

La investigación de la base neural del aprendizaje y la expresión del miedo condujo a la conclusión de que la amígdala es un detector rápido de situaciones y estímulos ambientales aversivos, que produce estados afectivos o conductuales para permitir respuestas adaptativas a amenazas potenciales.

Núcleo central.¹⁵

Se conecta con regiones del tronco cerebral, controlando la expresión de respuestas de miedo como: inmovilización y reacciones endocrinas y autonómicas, activando interacciones complejas del sistema adrenérgico y de la secreción de glucocorticoides.

Todo esto parece estar relacionado con el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y con la activación de sistemas como el adrenérgico (adrenalina), serotoninérgico (serotonina), dopaminérgico (dopamina) y colinérgico (acetilcolina), lo cual está en relación con las reacciones ante el peligro, con reacciones autonómicas como el aumento del ritmo cardíaco, de la temperatura corporal, temblores, sudor, etc.

Está demostrado que, si se produce una lesión en el núcleo central de la amígdala, los signos de miedo disminuyen ante estímulos que previamente podrían ser peligrosos, y estas lesiones, producen dificultades para aprender qué elementos son nocivos y/o peligrosos.

Además, el bloqueo de los receptores de adrenalina de la amígdala impide la consolidación mnésica.

Células intercaladas.¹⁶

Son grupos de neuronas GABAérgicas, y tienen una función inhibitoria. Es decir, modulan la actividad de los núcleos basal y lateral.

Núcleo medial.¹⁷

Es esencial en las conductas emocionales innatas. Recibe información del bulbo olfatorio y transmite esta información olfativa a los núcleos hipotalámicos que se relacionan con la reproducción y la defensa.

Funciones de la amígdala

La función amigdalina es fundamental para que se fije el condicionamiento del miedo tanto normal como patológico, lo cual suele generar conflictos de ansiedad. Las neuronas amigdalinas se activan ante estímulos como vocalizaciones de otros animales, olores.

Cabe destacar que Heinrich Klüver y Paul Bucy descubrieron que al extirpar toda la amígdala y las cortezas temporales en monos, se producía embotamiento afectivo, pérdida de miedo, domesticación, alimentación indiscriminada, hipersexualidad e hiperoralidad.¹⁸ Otra condición parecida, es la de Urbach-Wiethe; consiste en un trastorno degenerativo ocasionado por un depósito de calcio situado en la amígdala. Se manifiesta por prosopagnosia emocional, además de otros síntomas.¹⁹

Percepción de emociones

Una estimulación de la amígdala provoca una emoción intensa, principalmente miedo o agresión. Al igual que si se daña o se extrae, se produce sumisión y aplanamiento afectivo.

Conductas de reacción al miedo

Esta función neurosicológica es debida a sus conexiones con el hipotálamo, que activa el sistema nervioso autónomo y por ende, aumenta y mejora la atención al peligro o vigilancia, la inmovilización, o la respuesta de huida.

La amígdala también proyecta en áreas que controlan la musculatura facial como el nervio trigémino, adoptando nuestro rostro la expresión facial propia del miedo (ojos muy abiertos, cejas elevadas, labios tensos y boca abierta).²⁰

Los circuitos neuronales que subyacen al condicionamiento pavloviano del miedo se han explorado predominantemente en roedores. Los emparejamientos simples de tono-choque produjeron cambios robustos y reproducibles en las respuestas neuronales de la amígdala al tono,²¹ de modo que el pico neuronal rastrea la adquisición y extinción de la conducta de miedo en respuesta al tono. Los estudios en humanos que utilizaron imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) adaptaron estas tareas simples de condicionamiento del miedo y demostraron que la amígdala humana también se activa por estímulos condicionados por el miedo, y que esta activación disminuye con la extinción.²²

Además, se encontró que los circuitos de la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC)-amígdala, median la extinción del miedo en ratas y humanos. Al aplicar tareas diseñadas para roedores a humanos, se demostró que los circuitos que median la adquisición y extinción del miedo están bien conservados.²³

Memoria emocional

La amígdala parece formar parte de un sistema general para la memoria emocional, es decir aquella que nos permite recordar qué pistas del entorno se asocian con un acontecimiento peligroso o beneficioso. Así, ante la aparición de esas claves en el futuro se genera una respuesta automática de miedo o acercamiento, con fines de supervivencia.

La activación de la amígdala ante estímulos que desencadenan el miedo, causa una potenciación de la memoria, reforzada con emociones intensas.²⁴ Por este motivo, los animales y los humanos aprenden con gran rapidez a alejarse de un estímulo potencialmente peligroso, y por el contrario, la lesión amigdalina genera la anulación de las respuestas de

miedo, aprendidas tanto al entorno peligroso como a un estímulo asociado al peligro (por ejemplo, un sonido que se ha condicionado).²⁵

Reconocimiento de emociones

La amígdala presenta, además, la función del reconocimiento facial, como base de las emociones en las reacciones interpersonales, lo cual es la base para conocer "a priori", las características de las relaciones sociales, tanto individuales como colectivas.²⁶

Respuestas de placer

Los núcleos amigdalinos, parecen tener relación funcional con los circuitos de placer, o al contrario, de desagrado de los estímulos, y tiene una clara asociación con los circuitos de castigo y recompensa.²⁷

Diferencias sexuales

Se ha comprobado que la amígdala presenta variaciones según el sexo, femenino o del sexo masculino, en la memoria emocional y en las respuestas sexuales. La amígdala posee receptores para hormonas sexuales como los andrógenos y estrógenos. Una mayor o menor cantidad de estas sustancias puede ocasionar a largo plazo cambios en el tamaño de la amígdala y en sus neurotransmisores.²⁸

De hecho, los estudios anatómopatológicos demuestran que los hombres poseen una amígdala de mayor tamaño que las mujeres, aunque aún no se ha establecido el significado fisiológico, o fisiopatológico, de tal hallazgo, en relación al comportamiento social e interpersonal de los individuos, respecto de la conducta sexual, masculina o femenina.²⁹

Discusión

La fisiología del conjunto de estructuras señaladas con el denominador común de Núcleo amigdalino, está relacionada con el manejo del miedo y la impulsividad y en ese aspecto, progresivamente esa función es controlada por la función de la corteza prefrontal, a lo largo de la vida.³⁰

La corteza prefrontal es un sistema más complejo y reflexivo que se encarga de la planificación y establecimiento de estrategias. Esta estructura tarda años en desarrollarse por completo, alcanzando su cima en la edad adulta, aunque dicho control es siempre parcial e inestable.

Por tal motivo la adolescencia se caracteriza por mayor impulsividad y agresividad que en la adultez.³¹ La amígdala tiene como meta el mantenimiento de la supervivencia, al permitir reaccionar ante los eventos de forma adaptativa.³²

En circunstancias fisiopatológicas de disfunción, la amígdala es causa de desórdenes mentales como los trastornos de ansiedad, los ataques de pánico y el trastorno por estrés posttraumático.³³

Los núcleos amigdalinos tienen también relación con el abuso de sustancias y el abuso de ciertas sustancias puede afectar a su correcto funcionamiento, dado que tienen una alta cantidad de receptores cannabinoides.³⁴

Hay estudios que demuestran que el consumo de esta sustancia y los consecuentes cambios en la amígdala producen comportamientos más depresivos. También se ha encontrado una disminución de la reactividad de la amígdala en situaciones de amenaza (menor respuesta de miedo),³⁵ y en otro estudio se demostró que en chicas adolescentes consumidoras de marihuana era más probable que se produjera un incorrecto desarrollo de la amígdala, manifestándose con síntomas de ansiedad y depresión. Esto ocurre porque en la adolescencia parecen existir mayor número de receptores cannabinoides en la amígdala.³⁶

Un fenómeno análogo, de características aún más acentuadas suele observarse para el consumo de cocaína.³⁷ Por último, el empleo terapéutico del núcleo amigdalino se ha focalizado desde hace décadas, en la terapéutica de resección para la epilepsia parcial compleja,³⁸ en la ablación unilateral derecha para los desórdenes provocados por el stress post-traumático³⁹ y en el tratamiento de la agresividad incontrolada.⁴⁰

Conclusiones

La amígdala es una estructura relacionada con la activación emocional, la percepción del miedo, la sexualidad, la impulsividad, la agresividad y la recompensa y evitación. El daño, anatómico o funcional conlleva a la aparición de signos relacionados, tales como inconciencia ante el peligro, desinhibición, etc. y está asimismo asociada a las toxicomanías y a las epilepsias psicomotoras.

Constituye asimismo un blanco terapéutico para la agresividad incontrolada, el stress post-traumático y algunas formas de epilepsia refractaria.

Bibliografía

- 1- Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah N, Habel U, Schneider F, Zilles K. «Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps». *Anat Embryol (Berl)*. 2005; 210 (5-6): 343-52.
- 2-Gaskin S, White NM. Cooperation and competition between the dorsal hippocampus and lateral

- amygdala in spatial discrimination learning. *Hippocampus*. 2006; 16(7):577-85.
- 3-Murray EA. The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn. Sci.* 2007; 11:489–497.
- 4-Morrison SE, Salzman CD. Re-valuing the amygdala. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010; 20:221–230.
- 5-Marinos J, Simioni O, Ashbaugh AR. Verbal manipulations of learning expectancy do not enhance reconsolidation. *PLoS One*. 2022 Aug 18; 17(8).
- 6-Bari A, Niu T, Langevin JP, Fried I. Limbic neuromodulation: implications for addiction, posttraumatic stress disorder, and memory. *Neurosurg Clin N Am*. 2014 Jan; 25(1):137-45.
- 7-Brennan P, Keverne EB. Biological complexity and adaptability of simple mammalian olfactory memory systems. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Mar; 50:29-40.
- 8-Kalimullina LB, Akhmadeev AV, Gurkova IaO, Minibaeva ZR, Sharipova LA. [Rostro-caudal gradient in the amygdala structural and functional organisation]. *Morfologija*. 2004;125(1):7-11
- 9-Adolphs R. The biology of fear. *Curr Biol*. 2013; 23(2):R79-93.
- 10-Sun Y, Gooch H, Sah P. Fear conditioning and the basolateral amygdala. *F1000Res*. 2020; 9:F1000 Faculty Rev-53. doi: 10.12688/f1000research.21201.1. eCollection 2020.
- 11-Sardari M, Rezayof A, Khodaghali F, Zarrindast MR. Basolateral amygdala GABA-A receptors mediate stress-induced memory retrieval impairment in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Apr; 17(4):603-12.
- 12-Janak PH, Tye KM. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*. 2015 Jan 15; 517 (7534): 284-92.
- 13-Yang Y, Wang JZ. Front Neural Circuits. 2017; 11:86.From Structure to Behavior in Basolateral Amygdala-Hippocampus Circuits. *Front Neural Circuits*. 2017 Oct 31; 11:86.
- 14-Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu. Rev. Neurosci.* 1992; 15:353–375.
- 15-Whittle N, Fadok J, MacPherson KP, Nguyen R, et al. Nat Commun. 2021 Jul 6;12(1):4156. Central amygdala micro-circuits mediate fear extinction. *Nat Commun*. 2021 Jul 6;12(1):4156.
- 16- LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 2000; 23: 155–184.
- 17- Keshavarzi, S., Sullivan R.K. & Sah P. Functional properties and projections of neurons in the medial amygdala. *J. Neurosci.* 2014; 34 (26): 8699-715.
- 18- Hayman LA, Rexer JL, Pavol MA, Strite D, Meyers CA. Klüver-Bucy syndrome after bilateral selective damage of amygdala and its cortical

- connections. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998; 10(3):354-8.
- 19- Siebert M, Markowitsch HJ, Bartel P. Amygdala, affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease. *Brain*. 2003; 126(12): 2627-37.
- 20- Kida S, Fukushima H, Mamiya N. [Mechanisms of reconsolidation and extinction of fear memory]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2009 Jun; 29(3):125-33.
- 21- Garcia-Munoz L, Carrillo-Ruiz JD, Favila-Bojorquez J, Lopez-Valdes JC, Jimenez-Ponce F. Treatment of refractory aggressiveness by amygdalotomy and posteromedial hypothalamotomy by radiofrequency. *Rev Neurol*. 2019; 68(3):91-98.
- 22- Dbiec, J., & Ledoux, J. The amygdala and the neural pathways of fear. In *Post-Traumatic Stress Disorder: Basic Science and Clinical Practice*. 2009; 23-38. Humana Press.
- 23- McCullough KM, Chatzinakos C, Hartmann J, Missig, et al. Genome-wide translational profiling of amygdala Crh-expressing neurons reveals role for CREB in fear extinction learning. *Nat Commun*. 2020; 11(1):5180.
- 24- Jo YS, Namboodiri VMK, Stuber GD, Zweifel LS. Persistent activation of central amygdala CRF neurons helps drive the immediate fear extinction deficit. *Nat Commun*. 2020; 11(1):422.
- 25- Ciochi S, Herry C, Grenier F, et al. Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature*. 2010; 468(7321):277-82.
- 26- Grewe BF, et al. Neural ensemble dynamics underlying a long-term associative memory. *Nature*. 2017; 543:670–675.
- 27- Gardner EL. Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv Psychosom Med*. 2011; 30:22-60.
- 28- Goldstein JM, Seidman JL, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, and others. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cer Ctx*. 2001; 11:490–7.
- 29- Hamann, S. Sex Differences in the Responses of the Human Amygdala. *Neuroscience Update. The Neuroscientist*. 2005; 11(4): 288-293.
- 30- Ribas GC. Neuroanatomical basis of behavior: [history and recent contributions] *Braz J Psychiatry*. 2007.
- 31- Han S, Soleiman MT, Soden ME, Zweifel LS, Palmiter RD. Elucidating an affective pain circuit that creates a threat memory. *Cell*. 2015; 162:363–374.
- 32- Sanford CA, et al. A central amygdala CRF circuit facilitates learning about weak threats. *Neuron*. 2017; 93:164–178.
- 33- Ressler KJ, Berretta S, Bolshakov VY, et al. Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(5):273-288.
- 34- McQueeney, T., Padula, C. B., Price, J., Medina, K. L., Logan, P., & Tapert, S. F. Research report: Gender effects on amygdala morphometry in adolescent marijuana users. *Behavioural Brain Research*. 2011; 224:128-134.
- 35- Spindle TR, Kuwabara H, Eversole A, et al. Brain imaging of cannabinoid type 1 (CB1) receptors in women with cannabis use disorder and male and female healthy controls. *Addict Biol*. 2021; 26(6):e13061
- 36- Spechler PA, Chaarani B, Orr C, et al. Longitudinal associations between amygdala reactivity and cannabis use in a large sample of adolescents. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020; 237(11):3447-3458.
- 37- Sun W, Yuill MB. Role of the GABA_A and GABA_B receptors of the central nucleus of the amygdala in compulsive cocaine-seeking behavior in male rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020; 237(12):3759-3771.
- 38- Hoyt AT, Smith KA. Selective Amygdalohippocampotomy. *Neurosurg Clin N Am*. 2016 Jan; 27(1):1-17.
- 39- Van Rooij SJH, Bijanki KR, Willie JT. In Reply: Case Series: Unilateral Amygdala Ablation Ameliorates Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms and Biomarkers. *Neurosurgery*. 2021; 88(5).
- 40- Mancke F, Herpertz SC, Hirjak D, et al. Amygdala structure and aggressiveness in borderline personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Jun; 268(4):417-427.