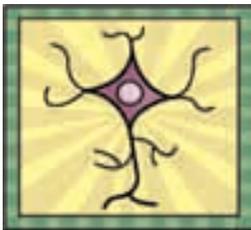


Dónde y cómo se produce la ansiedad:

sus bases biológicas



A través de la experimentación con animales de laboratorio, y mediante el estímulo de regiones determinadas del cerebro, ha sido posible identificar algunos principios biológicos y químicos relacionados con la ansiedad.

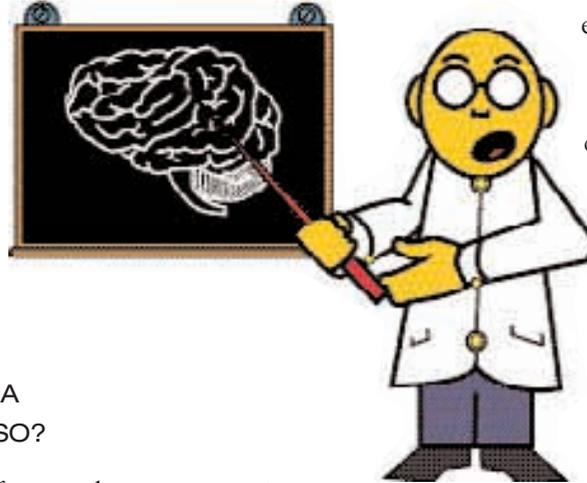
Miguel Pérez de la Mora

La ansiedad es una emoción que todos conocemos, pues la hemos experimentado ante la proximidad inmediata de algún evento trascendente de nuestra vida, sea éste un examen o la espera de un “sí” o un “no” importante. La hemos experimentado asimismo ante una situación desconocida que puede implicar algún riesgo para nuestra integridad física o mental. Algunos de nosotros, por fortuna los menos, la hemos experimentado como componente de alguna enfermedad, ante la presencia de estímulos que nos evocan el recuerdo de una situación traumática del pasado, a consecuencia del consumo de algún tipo de droga de abuso, ante la vista de alguna inofensiva mariposa negra, o sin existir siquiera una causa aparente.

La ansiedad, cuando es moderada y guarda relación con el estímulo que la provoca, es en

todo caso algo tan normal como la sed, el hambre o el deseo sexual, ya que es en sí misma un estado adaptativo que nos prepara a contender con riesgos potenciales pero que, como también sucede con las condiciones anteriores, se torna enfermiza cuando su intensidad no guarda relación con la causa que la provoca, o cuando surge aún sin ser invitada. La ansiedad, de acuerdo con esto, puede ser normal o patológica: se han descrito entidades clínicas perfectamente definidas que la afectan primariamente, como los distintos tipos de fobias, la enfermedad de ansiedad generalizada, los ataques de pánico y la ansiedad post-traumática (véase el artículo de Gerardo Heinze, en este número). Cuando la ansiedad es normal, nos alerta y protege; cuando es patológica, nos causa sufrimiento, y en algunos casos extremos nos recluye e invalida socialmente. Por otro lado, es difícil separar a la ansiedad del miedo y del estrés, pues la aprehensión y los síntomas físicos que se experimentan en ellos son similares a los que se observan en la ansiedad, y aunque se podrían intentar establecer algunas diferencias entre ellos, es posible que tales entidades sean sólo variantes de un sistema único de alerta.

Paradójicamente, aunque todos conocemos lo que es la ansiedad e intuimos que es producto de nuestra mente, y en consecuencia de la actividad de nuestro cerebro, ninguno de nosotros sabe a ciencia cierta en dónde se produce ni cuáles son los mecanismos que la desencadenan. En este artículo trataré, tras una breve descripción de lo que es la ansiedad y de una fugaz descripción de nuestro limitado conocimiento del funcionamiento de nuestro sistema nervioso, de poner a la consideración del lector los resultados de algunas investigaciones realizadas en un esfuerzo por entender sus bases biológicas.



¿QUÉ ES Y CÓMO FUNCIONA NUESTRO SISTEMA NERVIOSO?

El sistema nervioso de los mamíferos incluye una sección central y una periférica. La primera se denomina *sistema nervioso central*, y se halla dentro del cráneo y del canal que se localiza dentro de nuestra columna vertebral. La segunda se encuentra fuera de ellos, y es la encargada de hacer llegar a nuestros músculos, nuestro corazón, nuestras glándulas y los músculos de nuestras vísceras las instrucciones que se procesan en el sistema nervioso central. A consecuencia de la relativa automaticidad con la que trabajan estas tres últimas estructuras se dice que su inervación forma parte del *sistema nervioso autónomo*.

Dentro del sistema nervioso central, las células nerviosas, o neuronas, se intercomunican ampliamente a través de fibras que emanan de sus cuerpos celulares y que hacen contactos, o *sinapsis*, con neuronas localizadas en su vecindad o en regiones cerebrales distantes. Los nervios que inervan a las distintas porciones del organismo no son otra cosa que fibras nerviosas que provienen de neuronas localizadas en alguna porción del sistema nervioso central, o de los ganglios del sistema nervioso autónomo.

Las neuronas son células altamente excitables, con capacidad para producir, conducir y transmitir impulsos nerviosos. El impulso nervioso que se genera en una neurona se transmite a otra mediante sustancias denominadas *neurotransmisores*, que se producen en la neurona que genera el impulso o mensaje y actúan sobre receptores localizados en la neurona que lo recibe. Si los cambios que se producen en la neurona receptora, a

consecuencia de la unión del neurotransmisor con su receptor, permiten que el impulso nervioso continúe transmitiéndose a otras neuronas, se dice que la neurona que ha recibido el mensaje se ha excitado, y al neurotransmisor responsable se le denomina en consecuencia *excitador*. Si por el contrario, el neurotransmisor liberado suprime la actividad de la neurona donde actúa, se dice que se ha inhibido y al neurotransmisor responsable se le llama *inhibidor*.

Funcionalmente, por intermediación del sistema nervioso periférico y de los órganos de los sentidos, el sistema nervioso central recibe información de lo que ocurre fuera y dentro del organismo, y la procesa de manera que puede generar diversas opciones fisiológicas, que se manifiestan, entre muchas otras, por cambios en la presión arterial o en la frecuencia cardiaca, y por distintas alternativas conductuales, como las que se generan en la ansiedad y que permiten a un individuo adaptarse a las situaciones cambiantes de su entorno. Para cumplir con su cometido, las neuronas del cerebro, a través de sus conexiones, integran circuitos formados por neuronas que se encuentran situadas en la misma región o en regiones lejanas.

El sistema nervioso de los mamíferos incluye una sección central y una periférica

Es necesario acudir a la experimentación en animales para lograr una mayor profundidad en los estudios

¿QUÉ ES LA ANSIEDAD?

Biológicamente, podríamos definir a la ansiedad como la respuesta adaptativa de un sistema de alarma que prepara a un organismo a contender contra un peligro potencial. Bajo condiciones normales los síntomas de la ansiedad son imperceptibles, pero cuando es intensa, como en una situación de apremio, el individuo experimenta una sensación de inquietud y aprehensión que se acompaña de un aumento en la vigilancia del entorno, de dificultad para concentrarse, de un aumento de la tensión muscular y de numerosos síntomas autonómicos entre los que destacan las palpitaciones, la sudoración, la falta de aliento o la presencia de molestias digestivas. En casos extremos, como ocurre en los individuos que sufren de la enfermedad de pánico, a los síntomas anteriores, que en ellos se encuentran muy acentuados, se añade una sensación de irrealidad, y de estar separado de uno mismo, así como un marcado temor a volverse loco, a desmayarse o incluso a morir. En ocasiones, los pacientes con ansiedad de este tipo sufren además síntomas de *agorafobia*, como el temor a estar solo fuera de casa, a formarse en una “cola”, a mezclarse con la gente o incluso a viajar en automóvil.

¿ES POSIBLE ESTUDIAR LA ANSIEDAD EN EL HOMBRE Y LOS ANIMALES?

Si queremos entender las bases biológicas de la ansiedad, debemos tener modelos que nos permitan experimentar para identificarla y, por supuesto, cuantificarla. En el hombre, los

problemas para hacerlo son menores que en los animales, pues todos la hemos experimentado. De esta manera, en el humano sujeto a alguna manipulación experimental podemos, basados en cuestionarios especialmente diseñados, preguntar al individuo bajo estudio si ha presentado ansiedad o no, e indagar el grado en el que ha experimentado algunos de sus componentes. Instrumentalmente, podemos cuantificar los cambios sufridos en algunas manifestaciones mediadas por el sistema nervioso autónomo (y por esa razón llamadas autonómicas), como la presión arterial, la frecuencia cardiaca o respiratoria o la conductancia eléctrica de la piel, que refleja su grado de humedad y por consiguiente la sudoración que ha experimentado el sujeto bajo estudio. Más aún, valiéndonos de métodos que nos aporta la imagenología moderna, como la resonancia magnética funcional o la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), es posible identificar las regiones del cerebro que se encuentran involucradas en diversas condiciones experimentales que provocan ansiedad. Remitimos al lector a los excelentes artículos de Rodríguez y colaboradores, y de Rodríguez Villafuerte y Ávila Rodríguez, aparecidos en el volumen 53, número 2, de *Ciencia*, para una discusión acerca de las bases y potencialidad de estas modernas técnicas.

Aunque usando humanos se puede aprender mucho de las regiones del sistema nervioso y de los mecanismos involucrados en la ansiedad, por razones éticas es necesario acudir a la experimentación en animales para lograr una mayor profundidad en los estudios. Para tal fin se han desarrollado modelos que nos permiten someter a un animal a determinadas manipulaciones experimentales y evaluar el grado de ansiedad producido. Dichos modelos, bajo condiciones en las que se minimiza el sufrimiento del animal, han sido ampliamente validados mediante diversos criterios que incluyen el uso de sustancias ansiolíticas o ansiogénicas, que en los humanos disminuyen o aumentan la ansiedad, respectivamente.

En algunos de estos modelos animales se explota alguna conducta característica de la especie bajo estudio. Así, en el “laberinto elevado en forma de cruz” se explota el miedo innato de los roedores a las alturas y a los espacios abiertos (figura 1). En el “enterramiento defensivo” se saca provecho de la tendencia que tienen los roedores a enterrar objetos que potencialmente pueden provocarles algún daño; en este caso, una pequeña varilla electrificada que le da un choque eléctrico de baja intensidad al animal cuando éste la toca. En la “interacción social” se aprovecha la reticencia de las ratas a interactuar físicamente dentro de un pequeño espacio con animales de la misma espe-

cie con los que no ha tenido ningún encuentro previo. En estos modelos se considera que si la conducta observada se acentúa, la situación experimental que la provoca es ansiogénica; por el contrario, si disminuye, la manipulación es ansiolítica.

En otro grupo de modelos se explota el llamado “condicionamiento al miedo”, en el cual el animal bajo estudio aprende a reconocer la asociación entre un estímulo inicialmente inofensivo (un sonido o un destello luminoso) con uno capaz de provocar daño, como pudiera ser un choque eléctrico. Tras varias sesiones de entrenamiento en las que se dan uno tras otro ambos estímulos, el estímulo inofensivo se transforma en un estímulo condicionado capaz de despertar en el animal respuestas como las que se presentan en la ansiedad o el miedo. Tales respuestas incluyen, entre otras, la potenciación de algunos reflejos, la emisión de vocalizaciones de alta frecuencia, el “congelamiento” o pasmo del animal, y la defecación. La prueba denominada “potenciación del sobresalto auditivo provocado por el miedo”, la de la “congelación” o la de la “emisión de vocalizaciones inducida por el miedo” son algunos de los modelos más usados. Las drogas o manipulaciones experimentales que incrementan o agudizan las respuestas de temor son ansiogénicas, en tanto que aquellas que las disminuyen son ansiolíticas.

Finalmente, en un tercer grupo de pruebas, como la de Vogel, los animales, después de un período durante el cual no se les ha dado de beber, son introducidos a un dispositivo experimental equipado con bebederos que les proporcionan un pequeño choque eléctrico en el momento en que su lengua entra en contacto con el tubo por donde fluye el líquido que intentan beber. En dicha prueba, el animal se enfrenta con el conflicto que implica permanecer sediento o beber agua y recibir un choque eléctrico. Las condiciones experimentales que disminuyen la ansiedad tienden a minimizar el conflicto y hacen que el animal beba. Por el contrario, aquellas condiciones que aumentan la ansiedad, agudizan el conflicto y dejan al animal sediento. Para más sobre los modelos de ansiedad en animales, véanse los artículos de Carlos Contreras y colaboradores y el de María Corsi dentro de este número de *Ciencia*.

¿EXISTE UN CENTRO DE LA ANSIEDAD?

Mediante la observación del grado de ansiedad que presentan pacientes con distintos tipos de lesiones cerebrales, o realizan-

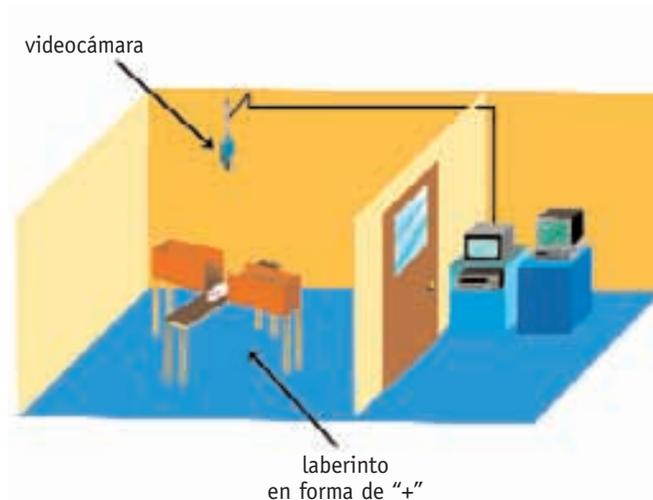


Figura 1. El “laberinto elevado en forma de cruz”. Este modelo animal es uno de los más usados para evaluar la ansiedad. Nótese que dicho laberinto tiene dos brazos cerrados, dos brazos abiertos y un cuadrado central. La rata es colocada en el cuadrado central y tiende a explorar preferentemente los brazos cerrados, pues la altura y los espacios abiertos aumentan su ansiedad. Las condiciones experimentales que producen ansiedad reafirman esta conducta, en tanto que aquellas que la disminuyen aumentan la frecuencia de las visitas a los brazos abiertos del laberinto.

Las drogas o manipulaciones
experimentales
que incrementan
o agudizan las respuestas
de temor son ansiogénicas

do experimentos en animales, —que incluyen la estimulación de distintas regiones cerebrales o su destrucción, la administración de sustancias ansiogénicas o ansiolíticas a distintas regiones del cerebro, o la visualización directa de aquellas regiones que tanto en el hombre como en los animales se activan durante situaciones que producen ansiedad—, se ha tratado de dar respuesta a esta pregunta.

Los estudios realizados han mostrado, que como ocurre con otras manifestaciones complejas del sistema nervioso central, no existe una región única encargada de la integración de la ansiedad. Existen, por el contrario, numerosos centros nerviosos que participan en su producción y modulación. Mediante los enfoques señalados han sido implicadas varias regiones cerebrales que corresponden en su mayor parte al llamado sistema límbico. Destacan entre ellas diversas porciones de la corteza cerebral (región que, como su nombre sugiere, envuelve al cerebro), el septo lateral, localizado en la parte medial de los hemisferios cerebrales, y la amígdala, una región situada a ambos lados de la base del cerebro que, por su forma de almendra, comparte su nombre con aquellas estructuras que poseemos en el fondo de nuestra boca. Destacan asimismo el hipocampo, estructura involucrada en la memoria; algunas porciones del hipotálamo, porción neural cercana a la amígdala y que constituye el “cerebro” del sistema nervioso autónomo, pues modula muchas de nuestras actividades viscerales y hormonales, así como

la sustancia gris periacueductal, que circunda a una estructura hueca en forma de tubo llamado el acueducto de Silvio. Finalmente, el núcleo del raquí dorsal y el *locus coeruleus*, localizados ambos en el tallo cerebral, que une a la médula espinal con las partes más desarrolladas del cerebro, han sido también ampliamente implicados en la ansiedad. (Véase la figura 2 para la localización anatómica de algunas de estas estructuras).

Por otro lado, dado el carácter adaptativo de la ansiedad, para su integración se requiere un eficiente acopio de información proveniente tanto del medio ambiente que rodea al sujeto como de su “medio interno”, así como su adecuado procesamiento. La información es recogida por los órganos de los sentidos y por receptores de diversos tipos, que diseminados en diversas partes del organismo informan al cerebro del estado que guardan sus diversos órganos y sistemas. Dicha información fluye, a través de vías nerviosas específicas, a regiones especializadas de la corteza cerebral, ya sea directamente o después de haber pasado por el tálamo, región cerebral encargada de su procesamiento previo. A partir de ambas estructuras, la información ya procesada y codificada se envía a las regiones cerebrales encargadas de integrar la ansiedad.

Aunque, como se ha indicado, muchos centros nerviosos participan en la integración de la ansiedad, es posible que, siendo esta emoción tan compleja, a cada centro le corresponda

No existe una región única encargada de la integración de la ansiedad

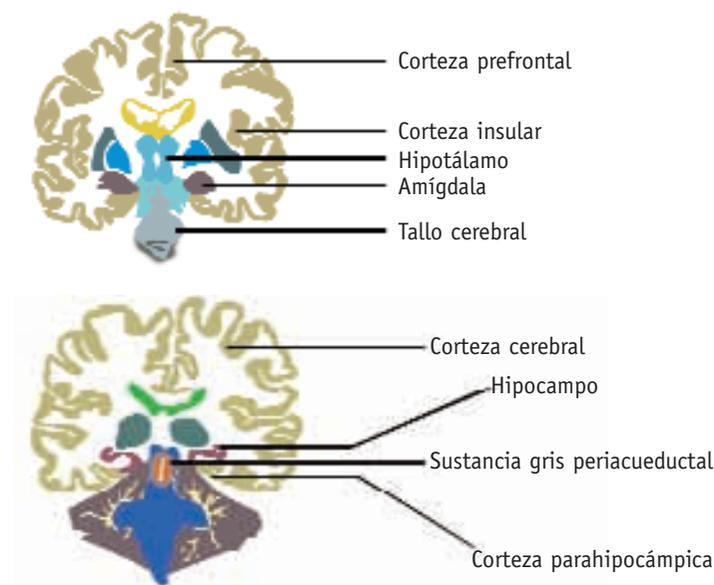


Figura 2. Distribución esquemática de algunas regiones cerebrales que participan en la ansiedad. Nótese su amplia distribución dentro del sistema nervioso central.

modular algún rasgo específico, pues la respuesta que se observa ante una manipulación experimental determinada no es la misma para todas las regiones, y depende del modelo experimental empleado para evaluar la ansiedad. Así, y sólo a manera de ejemplo, podemos señalar que la estimulación eléctrica de la amígdala, del *locus coeruleus* o de la sustancia gris periacueductal produce, en animales de experimentación, conductas que simulan signos de ansiedad o de verdaderas crisis de pánico. Por el contrario, la destrucción de la amígdala produce una disminución de la ansiedad, llegando en monos a los que se les han destruido las dos amígdalas, el hipocampo y algunas áreas corticales vecinas, a producir el llamado síndrome de Kluver-Bucy, en el cual los animales que lo padecen se aproximan a todo tipo de objetos, inanimados o no, sin desconfianza, examinándolos con la boca en lugar de las manos, sin importar que éstos sean comida, materias fecales o serpientes. Más aún, dichos monos dejan de mostrar

respuestas emocionales, motoras o vocales típicamente asociadas a estímulos que producen miedo o enojo, y llegan incluso a perder el sentido de la jerarquía, aproximándose a monos más grandes, fuertes y dominantes y luchando con ellos. En humanos, por otro lado, se ha mostrado, mediante el uso de la

resonancia magnética funcional y de la tomografía por emisión de positrones (figura 3), que algunas áreas del cerebro como la amígdala o diversas porciones de la corteza límbica se activan cuando los sujetos bajo estudio son sometidos a distintas situaciones que les provocan ansiedad, como la exposición a estímulos fóbicos, la administración de ácido láctico en individuos sensibles a esta sustancia, o la presentación de caras de individuos que muestran miedo o enojo. Por otro lado, usando roedores intactos y con el condicionamiento al miedo como modelo de experimentación, se ha mostrado que, tras la estimulación con un tono auditivo, que se comporta como un estímulo condicionado en esta prueba (ver arriba), el animal exhibe una conducta de miedo manifestada por su “congelamiento”, y las neuronas de su corteza prefrontal dejan de “disparar” y en consecuencia de mandar estímulos a otras neuronas con las que se comunican (García y colaboradores, 1999). Estos efectos no se presentan en ratas a las que se les han destruido las amígdalas, lo que indica que esta región controla tanto

La destrucción de la amígdala produce una disminución de la ansiedad

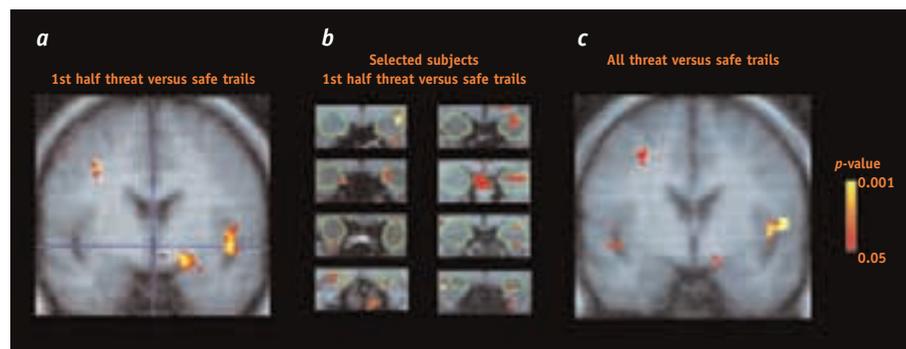


Figura 3. Estudio de resonancia magnética funcional que muestra la activación de algunas regiones cerebrales en sujetos a los que se les informó que un choque eléctrico podría serles administrado tras la presentación de un estímulo neutro inofensivo (en este caso un cuadrado iluminado con un color dado). Nótese la activación de la amígdala izquierda hacia el centro de la figura *a*, y de la corteza insular izquierda en la parte lateral de las figuras *a* y *c*. En la figura *b* se muestra por separado la activación preferente de las amígdalas izquierdas en varios de los pacientes estudiados. Véase en el texto la sección “¿Es posible estudiar la ansiedad en el hombre y los animales?” (Figura tomada de Phelps y colaboradores, 2001, *Nature neuroscience*, 4: 437 – 441, y reproducida con la autorización del autor y de la casa editorial).

la conducta de congelamiento como la actividad eléctrica de las neuronas de la corteza prefrontal, y sugiere la existencia de importantes interacciones entre estas dos regiones involucradas en la ansiedad.

LA QUÍMICA DE LA ANSIEDAD

Dado que, como se señaló anteriormente, las neuronas presentes en una región cerebral se comunican entre ellas y con neuronas situadas en centros nerviosos con los que interactúan mediante la liberación de sustancias neurotransmisoras en sus sinapsis, es legítimo preguntarnos también si existe un solo tipo de neuronas, y en consecuencia una sola de estas moléculas responsable de la ansiedad. Como en el caso de los centros nerviosos, no parece existir un único sistema de neurotransmisión encargado de generar o modular la ansiedad. Por el contrario, parece existir toda una química de la ansiedad, pues en ella parecen participar no sólo neurotransmisores,

No parece existir un único sistema de neurotransmisión encargado de generar o modular la ansiedad

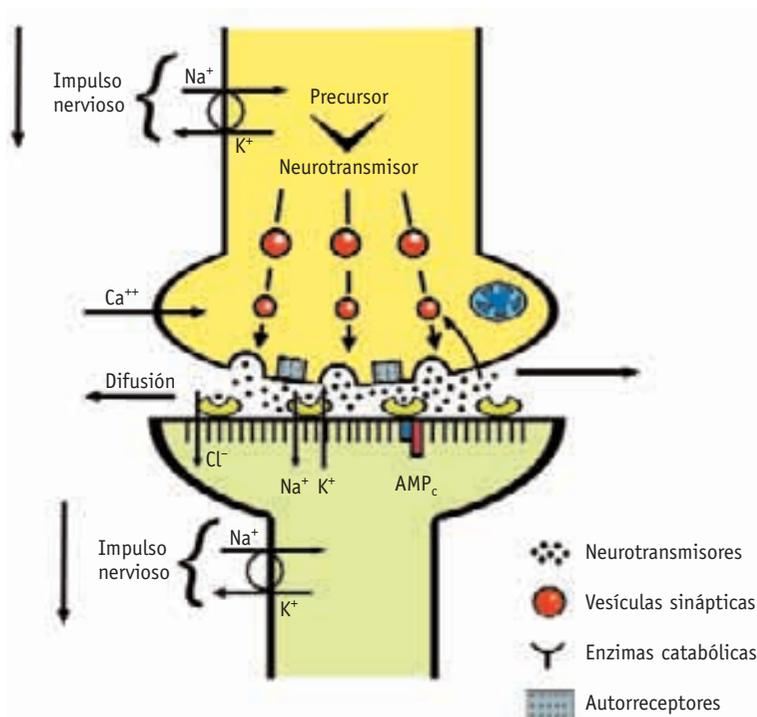


Figura 4. La transmisión del impulso nervioso de una neurona a otra se realiza mediante la liberación de un neurotransmisor en la neurona emisora, que viaja por el espacio sináptico e interactúa con receptores localizados en la neurona receptora. Dependiendo del neurotransmisor liberado y del receptor activado, la neurona sobre la que actúa el neurotransmisor se excitará o se inhibirá. Dicho neurotransmisor se forma dentro de las terminales presinápticas y se almacena en un tipo especial de vesículas que se funden con la membrana de la terminal presináptica al momento de su liberación. K^+ , ion potasio; Na^+ , ion sodio; Ca^{++} , ión calcio; Cl^- , ion cloruro.

sino un buen número de moléculas que modulan su trabajo a nivel de las sinapsis en las que se liberan, y que originan verdaderos sistemas de neurotransmisión química (figura 4). A este respecto es conveniente insistir en que los neurotransmisores son sólo modestos mensajeros químicos que permiten que el mensaje de una neurona sea transmitido a otra. La ansiedad y su modulación es una consecuencia de la actividad conjunta de las neuronas presentes en todos los sitios que participan en la ansiedad y que, a través de su disparo codificado y por supuesto de la liberación de sus neurotransmisores, permiten al sujeto prepararse a responder adaptativamente a las amenazas de su entorno. La acción final de los neurotransmisores, dependiendo de las características de la acción de cada uno, será simplemente hacer que una neurona se excite o se inhiba, y garantizar de que tales acciones ocurran más o menos rápidamente y persistan por un mayor o menor tiempo.

La primera indicación sería de que en la modulación de la ansiedad estaban involucradas moléculas neurotransmisoras. Uno de los resultados de las investigaciones en torno al mecanismo de acción de las benzodiazepinas (*Valium* y *Librium*; figura 5). Estas moléculas, entre otros efectos, producían una notable mejoría en la sintomatología de pacientes con ansiedad. Los estudios realizados nos dieron la satisfacción (Fuxe y colaboradores, 1975) de proponer por primera vez, en la misma reunión científica y publicación, junto con los grupos de Costa y el de Haefely, que las benzodiazepinas actuaban modulando la transmisión GABAérgica, esto es, la transmisión que se produce cuando cierto tipo de neuronas liberan en sus sinapsis ácido gamma-amino-butírico (molécula neurotransmisora denominada GABA, por sus siglas en inglés). A estos estudios iniciales siguió un brillante trabajo de investigación realizado por numerosos grupos de científicos, que culminó con la demostración de que las benzodiazepinas aumentaban la afinidad con la que el GABA se unía a un tipo particular de sus receptores, el llamado receptor GABA-A, y al esclarecimiento de la estructura y las características moleculares de dicho receptor. La demostración de que este receptor poseía, al igual que para las benzodiazepinas, sitios específicos de unión para los barbitúricos y el alcohol –el ansiolítico más viejo que conoce la humanidad– dio apoyo al papel ansiolítico del GABA.

Estimulados por este trabajo, numerosos investigadores, utilizando diversos modelos conductuales e ingeniosas manipulaciones químicas que incluyen modificaciones en la síntesis o degradación de varios neurotransmisores, el bloqueo o la estimulación de sus receptores, y la modulación de su liberación o de su inactivación, han logrado poner de manifiesto la participación de numerosos sistemas de neurotransmisión en la ansiedad. En la tabla 1 se enlistan los principales neurotransmisores que participan en la producción de la ansiedad y en su modulación.

Como puede observarse en la misma tabla, existen neurotransmisores con acciones ansiolíticas o ansiogénicas. Es posible que la ansiedad se module primariamente por la intermediación del sistema GABAérgico, que disminuiría globalmente la ansiedad, y el sistema glutamatérgico, que utiliza al ácido glutámico como neurotransmisor y tiene acciones ansiogénicas. En apoyo de lo anterior, cabe mencionar que aparte de que la manipulación experimental de estos sistemas es congruente con sus papeles ansiolíticos y ansiogénicos, respectivamente, son éstos con mucho los sistemas de neurotransmisión más abundantes y difundidos en el cerebro. El resto de los sistemas

Existen neurotransmisores con acciones ansiolíticas o ansiogénicas

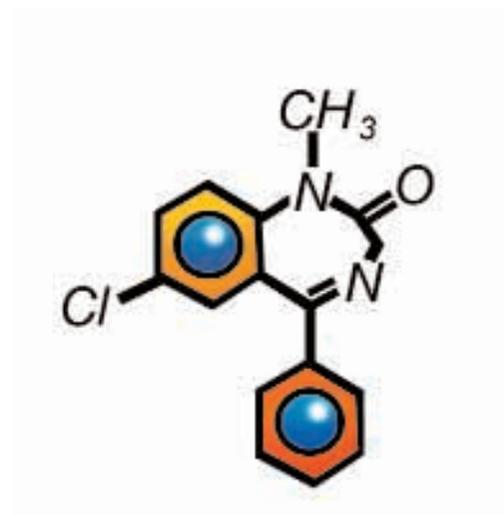


Figura 5. Estructura química del diazepam (*Valium*), representante típico de las benzodiazepinas. Dichos compuestos se unen a receptores específicos localizados sobre los receptores GABA-A, aumentando la eficacia del GABA como neurotransmisor en las sinapsis que participan en la modulación de la ansiedad.

de neurotransmisión ejercería sus acciones ansiolíticas o ansiogénicas modulando la actividad de cada uno de aquellos sistemas primarios en las regiones del cerebro implicadas en la ansiedad (figura 2), pues las terminales de las neuronas que los liberan, así como sus receptores, tienen una distribución más limitada y específica en el cerebro. En congruencia con esta idea, el trabajo realizado en varios laboratorios, incluyendo al nuestro (Pérez de la Mora y colaboradores, 1993) ha puesto en evidencia interacciones recíprocas entre los llamados sistemas CCKérgicos (cuyo neurotransmisor es la colecistokinina), ansiogénicos, y los GABAérgicos, ansiolíticos.

Por otro lado, la existencia de receptores específicos para las benzodiazepinas —sustancias que no existen en el organismo en forma natural—, sugiere que dentro del organismo podrían existir moléculas propias (endógenas) que, sin ser neurotransmisores, modularían a la manera de una “benzodiazepina endógena” la actividad del sistema GABAérgico o de algún otro sistema de neurotransmisión relevante para la ansiedad. Aunque se han encontrado en el cerebro algunas moléculas con propiedades ansiogénicas, como el llamado “péptido inhibitorio de la unión del diazepam” (*Valium*), que podrían unirse al receptor de las benzodiazepinas, su papel como moduladores endógenos de la ansiedad despierta aún considerables dudas. Trabajos recientes han mostrado, sin

embargo, que algunas hormonas como la progesterona (y la alopregnalona, que se deriva de ella) se comportan como las benzodiazepinas, pues poseen notables efectos ansiolíticos (Fernández-Guasti y Picazo, 1991) y se unen, como ellas, al mismo tipo de receptor GABAérgico, facilitando también la unión del GABA a su receptor. Los estrógenos, la desoxicorticosterona y la dihidrocorticosterona, aunque menos estudiados, podrían tener efectos parecidos. Lo señalado anteriormente, junto con la placidez que se observa en la mujer durante el embarazo y la fase de fertilidad del ciclo menstrual, o por el contrario el aumento de la ansiedad que acompaña a la depresión post-parto y al síndrome premenstrual, que se acompañan de niveles circulantes altos o bajos de progesterona, respectivamente, sugiere que la progesterona o sus derivados, junto con otras hormonas sexuales, pudieran, aparte de sus funciones reproductoras, fungir como moduladores endógenos de la ansiedad (tanto en la mujer como en el hombre, pues también en éstos se encuentra una cantidad significativa de progesterona). (Véanse a este respec-

CUADRO 1.
NEUROTRANSMISORES IMPLICADOS EN LA ANSIEDAD

Neurotransmisor	Acción sobre la ansiedad
GABA	Ansiolítica
Ácido glutámico	Ansiogénica
Colecistokinina	Ansiogénica
COLECISTOQUININA	
Noradrenalina	Ansiogénica
Serotonina	Ansiogénica
Encefalina	Ansiolítica
Dopamina	Ansiolítica
Acetilcolina	Ansiolítica

Algunas hormonas como la progesterona se comportan como las benzodiazepinas, pues poseen notables efectos ansiolíticos

to los artículos de Carlos Contreras y colaboradores, y de Annabel Ferreira y María Corsi Cabrera, en este número).

CON TODO LO QUE SABEMOS DE LA ANSIEDAD, ¿PODEMOS DECIR CÓMO SE PRODUCE?

Como se dijo al principio de este artículo, nadie sabe a ciencia cierta dónde ni cómo se produce la ansiedad. Sin embargo, utilizando lo aprendido, se han dado explicaciones, de carácter psicológico, y se han elaborado modelos biológicos que tienden a agrupar a mucha de esta información en torno a alguna posible explicación.

Es conveniente señalar que tales explicaciones son sobre simplificaciones que ignoran o contradicen a mucha de la información que se tiene. Sin embargo, nos resultan de utilidad porque sirven para generar nuevos experimentos que apoyan el modelo, lo modifican o incluso lo transforman en otro completamente nuevo.

Con base en el modelo del condicionamiento al miedo explicado anteriormente, algunos investigadores han supuesto que las fobias se producen a consecuencia del apareamiento accidental, ocurrido en la infancia, entre un evento desagradable —un susto por ejemplo— y un estímulo que de alguna manera recuerda las condiciones en que este evento se dio. Tal estímulo se comportaría como un estímulo condicionado, pues su sola presencia producirá en el paciente fóbico manifestaciones de ansiedad. Biológicamente, un modelo que considera una gran cantidad de información y que explica muchas de las características de la ansiedad es el propuesto por Gray (1987), y al que ha denominado *sistema de inhibición conductual*. De acuerdo con el modelo, todas aquellas señales que sugieren castigo, que indican falta de recompensa, o aquellos estímulos ya sea novedosos o que en forma innata provocan miedo, serían estímulos con capacidad para generar ansiedad. Dicho sistema tendría como objeto evaluar las condiciones del medio ambiente en búsqueda de estímulos potencialmente dañinos, comparando lo que está ocurriendo en ese momento con los desenlaces previstos por la experiencia previa del sujeto. Una incongruencia entre lo que está ocurriendo y lo previsto sería considerado como potencialmente dañino y se activaría el sistema de inhibición conductual, el cual inhibiría la conducta que en ese momento exhibe el individuo y aumentaría, por otro lado, su atención a los estímulos ambientales, mejorando su capacidad de respuesta y dando lugar a la sensación de ansiedad. La sensibilidad del sistema para responder a las situaciones potencial-

mente dañinas estaría determinada por la genética del sujeto y por las numerosas influencias ambientales que han actuado sobre él desde su nacimiento, de manera que no todos los individuos serían igualmente sensibles a aquellos estímulos que provocan ansiedad. De acuerdo también con este modelo, la enfermedad de la ansiedad generalizada se presentaría en sujetos con un sistema de inhibición conductual muy sensible, que toma eventos fisiológicos cotidianos como eventos potencialmente dañinos. Las fobias, algunas por lo menos, ocurrirían como respuestas innatas de miedo en sujetos con un sistema de inhibición conductual muy reactivo. De acuerdo con Gray, el sistema de inhibición conductual correspondería anatómicamente y funcionalmente a dos

Nadie sabe a ciencia cierta
dónde ni cómo
se produce la ansiedad

estructuras límbicas muy relacionadas, el séptimo y el hipocampo. Por ello, a este sistema se le ha denominado *sistema septo-hipocámpal*. Dicho sistema recibiría información de la situación del organismo, vía la circunvolución parahipocámpica, e información sobre los desenlaces previstos a través de una porción de la corteza temporal denominada polar. La información sería comparada dentro del hipocampo y transmitida por distintas vías a las regiones nerviosas encargadas de instrumentar la inhibición conductual. El sistema noradrenérgico y el serotoninérgico, con base en el *locus coeruleus* y el *rafé dorsal*, respectivamente, regularían, de acuerdo con Gray, la sensibilidad del sistema septo-hipocámpal y modularían en

Sería quizá también deseable tener la capacidad, con miras a mejorar nuestro desempeño sexual, de poder incrementar ligeramente nuestra ansiedad

consecuencia el grado de inhibición conductual que se generaría ante un estímulo ansio-génico dado.

Aunque al proponer su modelo Gray se basó en un gran número de evidencias experimentales, y aunque ha encontrado apoyo en nuevos hallazgos, su modelo omite la participación de estructuras anatómicas tan importantes como la amígdala y la sustancia gris periacueductal; además, el modelo es incapaz de incorporar un buen número de observaciones experimentales y no da una explicación satisfactoria a muchas de las observaciones clínicas de la ansiedad. Es posible entonces, que este modelo esté incompleto o que sólo explique a algunas de las peculiaridades de la ansiedad. Es por eso que en otros laboratorios se estudia intensamente la participación de otras regiones, particularmente la amígdala, la cual ha sido incorporada por algunos autores al modelo de Gray. En nuestro laboratorio, basados en las conexiones que tiene esta región, hemos considerado que la amígdala, y particularmente una región de ella, el núcleo basolateral y posiblemente el lateral, que reciben información del sistema septo-hipocampal y de varias porciones de la corteza cerebral, pudiera procesar esta información e integrar una respuesta que incluye la formación y expresión de una me-

moria “emocional”. Así, mediante una interfase que conecta al núcleo basolateral con el núcleo central de la amígdala, se prepararía una respuesta autonómica, que ordenaría a distintos núcleos localizados en el tallo cerebral y en el hipotálamo a hacer que funciones adaptativas tan importantes como la cardiovascular y la respiratoria fueran congruentes con las necesidades que imponen al organismo los indicios de peligro que se perciben. Mas aun, consideramos también, que a través de conexiones del núcleo basolateral con la corteza cerebral se establecería una conversación tendiente a evaluar la posibilidad de un desenlace adverso y posiblemente a producir la sensación psíquica de ansiedad que todos conocemos (figura 6). Cualquiera que sea el caso, es posible que en la generación y modulación de la ansiedad participen varios sistemas en serie, cada uno con responsabilidades específicas y con la capacidad de suplir, aunque sea parcialmente cuando sea necesario, la función de alguno de ellos.

¿PODEMOS MODULAR A VOLUNTAD NUESTRA ANSIEDAD?

Aunque bajo condiciones normales nuestra ansiedad se mantiene a un nivel compatible con nuestra supervivencia, en los enfermos que la sufren en exceso sería deseable disminuirla. Mas aun, sería quizá también deseable tener la capacidad, con miras a mejorar nuestro desempeño sexual, de poder incrementar ligeramente nuestra ansiedad (véase el artículo de Alonso Fernández-Guasti, en este número), o de disminuirla para interactuar mejor socialmente.

La experiencia que se tiene con el consumo ancestral del alcohol, y más recientemente de las benzodiazepinas y los barbitúricos, a la que se suma la certeza de que existen sistemas anatómicos y mecanismos moleculares perfectamente definidos que la modifican, nos da esperanza de poder modular voluntariamente la ansiedad en un futuro no lejano.

Nuestros esfuerzos encaminados a este respecto tienden, por lo pronto, a estudiar el tipo de interacciones que ocurren entre las distintas regiones implicadas en la ansiedad, así como a identificar las regiones responsables de cada uno de sus rasgos característicos. Se presta atención a las características y a la codificación que tienen los disparos de las neuronas que participan en el fenómeno, y se le da énfasis al estudio, con el auxilio de fármacos que poseen acciones ansiogénicas y ansiolíticas, de los mecanismos moleculares que subyacen en la modulación de la ansiedad y en el mecanismo de acción de dichas sustan-

cias. Tales estudios nos darán las pistas que deberán seguirse para el diseño de nuevos y mejores medicamentos y terapias.

Lo aprendido hasta ahora, dentro del terreno de la farmacología, es que el sistema GABAérgico es fundamental para la modulación de la ansiedad, pues una buena parte de las sustancias que usamos para combatir la ansiedad tienen como blanco al receptor de GABA tipo A. Todas ellas —alcohol, barbitúricos o benzodiazepinas— se unen a sitios específicos de ese receptor y facilitan la acción inhibitoria del GABA. Importantes avances en el terreno de las benzodiazepinas han sido la introducción de análogos más específicos que el diazepam, como el alprazolán (*Tafil*). No menos importantes que el GABAérgico parecen ser los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos, pues algunas sustancias con notables propiedades ansiolíticas ejercen su mecanismo de acción sobre estos sistemas. Así, la bupiriona (*Neurosine*) y la fluoxetina (*Prozac*) atenúan la actividad ansiogénica de las neuronas serotoninérgicas al disminuir directa o indirectamente la liberación de serotonina, su neurotransmisor. Por otro lado, los llamados antidepresivos tricíclicos del tipo de la imipramina (*Tofranil*), como ocurre con el antidepresivo fluoxetina, bloquean la recaptura de noradrenalina y producen un aumento temporal de su concentración en el espacio sináptico. Dicho aumento, como ocurre con el aumento de serotonina inducido por la fluoxetina es seguido de una disminución en la actividad ansiogénica de las neuronas noradrenérgicas. Tanto la imipramina como la fluoxetina tienen poderosas acciones ansiolíticas y antidepresivas, lo cual subraya la estrecha relación que existe entre estas dos entidades clínicas (véase el artículo de Carlos Contreras y colaboradores, en este número). Hay que señalar, finalmente, que se trabaja intensamente en el diseño y prueba de nuevos agentes ansiolíticos con acciones antagónicas en otros sistemas de neurotransmisión generadores de ansiedad, como el glutamatérgico, ya señalado, y el CCKérgico, que utiliza como neurotransmisores a varios miembros de la familia de la colecistoquinina (CCK).

CONSIDERACIONES FINALES

La ansiedad es, sin lugar a dudas, un problema fascinante que incide en lo más íntimo del funcionamiento del cerebro y

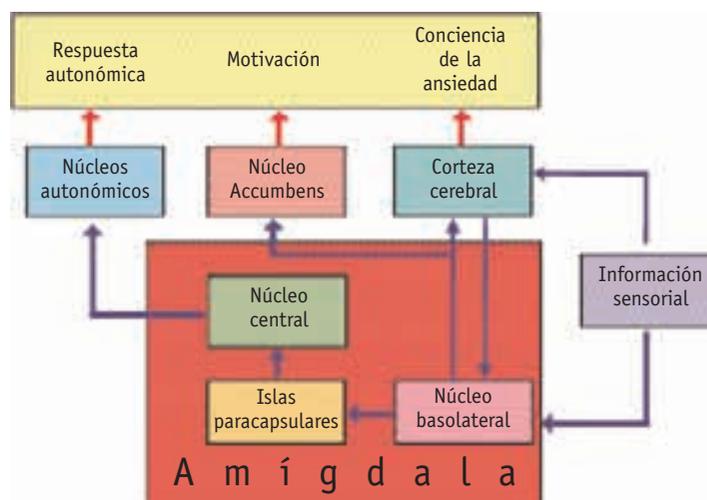


Figura 6. Modelo esquemático de la participación de la amígdala en la ansiedad. Nótese que la información sensorial que recibe el núcleo basolateral de la amígdala es procesada de manera que, además de formarse una memoria emocional, se implementa en su núcleo central una respuesta autonómica que prepara al individuo a contender con situaciones potencialmente dañinas. Adicionalmente, el núcleo basolateral de la amígdala envía información a la corteza cerebral, donde se hace consciente la sensación de ansiedad.

Avances en el terreno de las benzodiazepinas han sido la introducción de análogos más específicos que el diazepam

que desde el punto de vista de la salud pública afecta a un gran número de personas. Como problema científico, es claro que para el individuo la ansiedad representa una emoción adaptativa que se confunde con el miedo o el estrés, pero que lo alerta y protege de situaciones que podrían atentar contra de su integridad física o mental. Es claro también que a pesar de que aún no tenemos un modelo coherente que la explique, sus bases se encuentran enraizadas profundamente en el complicado funcionamiento neuronal y en la complejidad de sus conexiones. Desde el punto de vista médico y de salud pública, la ansiedad representa un problema de primer orden, pues sus desarreglos específicos, como los ataques de pánico, la ansiedad generalizada o alguna fobia, para citar sólo algunos, afectan e incluso invalidan a un gran número de personas. Por otro lado, en individuos sujetos continuamente a situaciones “estresantes”, que aumentan su nivel de ansiedad, se presenta un tono aumentado en el sistema nervioso autónomo que los predispone a desarrollar afecciones cardiovasculares o de otra índole. Asimismo, en congruencia con el modelo de “inhibición conductual” propuesto por Gray y descrito anteriormente, dichos sujetos responden al estrés disminuyendo la sangre que llega a la piel o inhibiendo algunas funciones que en ese momento no son estrictamente necesarias para su integridad, como ocurre con las digestivas o las sexuales, dando lugar de esta manera a un sinnúmero de trastornos psicosomáticos, entre los que se cuentan alteraciones de la piel, estreñimiento, falta de menstruación o impotencia. Es claro sin embargo que, por lo señalado anteriormente, tanto los trastornos de la ansiedad en sí mismos como los que resultan de su aumento crónico, obedecen a anormalidades funcionales que, moduladas por la carga genética del sujeto, se dan en las áreas o entre las áreas que generan o modulan la ansiedad. Es nuestra convicción que, conforme se avance en el conocimiento de los mecanismos biológicos que

subyacen en el fondo de este fenómeno, será posible desarrollar nuevas estrategias psicoterapéuticas y mejores medicamentos que nos ayuden a modular nuestra ansiedad.

Bibliografía general

- Davis, M. (2001), “The amygdala: vigilance and emotion”, *Molecular Psychiatry*, 6, 13-34.
- Le Doux, J. E. (2000), “Emotion circuits in the brain”, *Annual Review of Neurosciences*, 23, 155-184.
- Pérez de la Mora, M. (1995), “Biología de la transmisión sináptica”, en J. C. Díaz Zagoya y J. J. Hicks (comps.), *Bioquímica*, México, McGraw Hill Interamericana, 464-478.
- Sapolsky, R. M. (2000), “Stress hormones: good and bad”, *Neurobiology of Disease*, 7, 540-542.

Bibliografía específica

- Fernandez-Guasti, A y Picazo, O. (1991) “Changes in burying behavior during estrous cycle: effect of estrogen and progesterone”, *Psychoneuroendocrinology*, 17, 77-81.
- Fuxe, K., Agnati, L. F., Bolme, P., Hokfelt, T., Lidbrink, P., Ljungdhal, A., Pérez de la Mora, M. y Ogren, S-O. (1975), “The possible involvement of GABA mechanisms in the action of benzodiazepines on central catecholamine neurons”, en E. Costa y P. Greengard (comps.), *Mechanisms of Action of Benzodiazepines*, Nueva York, Raven Press, 45-61.
- García, R., Vouimba, R.-M., Baudry, M. y Thompson, R. F. (1999), “The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear”, *Nature*, 402, 294-296.
- Gray, J. A. (1982) *The Neuropsychology of Anxiety*, Nueva York, Oxford Press.
- Pérez de la Mora, M., Hernández-Gómez, A. M., Méndez-Franco, J. y Fuxe, K. (1993) “Cholecystokinin-8 increases potassium-evoked (3H)-GABA release in slices from various brain areas”, *European Journal of Pharmacology*, 250, 423-430.
- Phelps, E. A., O'Connor, K. J., Gatenby, J. C., Gore, J. C., Grillon, C. y Davis, M. (2001) “Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear”, *Nature neuroscience*, 4, 437-441.

Miguel Pérez de la Mora es médico cirujano y doctor en bioquímica. Es investigador en el Departamento de Biofísica del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM y profesor en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la misma universidad. Su investigación se ha centrado en las neurociencias, donde ha incurrido en el estudio de diversos problemas. Su campo actual es el estudio de los mecanismos bioquímicos de la ansiedad. Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores y es director de la revista *Ciencia*, de la Academia Mexicana de Ciencias. mperéz@ifisiol.unam.mx