



Carlos Belmonte Martínez

Neurocientífico

“LLEGAREMOS A ENTENDER EL CEREBRO COMO ENTENDEMOS EL RIÑÓN O EL CORAZÓN”

Carlos Belmonte (Albacete, 1943) está al frente de la neurociencia mundial. Acaba de ser elegido, por segunda vez, presidente de la Organización Internacional de Investigación del Cerebro (IBRO, en sus siglas en inglés). Representa así a 75.000 neurocientíficos de 84 sociedades científicas en 61 países. “En los últimos 50 años, IBRO ha evolucionado para convertirse en el punto de reunión de los neurocientíficos de todo el mundo”, comenta con orgullo. Esta posición, junto a su papel como fundador y primer director del Instituto de Neurociencias de Alicante, le provee de una atalaya desde la que observar los más recientes progresos en el estudio del cerebro. Pero sus logros no se limitan al terreno de la gestión. Sus trabajos sobre los mecanismos del dolor y la transducción sensorial le han valido premios tan prestigiosos como el Jaime I de Investigación y el Premio Nacional de Medicina Gregorio Marañón.

Texto: Hugo Cerdà. Fotos: Pepe Olivares

Como científico, ¿cuál es la principal pregunta que se hace ante el enigma del cerebro?

Yo distinguiría dos niveles de preguntas. Una, la que yo aspiro a poder contestar, que es muy modesta. Un científico, en una comunidad que trata de estudiar un órgano tan complicado como es el cerebro, lo máximo que puede hacer es coger una parcelita e intentar colocar su pequeño ladrillo en la obra. Desde ese punto de vista, estoy interesado en entender los mecanismos de transducción sensorial. Básicamente, conocer cómo los cambios energéticos en el mundo exterior se transforman en señales nerviosas que son inteligibles para el cerebro. Es decir, cómo codificamos el mundo exterior en forma de impulsos nerviosos que el cerebro procesa y que le permiten tener una idea de cómo es el mundo en una parte minúscula del espectro energético. Ésa es mi pregunta personal.

¿Y la otra?

Como neurocientífico, como persona que está interesada en el cerebro, la gran pregunta es: ¿cuáles son los mecanismos moleculares y celulares que subyacen en las funciones cerebrales más complejas, como la consciencia, las emociones y el pensamiento abstracto? Yo soy de los que creen que eso no es más que el producto del cerebro funcionando. La gran pregunta es cómo lo hace.

Volvamos a la cuestión que usted está intentando responder

en su trabajo científico diario. ¿En qué consiste?

Dentro de la transducción sensorial, yo me he ocupado particularmente de los estímulos que llamamos lesivos, dañinos; cómo se detectan esos estímulos y cómo activan un grupo de fibras nerviosas muy particulares, que son las que cuando se estimulan producen la sensación de dolor.

¿El dolor se puede considerar un sentido equivalente a la vista, el olfato, el tacto, el gusto y el oído?

El dolor no se incluye en esa lista, pero puede considerarse un sentido. Existe una sensación de dolor asociada a la lesión de nuestros tejidos, que es verdad que posee un fuerte componente emocional y conductual, pero que puede ser estudiada y entendida en los mismos términos que las demás sensaciones. Si aceptamos el concepto de que el dolor evocado por una lesión tisular es una sensación más, será necesario que, como ocurre con las restantes sensaciones, existan estructuras nerviosas capaces de detectar selectivamente la producción de un daño en nuestros tejidos, generando señales nerviosas que codifican esa información y la hacen inteligible para el cerebro. Nosotros nos dedicamos a estudiar esas estructuras y mecanismos.

¿Esas estructuras nerviosas constituyen un mecanismo particular del dolor o utilizan las mismas vías que los receptores

de vista, olfato, tacto, gusto y oído? Aristóteles decía que los cinco sentidos podían producir placer o dolor, este último cuando eran estimulados en exceso. Ahora sabemos que no es así, que el dolor dispone de un mecanismo particular. La sensación de dolor no se debe a una sobreestimulación de los otros sentidos. Si nosotros estimulamos con una temperatura suave, la sensación que se produce es térmica y los receptores que detectan esa temperatura se activan al máximo cuando se llega a 32 o 33 grados. Si pasamos a 40 grados no responden más, o sea, están señalando el mismo valor que si los estuviéramos estimulando a 32 grados. En cambio, en el caso del dolor se trata de receptores que se empiezan a activar cuando el estímulo alcanza una intensidad alta; de hecho, cuando el estímulo está muy cerca de producir lesión en las células.



O sea, que hay un sistema propio del dolor. Exactamente, hay unas vías que constituyen unos mecanismos del dolor. Se basan en la existencia de células sensoriales especializadas, a las que llamamos nociceptores, que detectan los estímulos de intensidad lesiva y que conectan a su vez con otras células del sistema nervioso central, constituyendo circuitos en los que se registra y procesa la información nociceptiva.

¿Existen diferentes tipos de nociceptores para diferentes tipos de dolor? Sí. Básicamente se puede decir que hay dos grandes tipos: unos que sólo responden a estímulos mecánicos intensos y otros que se llaman polimodales, que responden a distintos tipos de estímulos: irritantes químicos, calor y sustancias químicas que se liberan dentro de nuestro cuerpo durante el proceso de inflamación, entre otros.

¿Hay alguna explicación para que existan esos dos tipos diferenciados y que no todos sean polimodales? Los nociceptores mecánicos son los que nos avisan cuando tenemos un estímulo intenso mecánico al que hay que responder muy rápidamente. Generalmente, conducen mucho más deprisa; la señal llega mucho más rápido al cerebro. Nos avisan para reaccionar muy rápidamente. Nos pillamos un dedo, nos clavamos algo, e inmediatamente esos son los primeros que mandan la señal. Los polimodales lo que hacen es que siguen respondiendo

un tiempo y digamos que, en términos evolutivos, son los que mantienen el dolor y, por tanto, hacen que el animal se quede inmóvil, con lo cual las heridas no se abren, no sangra más. Al sangrar, además de perder sangre, atrae a depredadores de alrededor. Es decir, en términos evolutivos, el dolor sostenido después de que se ha producido la lesión, lleva a la inmovilidad, que favorece la curación y evita el ser depredado.

¿La plasticidad neuronal tiene algún papel en los mecanismos del dolor? Mucho, desgraciadamente. Todo el sistema nervioso es muy plástico, pero una de las cosas que ocurre es que en el dolor, cuando la información desde la periferia está bombardeando el sistema nervioso central, ya en la médula espinal (que es donde entra primero el dolor) se empiezan a producir cambios de las conexiones de las neuronas; las neuronas se hacen mucho más sensibles y, entonces, información que no es dolorosa que viene por las vías táctiles, por ejemplo, llega a activar a esas neuronas del dolor. Entonces se genera dolor con estímulos que antes no lo producían. Puede ocurrir, incluso, que ya no vengan señales desde la periferia y las neuronas se sigan disparando espontáneamente porque se produzcan cambios en su expresión génica, cambia su excitabilidad, se hacen más excitables, se hacen espontáneamente excitables y eso produce, a veces, dolor neuropático; el sistema empieza a funcionar mal.

¿Gente que ha sufrido tortura? Más que tortura, sería gente que ha sufrido un dolor crónico muy prolongado. Desaparece la causa de ese dolor y sigue el dolor porque ha habido cambios plásticos que lo perpetúan, de alguna manera. Se modifica la excitabilidad en el dolor. Y, de hecho, cada vez está más claro que la fibromialgia se trata de un problema de sensibilidad central de los mecanismos del dolor que se activan con estímulos que normalmente no lo producen.

¿Cuál es su actitud vital ante el dolor? Quitarlo. El dolor simplemente nos informa de una lesión o una posible lesión. Una vez que se ha leído el telegrama, se rompe y se tira. Lo que hay que hacer es intentar quitar el dolor por todos los medios. No tiene nada de positivo una vez que ha cubierto su papel, que es informar de que hay algo que funciona mal. Nada más. Todo lo demás es completamente innecesario. Son mecanismos adaptativos que se han desarrollado durante la evolución pero pensar que la naturaleza es inteligente es bastante estúpido. La naturaleza es la naturaleza y tiene unos patrones de funcionamiento que no encierran ningún tipo de racionalidad. El dolor es un mecanismo adaptativo útil y que nos ha permitido sobrevivir, pero en el momento que empieza a molestar, fuera.

¿Cuál es su grado de satisfacción con los analgésicos y anestésicos actuales? Con los anestésicos bastante alta. Son muy eficaces y muy seguros ya. Los accidentes anestésicos en los hospitales se han reducido una barbaridad. Se logran anestesias que son prácticamente instantáneas. Algunas de ellas todavía tienen componentes tóxicos que acaban produciendo lesiones neuronales. Tienen sus riesgos, pero creo que con los anestésicos hemos avanzado muchísimo.

MUY PERSONAL



¿Y los analgésicos? Con los analgésicos estamos peor. Hay excelentes analgésicos periféricos que nos permiten reducir el 80% de los dolores: paracetamol, ibuprofeno, diclofenaco, todos los antiinflamatorios esteroideos, todos los analgésicos periféricos, que hay muchos y funcionan razonablemente bien. A nivel central es donde más problemas tenemos porque todavía sigue siendo la morfina y sus derivados los analgésicos más de elección. Y tienen el inconveniente de que son poco selectivos, es decir, actúan no sólo sobre las neuronas que transmiten el dolor, sino sobre otras, con lo cual producen efectos secundarios.

Aun así, usted ha dicho que la morfina está infrautilizada. Sí. Tiene dos inconvenientes: genera habituación y requiere ir subiendo la dosis para conseguir el mismo efecto. Son los dos inconvenientes. Pero en el tratamiento del dolor eso ocurre muy poco y, además, hay que valorarlo en función de la importancia del dolor, de las expectativas vitales del sujeto. Se está utilizando muy poco, menos de lo que se debiera. Y cuanto más inculta es la sociedad médica, menos se utiliza.

¿La investigación que hacen ustedes en el Instituto de Neurociencias está ligada a encontrar nuevas vías terapéuticas para el dolor? En una inmensa parte de los dolores el problema está en la periferia, en las terminaciones nerviosas. Entonces, si nosotros conseguimos callarlas y que no manden esas señales al sistema nervioso central, muerto el perro se acabó la rabia. Nosotros estamos estudiando con detalle los mecanismos moleculares y celulares que activan esas terminaciones en condiciones normales y patológicas. Utilizamos la córnea del ojo como modelo para estudiar eso.

¿Ahí también hay receptores del dolor? Es donde más hay de todo el organismo. Es la zona que más densa inervación tiene, lo cual es lógico porque es una zona muy desprotegida; no tiene capa queratínica, como en la piel, y se lesiona con nada.

¿Qué tipo de estímulos aplican? Utilizamos todos los estímulos y registramos las señales nerviosas que mandan esas terminaciones al sistema nervioso central. Luego hacemos manipulaciones genéticas para ver si quitamos el dolor. Hemos caracterizado los tipos de receptores de dolor que hay en la córnea, cómo se activan, cómo se modifican durante la inflamación, etcétera. O sea, que hemos obtenido mucha información de cómo funcionan los receptores del dolor utilizando el modelo de los nociceptores corneales.

¿Cuál es la importancia del procesamiento cognitivo y emocional del dolor? Es crítico. El ser humano no posee, en lo que a recepción sensorial se refiere, capacidades más amplias que otras especies, sino más bien al contrario. Su ventaja evolutiva estriba en el uso dado a la información proporcionada por estos sistemas de detección. Diferentes estudios con roedores sugieren que es la respuesta emocional suscitada por el dolor y no la respuesta sensorial lo que parece facilitar la señal que dirige el aprendizaje de aversión o evitación. De hecho, los circuitos de dolor ocultan un poco la información de otros sistemas sensoria-

Usted se ha definido como un optimista vital, pero no intelectual. ¿Cuál es la diferencia?

La diferencia es que yo pongo mucho entusiasmo en lo que hago y tengo una tendencia natural a esperar que las cosas salgan bien. Eso es lo que yo llamaría optimismo vital. Pero cuando, intelectualmente, hago el análisis soy mucho más pesimista. Vivo de manera optimista pero no tengo una visión muy optimista del mundo. La ciencia me ha dado la percepción de que somos un fogonazo en una noche eterna. No somos nada, ni individualmente ni como especie.

Entonces, ¿cómo afrontaría su propio fin?

Con mucha naturalidad, porque personalmente creo que cuando el cerebro se para, todo acaba ahí. No soy una persona religiosa. Tampoco intento convencer a nadie de que piense como yo. Al contrario, envidio mucho a las personas que tienen ideas religiosas porque creo que les da un colchón mental muy bueno para confrontar determinadas situaciones.

Usted ha criticado que el excesivo igualitarismo en la Universidad haya frenado los intentos por crear élites intelectuales y científicas. ¿Realmente cree que España adolece de esas élites?

Es una de mis frustraciones personales porque he luchado mucho por mejorar la calidad de la Universidad y digo siempre en broma una frase de Marguerite Yourcenar en *Opus nigrum* que decía: "todo constructor a la larga sólo edifica un derrumbamiento". Muchas de las cosas que he hecho al final me he limitado a ver cómo se caen.

¿Cómo se cayó la de la Universidad?

El extrapolar a la Universidad valores como la democracia y la decisión por consenso es una estupidez. Se ha cometido un gran error. En la Universidad las decisiones no se deben adoptar por mayoría. Es el conocimiento el que tiene que prevalecer, y reconocer que hay gente mejor que otra para eso. No quiere decir que sean mejores; quiere decir que son mejores para eso. Entonces, reconozcamos que son mejores científicos y démosles las condiciones para que desarrollen idealmente su trabajo. Si el interés de la colectividad es que se haga buena ciencia, elíjase al señor que está haciendo mejor ciencia y déjesele hacer como él considere que deba hacerse.

¿Nunca pensó en dedicarse a la medicina asistencial?

No, porque en la facultad entré muy pronto a trabajar en investigación y me gustó mucho. Además, estaba sordo, padecía una otosclerosis bilateral, que luego desapareció al operarme. Pero entonces oía mal, lo cual era un problema en la interacción con el paciente, y no podía siquiera auscultar.

les, y cuando el dolor está ahí es muy prevalente, y además produce cambios intelectuales profundos. La gente con dolor crónico tiene alteraciones intelectuales graves.

¿Los mecanismos de evitación del dolor pueden tener alguna relación con el surgimiento de la memoria y el aprendizaje?

Bueno, no hay más que considerar la analogía que existe entre los mecanismos celulares de la sensibilización de las neuronas nociceptivas de la que he hablado antes y los procesos de memoria y aprendizaje elementales. Con la repetición de un determinado estímulo lesivo, los nociceptores se sensibilizan y, de ese modo, *aprenden* a reaccionar de forma más marcada. Cabría especular que los sofisticados sistemas de almacenamiento de información y aprendizaje, por un lado, y de percepción de dolor, por otro, no son sino la culminación de un *continuum* que se inició hace miles de millones de años, como adaptación a contingencias ambientales peligrosas para la supervivencia.

“LA SOCIEDAD TENDRÁ QUE AUTORIZAR HASTA DÓNDE SE UTILIZAN DETERMINADAS POSIBILIDADES QUE HAY EN LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA. CON ESTIMULACIÓN CEREBRAL SE PUEDEN MODIFICAR PATRONES DE CONDUCTA. ¿DÓNDE QUEREMOS LLEGAR? ESO GENERARÁ DEBATES ÉTICOS. PERO LOS GENERA CUALQUIER PROGRESO CIENTÍFICO.”

En los últimos años ha habido un *boom* en la investigación del cerebro. Verdaderamente impresionante y estamos en medio de ella. Estamos en el hongo de la explosión. Además, es un crecimiento casi exponencial. Yo realmente me quedo fascinado de la cantidad de información que aparece cada semana en temas importantes. Incluso en términos espectaculares, si se transformara eso en una noticia periodística, cada semana o cada 15 días hay hallazgos sobre los que uno dice “caray, esto funcionaba así y no lo sabíamos”. Bueno, es que estamos hablando de un sistema extraordinariamente complicado, que hace montones de cosas. Lo que nos va a tomar años es hacer una imagen coherente de cómo funciona el sistema.

¿Usted es optimista respecto a la posibilidad de desentrañar el funcionamiento del cerebro, cómo crea el yo? En última instancia lo podremos entender como entendemos el riñón o el corazón. No es cualitativamente diferente, es simplemente muchísimo más complicado.

¿Pero el nivel es un poco distinto? No creo que sea cualitativamente diferente. Lo que pasa es que lo que no vamos a poder hacer nunca es imaginar cómo, en tiempo real, están trabajando los 200 millones de neuronas disparando de manera diferente para dar lugar a la sensación de qué guapa es Paquita.

Eso nuestro cerebro no es capaz de reproducirlo en esos términos. Pero nuestro cerebro tampoco es capaz de reproducir el concepto de *agujero negro* y, no obstante, lo entendemos ya en términos físicos. Podemos imaginar el corazón contrayéndose. Ahora imagínese usted a los 200 millones de miocitos trabajando por separado; no lo podemos concebir. Sin embargo, sabemos que está ocurriendo así. Eso es lo que espero que logremos con el cerebro. ¿Habrá unos matemáticos y unos físicos que serán capaces de modelizar y acabar produciendo un sistema en el cual el resultado final sea la autoconsciencia? Yo estoy convencido de que sí.

¿A qué conflictos éticos nos llevará la investigación sobre el cerebro?

Hay algunos que son muy evidentes. Conforme vayamos conociendo mejor cuáles son los mecanismos que sustentan productos de la acción del cerebro, como la empatía o la violencia, corremos el riesgo de intentar hacer medicina preventiva. O intentar inhibir o potenciar determinadas características, como la inteligencia. Ese estilo de problemas van a surgir, pero son problemas sociales y no científicos. La sociedad tendrá que autorizar hasta dónde se utilizan determinadas posibilidades que hay en la estimulación cerebral profunda. Con estimulación cerebral se pueden modificar patrones de conducta. ¿Dónde queremos llegar? Eso generará debates éticos. Pero los genera cualquier progreso científico. La cuestión que se plantea éticamente ahí es ¿qué es bueno, ser agresivo o no? Y te dicen que no, que los humanos no deberíamos ser agresivos. Pero si no fuéramos agresivos, desde luego banqueros tendríamos pocos. Claro, eso es positivo. Pero cuando ese mismo es el que va al banco y le quita al banquero su dinero ya es socialmente inaceptable. Ése es un poco el dilema que se puede plantear.

¿Cuál ha sido la importancia del desarrollo de técnicas de neuroimagen para el desarrollo de la investigación del sistema nervioso?

Yo creo que mucha. Con instrumentos como la resonancia magnética se estudian funciones en tiempo real. Se ve cómo se asocia la activación de determinadas zonas cerebrales a funciones mentales muy complejas, desde resolver un problema matemático hasta tomar una decisión ética. Se generan paradigmas experimentales en los cuales el sujeto responde a una determinada situación que el experimentador diseña, y lo que vemos es qué áreas del cerebro son las que se activan y participan en eso. Dicho eso, que es un salto adelante, tampoco hay que glorificarlo, porque las técnicas de neuroimagen funcionan en una escala de tiempo de segundos y los segundos para el cerebro son millones de años. Es como para nosotros 10 años de vida. Lo que vemos es una activación global. Imagínese que estamos en un helicóptero a 500 metros de altitud y estamos valorando cómo transcurre una manifestación en la plaza principal de Teherán. Lo que podemos decir es que hay una manifestación, que se está moviendo en tal dirección, pero lo que no se sabe es que en la esquina de aquella calle la policía le está dando de palos a un manifestante o que otro está rompiendo un escaparate. Si al final lo que ocurre es que aquello queda devastado cuando se han ido todos, no sabremos exactamente cómo ha ocurrido.