



UNIVERSIDAD DE NEGOCIOS ISEC  
INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO  
CLAVE 3172-25

---

---

ESCUELA DE PSICOLOGÍA

“UNA REVISIÓN SOBRE LA ANSIEDAD”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**  
P R E S E N T A

**CARLA FABIOLA SÁNCHEZ ALARID**

Director: Lic. Víctor Becerril Domínguez  
Revisor: M. en C. María Teresa Rivera García

Agosto, 2015.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Agradecimientos

La revisión de este trabajo no habría sido posible sin la ayuda de la M. en C. María Teresa Rivera García, gracias por las correcciones atinadas, por tu profesionalidad, y por haber fungido como cotutora de esta tesis.

A la M. en C. Ana Canseco, por la calidad con la que brinda sus conocimientos.

A la M. en C. Andrea Gallegos Cari, de quien recibí su total apoyo durante el área.

De las Maestras antes mencionadas no tengo más que respeto, admiración y siempre les guardaré cariño. Gracias por su valioso tiempo, por fomentar la preparación en sus alumnos. De ustedes sólo he recibido apoyo incondicional.

Al Dr. Miguel Pérez de la Mora, por haberme recibido en el laboratorio. Pude conocer, por primera vez, cómo se estudia el análisis experimental de la conducta. Tanto él como su equipo de trabajo fueron clave sustancial para la comprensión, de forma práctica, acerca del complejo funcionamiento neurobiológico que subyace a la ansiedad. Gracias por la paciencia.

## Dedicatorias

A mis padres Aida y Carlos, quienes siempre me han apoyado; gracias por ser mi estructura y mis mentores; por sus enseñanzas, sus cuidados, sus atenciones y por fomentar a que siga preparándome.

A mi madre, de quien nunca termino de aprender esa perspicacia, valentía e inteligencia que tanto te caracterizan.

A mi padre, por mostrarme la dedicación a un trabajo con tanta entrega.

A mis hermanos Chrystian y Bruno, por ser un apoyo constante y protegerme siempre.

A mi abuelo Jaime Alarid Prieto (in memoriam). Gracias por haber acudido en los momentos más oportunos, por haberme procurado con tus consejos, tu legado, paciencia y protección.

A mi tío David, cuya escucha, guía y consejos siempre han sido parte de mi estructura.

## INDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN	1
<b>CAPÍTULO 1: LAS EMOCIONES</b>	<b>3</b>
FILOGENIA Y ONTOGENIA DE LAS EMOCIONES	5
FISIOLOGÍA DE LAS EMOCIONES	8
ANATOMÍA DE LAS EMOCIONES	13
<b>CAPÍTULO 2: PSICOBIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD</b>	<b>25</b>
TRASTORNOS DE LA ANSIEDAD	30
ANATOMÍA DE LA ANSIEDAD	34
NEUROQUÍMICA DE LA ANSIEDAD	49
<b>CAPÍTULO 3: MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LA ANSIEDAD</b>	<b>65</b>
MODELOS DE ANSIEDAD CONDICIONADOS	68
MODELOS DE ANSIEDAD NO CONDICIONADOS	71
VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LOS MODELOS ANIMALES	74
CONSIDERACIONES EN EL USO DE MODELOS ANIMALES	75
<b>CAPÍTULO 4: HALLAZGOS EN EL ESTUDIO DE LA ANSIEDAD</b>	<b>78</b>
<b>CAPÍTULO 5: CONCLUSIÓN</b>	<b>86</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>88</b>

## RESUMEN

En el panorama actual que vivimos, la ansiedad se presenta como uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes en el país, después de los episodios depresivos, la esquizofrenia, los trastornos obsesivo compulsivo y por estrés postraumático, y el alcoholismo (compulsión). A esta conducta le acompañan el impacto de fenómenos socio-culturales, cuyas manifestaciones en la vida psíquica resultan incapacitantes.

El objetivo del presente trabajo es entender la compleja conducta de ansiedad. Se mostrará las bases psicobiológicas que le subyacen para extender su conocimiento con la finalidad de tratar un tema que, como psicólogos, nos ocupa: hallar soluciones reales que nos involucren con la sociedad.

Para ello, en el primer apartado se hablarán de las emociones, su origen evolutivo y qué sistemas en el cerebro las conforman. En el segundo apartado, nos adentraremos a una emoción que nos concierne por su impacto en la sociedad actual: la ansiedad. Cuándo es normal y cómo hay riesgo en desarrollarla como patológica, siendo necesario el estudio de las bases anatómico-funcionales que se da mediante una comunicación celular en el cerebro que desencadenarán una serie de patrones conductuales relacionados a la ansiedad. En el tercer apartado se conocerán algunos de los métodos experimentales que hacen posible estudiarla mediante su reproducción en pruebas con animales. Aquello con el propósito de esclarecer la psicopatología de tal conducta, asimismo, los efectos terapéuticos de fármacos con la intención de alcanzar posibles avances en la medicación y en las estrategias de intervención de orden psicológico.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de la vida cotidiana el humano, sin importar su raza o cultura, experimenta emociones. Estos sentimientos subjetivos van a ser expresados de distintas formas como una conducta observable y les acompañan respuestas que se desencadenan al interior del organismo, mismas que son reguladas por el sistema nervioso.

La ansiedad es un mecanismo de adaptación del organismo a eventos que potencialmente signifiquen una amenaza. Este tipo de defensa se encuentra presente en todo ser vivo. Consta de una respuesta emocional innata que está biológicamente preservada para la supervivencia. De esta forma, el organismo está preparado para tener mayor capacidad para responder ante eventos de índole perjudicial inducido por sus instintos, impulsos y el acto de voluntad.

Durante el proceso de ansiedad se involucran redes anatómicas, así como a un sistema especializado de conexiones neurales acompañadas por la liberación de mensajeros químicos dentro y fuera del Sistema Nervioso que ejerce un efecto sobre las conductas emocionales, en este caso sobre el estrés y el miedo, entidades concomitantes con la ansiedad.

El uso de modelos animales ha permitido una mejor comprensión del funcionamiento biológico de la ansiedad como conducta patológica. Esto se lleva a cabo mediante la evaluación experimental en roedores lo que permite estudiar los posibles efectos terapéuticos de fármacos que regulen los sistemas de neurotransmisión más conocidos por su participación en la ansiedad, y cuya finalidad es eliminar o contrarrestar los síntomas de la ansiedad.

Las pruebas conductuales tienen un fundamento biológico que se basa en el miedo condicionado. En estos modelos se observarán una serie de patrones de conducta referentes al miedo y la ansiedad mostrados en roedores. Los

roedores poseen estructuras anatómicas que servirán para producir ansiedad. El objetivo de tales pruebas conductuales es imitar las conductas humanas en animales, que experimentarán la misma sensación relacionada a las respuestas orgánicas que se presentan en el cuadro clínico de los trastornos de ansiedad.

Estos modelos animales presentan una serie de criterios para que sean más confiables con la conducta que se requiere medir. Asimismo, hay que tener en cuenta los aspectos biológicos que implican las percepciones de los roedores, pues su sensibilidad a los estímulos ambientales influirá en la actividad conductual que presenten en las pruebas.

Por último, gracias a la manipulación experimental se ha tenido un panorama más amplio sobre la anatomía, llevándonos a comprender que la ansiedad no es exclusiva de una sola región en el cerebro, sino que habrá más áreas que conecten con ésta zona y que su estimulación influirá en la forma en como respondemos emocionalmente ante eventos estresantes y nuevos. Por lo tanto, se hablará de una región cortical en la zona anterior del cerebro que hace posible hacer consciente a la emoción, y que aportará a través de vías en común con otras regiones cerebrales, estrategias en la inhibición de conductas agresivas que responden a un sistema de alarma complejo, activadas por la amígdala.

# CAPITULO 1

## LAS EMOCIONES

Todos en algún momento experimentamos una emoción para cada situación: alegría, sorpresa, temor, ansiedad, enojo, tristeza, repugnancia, irritabilidad, aflicción, frustración, esperanza, optimismo, etc. Las emociones existen como sentimientos subjetivos, fisiológicos y motivacionales que la persona puede auto-reportar de manera consciente y que servirán como una forma de adaptación a situaciones y retos que enfrentamos (Reeve, 2003).

Cuando expresamos alguna emoción, tenemos reacciones que nos movilizan, esta energía prepara a nuestro cuerpo para adaptarse a cualquier desafío que se nos presente. Por lo tanto, las expresamos para un propósito que nos motive a realizar acciones que normalmente no nos atreveríamos a hacer: pelear contra un enemigo, protestar contra una injusticia, etc., que irán acompañadas de acciones motoras: señales faciales, posturas y vocalizaciones para comunicar nuestra emotividad (Reeve, 2003).

Una emoción es un constructo psicológico, que unifica y coordina a los tres componentes: *comportamental*, *autonómico* y *hormonal*, que sincronizan y forman un patrón de reactividad coherente con la situación que lo provocó (Reeve, 2003; Carlson, 2006).

El componente *comportamental* son estas conductas observables que las persona comunica mediante gestos, posturas que incluyen movimientos musculares como la inquietud o agitación, las expresiones faciales como gruñir, mostrar los dientes, vocalizaciones. Por ejemplo, cuando un animal defiende su territorio de un intruso lo primero que hace es adoptar posturas defensivas, y si el intruso no se marcha el animal ataca. O si sentimos miedo, presentamos cambios faciales, sentimos la urgencia de huir o evitarlo (Carlson, 2006).

El componente *autonómico* se refiere a aquellas respuestas neurovegetativas del sistema nervioso autónomo, cuyas ramas del simpático y parasimpático aumentan o disminuyen las respuestas fisiológicas donde intervendrá la movilización que requiere de una energía motora rápida para enfrentarnos a alguna meta. Por ejemplo, ante el peligro lo primero que hacemos es correr, por lo que el tono muscular y la frecuencia cardíaca aumentan, mientras que la secreción de saliva igual que nuestra motilidad intestinal y el riego sanguíneo en la piel disminuyen, por lo que nos ponemos pálidos. Estas respuestas tienen como finalidad beneficiar al individuo, de lo contrario habría una desventaja evolutiva, pues una persona sin la capacidad de sentir emociones como temer interesarse impediría su supervivencia (Reeve, 2003; Carlson, 2006).

El componente *hormonal*, es parte del aumento del tono vegetativo simpático y se refiere a la activación o inhibición de la actividad de la médula suprarrenal, hipófisis e hipotálamo, que liberan hormonas que intervienen en el estrés: corticotropina, cortisol, adrenalina. Por ejemplo, en situaciones amenazantes la glándula suprarrenal segrega adrenalina y noradrenalina lo que promueve un mayor flujo sanguíneo hacia los músculos, liberación de glucosa hepática (hiperglucemia), aumento del metabolismo, incremento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, de la presión arterial y dilatación bronquial, haciendo que el individuo tenga una intensidad en su conducta que le permitirá responder con mejor adaptación a los desafíos (Carlson, 2006).

Las emociones son conductas típicas entre las especies, definidas como parte de las funciones cerebrales superiores, resultado de reforzadores y castigos (Roxo, et al., 2011):

*“Las emociones son estados ejercidos por recompensas y castigos que incluyen cambios en estos. La recompensa es todo por lo cual un animal trabajaría, mientras que el castigo es todo lo que éste trabajaría para escapar o evitar. Un ejemplo de una emoción podría ser la felicidad producida por una recompensa dada, tal como un abrazo, un elogio, ganar una gran suma de dinero, (...) estas son recompensas en las que se trabaja para obtenerlas..., y en el caso de los castigos, es en aquello en lo que*

*se trabaja para evitar ciertos estímulos desagradables. Lo que indica cómo las emociones pueden ser producidas por disposición, omisión o conclusión del estímulo de recompensa o castigo, y de alguna manera para indicar cuán diferentes pueden ser las emociones producidas y clasificadas en términos de las recompensas y castigos recibidos, omitidos o terminados” (Rolls, 2000).*

Las emociones involucran un procesamiento cognitivo, como resultado de descifrar una señal que el ambiente o el evento recordado refuerzan. Si dicho reforzador positivo se omite, acabarán en emociones como frustración emitidas por un reforzador negativo, reduciendo la probabilidad de emisión de respuesta. Si estas últimas se eliminan se traduciría en alivio (Rolls, 2000).

## **DESARROLLO DE LAS EMOCIONES (FILOGENIA Y ONTOGENIA)**

Desde un punto de vista evolutivo, todas las especies que poseen un sistema nervioso, desde el organismo más simple , como las bacterias, organismos multicelulares, y otros invertebrados, al más complejo cuyo sistema nervioso está más especializado debido a que cuentan con zonas que son básicas y que comparten: romboencéfalo, mesencéfalo y prosencéfalo, por ejemplo en los monos antropomorfos, mamíferos –vertebrados-. Cabe señalar que no importa qué tan simple o complejo sea el sistema nervioso de un organismo pues éste siempre tendrá la capacidad de detectar y de responder a estímulos significativos. Por ejemplo, los vertebrados poseen una forma de comunicación cuyo propósito consiste en la adaptación y la supervivencia. Evidentemente, entre más especializado sea este sistema, el organismo será capaz de tener procesamientos que conlleven a funciones más complejas y que requieran de la realización de destrezas y procedimientos finos (LeDoux, 2012).

Las emociones han involucrado cambios en la anatomía de los mamíferos con el paso del tiempo, sufriendo cambios que van desde las estructuras subcorticales a las corticales adheridas posteriormente. Primero se habló de las regiones subcorticales nombradas como *cerebro primitivo* o a *la vieja*

*corteza* por haber sido de las primeras áreas del encéfalo en desarrollarse. Tienen diversas funciones relacionadas con la supervivencia como lo son: la alimentación, la protección y la procreación, y se refieren a estructuras, hoy conocidas como parte del romboencéfalo y mesencéfalo, e involucran a interconexiones del sistema límbico como la amígdala, los ganglios, y el septum completando a las funciones homeostáticas junto con otras estructuras subcorticales cuyo funcionamiento es vital en procesos básicos para vivir: bulbo raquídeo, puente y cerebelo(LeDoux, 2012).

En los mamíferos se forma un tubo neural -formado del ectodermo, el embrión, de donde surgen los nervios espinales, el cual se divide en segmentos formando al prosencéfalo, mesencéfalo y romboencéfalo (Roxo, et al., 2011). Las áreas corticales fueron las últimas en desarrollarse, de ahí nombradas *neocorteza* tiene regiones pertenecientes a lo que actualmente se conoce como prosencéfalo y que van a involucrar también al sistema límbico. Se relacionan a funciones cognitivas complejas: el aprendizaje, la memoria emocional, el razonamiento, el planeamiento, la toma de decisiones, la regulación o control de las emociones, el planteamiento y resolución de problemas, el lenguaje, entre otros (LeDoux, 2012).

Considerando que muchas de estas regiones cerebrales “arcaicas” son responsables de que se experimenten emociones relacionadas con la supervivencia, se asocian a diferentes especies, incluido el *homo sapiens*, y se les conoce como emociones básicas o de supervivencia. Fue Charles Darwin, quien en 1872 publicó: *The expression of the emotions in man and animals*, y estudió de forma rigurosa las expresiones emocionales dándoles un trasfondo biológico. Darwin, realizó importantes comparaciones que extendieron su teoría sobre la selección natural y que trataban acerca de las expresiones emocionales en los animales y en el hombre.

Darwin estudio las estructuras físicas por medio de la exploración y el análisis que permitieron tener una aproximación a cómo las emociones han persistido en todas las especies –su evolución-, así como han permitido el contacto

comunicacional que permite determinar cuándo detectar los signos que atentan en contra o a favor de la supervivencia (Hess, 2009; LeDoux, 2012).

En sus revisiones Darwin (1872) observó las expresiones faciales, donde describió movimientos expresivos de alegría, de afecto, de sufrimiento, de cólera, de admiración y de terror. Reseñó sobre que la intención de llevar a cabo un acto como las actitudes y movimientos se conducen a través de la voluntad o consciencia. Estas expresiones emocionales que están relacionadas a actitudes agresivas o defensivas se presentan de forma estereotipada en las especies.

De acuerdo con Darwin, las emociones se conservan filogenéticamente, fungiendo un papel comunicador entre las especies, ya que si tales expresiones tuvieron un valor evolutivo en épocas pasadas, entonces, permitirán la información acerca del estado emocional y así, con el tiempo, se expresarán dichas emociones en todas las especies, sobre todo en aquellas cercanamente relacionadas. Asimismo, mencionó que las emociones y su expresión son innatas pero que hay factores de aprendizaje cuya influencia es evidente, lo que significa que el proceso de aprendizaje se da en cualquier ser vivo, lo que ha permitido que a través de la historia las emociones evolucionen permitiendo a las especies su adaptación a las condiciones del medio, y son adquiridas por aprendizaje y transmitidas culturalmente de generación en generación haciendo que con el paso del tiempo se vuelvan innatas. Éstas evolucionan, al igual que los rasgos heredados, como un componente de heredabilidad en la emoción (Hess, 2009).

En conclusión, para Darwin las emociones facilitan la adaptación y supervivencia de un organismo al medio, siempre y cuando éste actúe de manera considerada como adecuada ante situaciones de emergencia, es decir, que el organismo sea capaz de hacer frente a demandas del entorno por medio de dos objetivos: ya sea aproximación o evitación. Entonces, la emoción tiene la finalidad de proteger a la especie incrementando su supervivencia y reproducción.

## **FISIOLOGÍA DE LAS EMOCIONES**

Cuando una persona siente estrés, alegría, irritabilidad, amor, empatía, etc., internamente va a experimentar una serie de cambios metabólicos y viscerales que están acompañados por la segregación de distintas sustancias químicas halladas y comandadas por nuestro sistema nervioso central y autónomo como: adrenalina, cortisol, acetilcolina, serotonina, noradrenalina y dopamina (Carlson, 2003 y Purves, 2008). Por lo tanto, el sistema nervioso autónomo comanda las respuestas vegetativas, haciendo que la persona tenga patrones de actividad fisiológicos durante la experiencia emocional (Ekman, 1983).

Si una persona va por la calle y se encuentra con un desconocido que le está persiguiendo, comienza a sentir angustia, pero rápidamente debe decidir si huir de ese espacio o afrontar la situación. Si opta por correr y una serie de funciones comandadas por el sistema somático entonces ejercerán en la persona acciones de manera voluntaria como movimientos esquelético y musculares.

Mientras tanto, se da cuenta de que es más perceptible a cambios en su organismo de lo que normalmente se percataría, una sensación de calor recorren su estómago y el cuello; esa sensibilidad visceral actuará de forma involuntaria ejercida por las glándulas endócrinas; empezará a sentir una agitación que traerán sudoración, o dejará de salivar durante este periodo por funciones de las glándulas exócrinas, gracias al sistema autónomo que es la conexión entre el encéfalo y la médula espinal con las vértebras, desde cervicales, torácicas, lumbares, nervio sacro y coxis. La forma en que la médula espinal integrará la comunicación será mediante el arco reflejo (Crossman & Neary, 2007; Purves, 2008).

El arco reflejo es una forma de explicar que la información que proviene del ambiente será captada por receptores de neuronas, una vez integrada esa información, se transmite el mensaje a una neurona que viene del sistema nervioso central, el encéfalo y médula espinal, hacia la periferia, con órganos

efectores como músculos y glándulas, a través de vías eferentes (Crossman & Neary, 2007; Purves, 2008).

Bien, el sistema nervioso autónomo o neurovegetativo, es una división que forma parte del sistema nervioso periférico, el cual contiene nervios craneales con fibras somato-sensoriales nacidas de la parte dorsal de la médula espinal y llevan esa información de los doce pares craneales hacia el encéfalo; nervios espinales con fibras motoras originadas de la parte ventral de la médula espinal que llevan información motora hacia los músculos y glándulas, y ganglios periféricos (Crossman & Neary, 2007; Purves, 2008).

Del cráneo surgirán los nervios craneales unidos al mesencéfalo y al romboencéfalo, constan de doce pares que ejercerán funciones sensoriales y motoras que controlarán movimientos de la cabeza y el cuello, así como funciones de los órganos. Mientras tanto, la médula espinal tiene agujeros vertebrales que une a ésta con la columna vertebral, de donde salen y entran los nervios espinales, mismos que se desplazan a lo largo de las vértebras para dar origen a dos ramas: simpático, en vértebras torácicas y lumbares, y parasimpático, desde el cráneo y el nervio sacro, a través de fibras ganglionares (Crossman & Neary, 2007; Purves, 2008).

En reacciones como el miedo o estrés la persona experimenta una sintomatología asociada a conductas hiper-emotivas e impulsividad. Durante esta situación bajo amenaza, habrán cambios asociados a una activación de la rama simpática que traerá como consecuencias un mayor nivel de alerta generado por la liberación de adrenalina, aumentará la frecuencia cardiaca, las vías respiratorias se relajarán, se dilatan las pupilas e inhiben las lágrimas, la sudoración aumentará, habrá piloerección o erección del vello corporal, la falta de salivación, resequedad de la garganta y boca, temblores de las extremidades, la motilidad gastrointestinal será inhibida, aumentará la presión sanguínea, los cambios en el flujo sanguíneo se contraen y habrá palidez, las vías urinarias se relajarán, habrán respuestas exacerbadas de sobresalto y expresiones faciales de miedo (Crossman & Neary, 2007; Purves, 2008).

Una vez que la situación de peligro ha pasado, la persona suele presentar una sensación de calma; esto se debe a que la rama parasimpática se activará regularmente ante situaciones de reposo donde disminuirá la frecuencia cardiaca, la salivación será abundante, contraerá las vías respiratorias, la motilidad aumentará y los esfínteres se relajarán, se contraerá la vejiga, contraerá las pupilas y habrá producción de lágrimas; igualmente los vasos sanguíneos se dilatan y habrá rubor, los latidos cardiacos serán lentos (Figura 1.1) (Crossman & Neary, 2007; Purves, 2008).

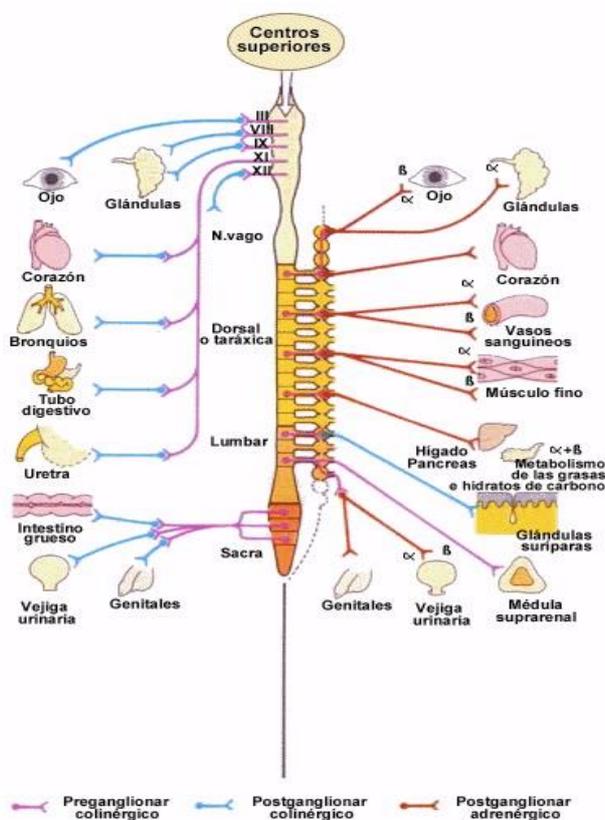


Figura 1.1 Las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo.

En cuanto al sistema endócrino se halla la liberación de las hormonas y neuropéptidos relacionados al estrés. Estos son liberados de los nervios y glándulas endócrinas como la hipófisis, la tiroides, los islotes del páncreas, las glándulas suprarrenales, las gónadas, y difunden mensajeros químicos hacia el torrente sanguíneo. Ya que circulan en la sangre, las hormonas van por todo el organismo e interactúan con otras células cuya función receptora servirá a cada hormona o “mensajero” que llegue, llamadas “células blanco”.

Dicha propagación por el sistema nervioso central o a través del simpático desatará una respuesta psicofisiológica. Estas sustancias son parte importante de nuestra maquinaria, con ellas tendremos funciones vitales que inciten a un equilibrio mental y emocional (Figura 1.2) (García-Sáinz, 2002).

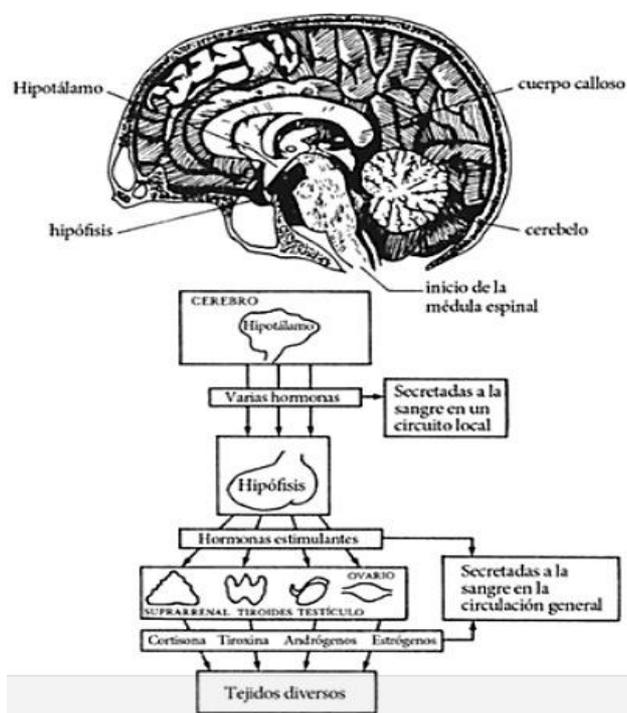


Figura 1.2 El cerebro controla la actividad de las glándulas que fabrican las hormonas. El hipotálamo y la hipófisis coordinan y regulan la secreción de hormonas que funcionan como mensajeros químicos, actuando sobre los tejidos del organismo a través del torrente sanguíneo en general donde otras glándulas endócrinas también son estimuladas por las hormonas y actúan sobre los distintos órganos (Tapia, 2003)

Mientras tanto, las expresiones emocionales están ligadas al sistema motor visceral. La razón de ello es que las funciones viscerales estarán bajo el mando del sistema nervioso autónomo, el cual contiene divisiones aferentes del sistema visceral que se encargan de transportar la información sensorial y sensitiva al encéfalo. Por *sensorial* entiéndase aquella información que proviene de los órganos primarios: el olfato, el gusto, la vista y la audición. Mientras que hablamos de información *sensitiva* para referirnos al tacto –fino y grueso–, a la temperatura, al dolor, a las vías propioceptivas –que da noción al sistema nervioso de cómo se encuentra nuestro cuerpo en el espacio–. Asimismo, tenemos receptores sensoriales que reciben estimulación de las vísceras (interoceptores) y existen un tipo receptores al dolor (nociceptores).

Cuando registramos miedo y estrés se es más perceptible al dolor debido a que los nociceptores actúan recogiendo la información de los órganos viscerales por medio de cuatro tractos que realizan funciones homeostáticas (los nervios: glossofaríngeo, vago, pélvico e hipogástrico y los ganglios de la raíz dorsal). Estas funciones son captadas por el sistema nervioso central ayudando a registrar a las sensaciones viscerales de manera consciente. En consecuencia apreciamos de forma consciente el dolor visceral ante factores estresantes, así como con otros sentimientos emocionales (Cameron, 2002; Purves, 2008).

Por ejemplo, una persona con trastorno de estrés postraumático experimentará una profunda ansiedad al recordar dichos eventos pasados debido a la posibilidad que siente esa persona de que vuelvan a repetirse, por lo tanto, ello ocasionará alteraciones en su estado de alerta relacionadas con las funciones vegetativas: como temblores en las extremidades, sentir una sensación de calor en el estómago, sudoración de las manos, etc., De esta forma, cada vez que se presenten estímulos externos que le recuerden el eventos traumático la persona sentirá un malestar físico en donde será capaz de percibir de manera consciente los estímulos generados por las sensaciones viscerales. Esta sensibilidad visceral proviene de las cavidades viscerales: mientras que la sensibilidad somática se refiere a aquellos receptores que responden ante estímulos que se generan del movimiento y la tensión muscular o que recogen del exterior de organismo como la piel (Cameron, 2002).

La interocepción puede estudiarse en las conductas emotivas mediante el condicionamiento interoceptivo, donde ocurre una asociación entre las señales internas corporales (estímulo condicionado) y el inhalamiento de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) (estímulo incondicionado) que trae como resultado malestares físicos como mareos, sofocamiento, cefaleas, fatiga, desorientación. Cuyo objetivo sería producir una crisis de pánico u otros trastornos caracterizados por síntomas psicósomáticos (De Kort, 2011)

## ANATOMÍA DE LAS EMOCIONES

Actualmente es aceptado que las estructuras que participan en los procesos emocionales consideran a la corteza prefrontal, la amígdala, el córtex del giro cingulado, el hipocampo, y el córtex insular (Roxo et al., 2011). A continuación, se tratarán las estructuras cerebrales que participan en la ansiedad.

### *Sistema Límbico*

El término *límbico* del latín frontera o borde, fue introducido por Thomas Willis (1664), famoso por el polígono *de Willis*, para hacer referencia al borde cortical que rodea al tronco cerebral y cuyas estructuras conectadas constituirían el sistema límbico, cuyo papel es modular las conductas emocionales, y está relacionado a funciones viscerales, y la memoria emocional (Afifi y Bergman, 2006; Catani, 2013).

Dos siglos después el término *sistema o lóbulo límbico* fue acuñado y descrito por el anatomista Paul Broca (1878), quien utilizó el término para hablar de la estructura olfatoria, común en todos los cerebros mamíferos, aunque discutió que dicho sistema no se limitaba únicamente a funciones de tipo olfativas (Catani, 2013). En términos anatómicos, describió a dicho sistema para hacer referencia al borde que se forma entre el tejido cortical y el núcleo subcortical, es decir, aquellas estructuras de la superficie medial y basal del hemisferio (sustancia gris), las cuales van formando un limbo – borde o anillo- alrededor del tallo cerebral; además de contar con circuitos extendidos en las áreas del septum, del núcleo accumbens, de la amígdala y de la corteza orbitofrontal (Deak, 2011).

Debido a la correspondencia con los procesos y conductas generados por el sistema olfatorio, se le involucra de forma recíproca con algunas regiones cercanas al sistema límbico, por lo que se utilizaron de forma sinónima los términos lóbulo límbico, *cerebro olfatorio* y rinencéfalo. Actualmente se le conoce como la arquicorteza (Roxo et al., 2011; LeDoux, 2012; Rolls, 2014).

En la figura 1.3 se muestran las diferentes estructuras que conforman al sistema límbico, como lo son el giro cingulado, el fornix, el septum, el hipotálamo, los cuerpos mamilares, el hipocampo y el área más estudiada la amígdala etc.

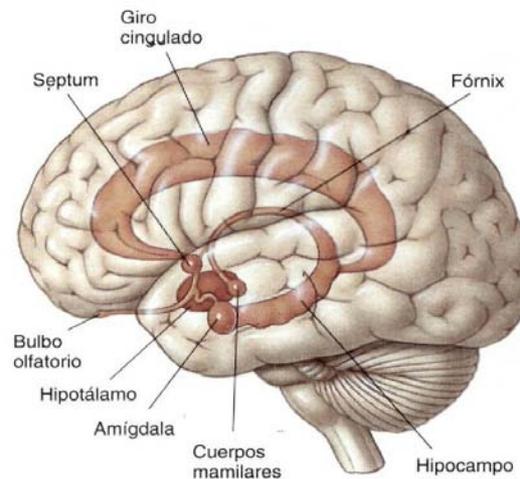


Figura 1.3 Sistema límbico. *Localización de las principales estructuras del sistema límbico, dispuestas cerca de la línea media y alrededor del tálamo. (Tomado de Pinel, 2003)*

El sistema límbico también ha sido nombrado “el cerebro primitivo” debido a la ubicación de las regiones que la integran fueron las primeras en desarrollarse. Conforman aquellas estructuras que están debajo de la neocorteza, aquellas zonas entre el área límbica y paralímbica de dicho sistema, como lo son: el hipocampo, el cortex cingulado, el grupo de neuronas del área del prosencéfalo denominada: “substantia innominata”, los núcleos olfatorio y septal, y el complejo amigdalino. Estas estructuras se sitúan en la parte subcortical y en la superficie ventral y medial de los hemisferios cerebrales, pero, principalmente dichas áreas corticales incluyen las regiones olfatorias y del complejo hipocampal localizados en la *allocorteza*, o bien, en la zona límbica distintas de la zona paralímbica. También incluirán a estructuras subcorticales situadas en el romboencéfalo que se relacionan más a funciones viscerales que integran la amígdala, los cuerpos mamilares, el hipotálamo, algunos núcleos talámicos anterior, intralaminar y medial dorsal; y al estriatum ventral (núcleo accumbens) (Mesulam, 2000; Catani et al, 2013; Rolls, 2014).

## *Amígdala*

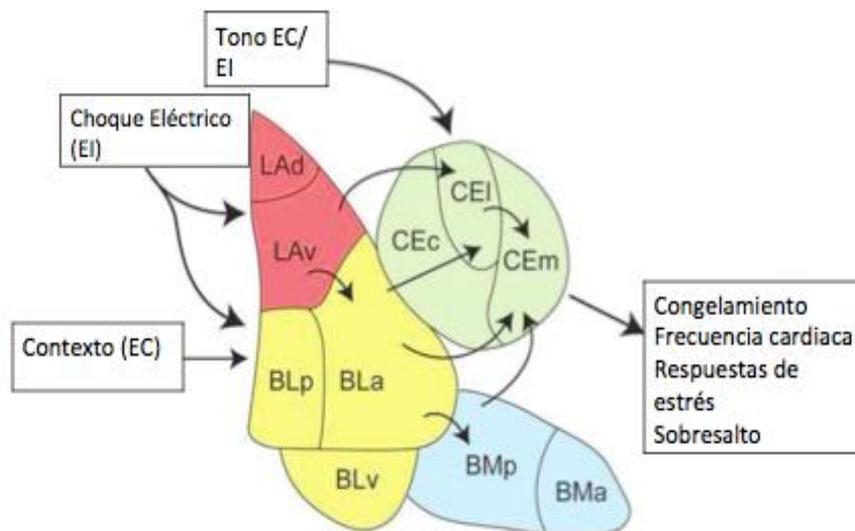
Esta estructura en forma de almendra está situada bilateralmente en el lóbulo temporal medio. Dicha región está asociada al sistema olfatorio y a la neocorteza. Contiene entradas y salidas de la corteza sensorial (auditiva, visual, somatosensorial, gusto, olfatoria), del tálamo sensorial (visión, audición y somatosensorial), de los sistema modulatorios (noradrenalina, dopamina, acetilcolina y serotonina), de la sustancia gris periacueductal (conducta de congelamiento), del hipotálamo (sistema nervioso simpático, hormonas), del núcleo dorsal motor del vago (sistema nervioso parasimpático), del estriado ventral (acciones instrumentales), del tronco cerebral (gusto, dolor, vísceras), de la corteza prefrontal (regulación), de la corteza entorrinal y el hipocampo, y de la corteza polimodal. Estas entradas y salidas de/hacia la amígdala conforman las respuestas emocionales (Pérez de la Mora et al., 2003).

La amígdala comprende los núcleos cuya nomenclatura está basada en el trabajo de Johnston (1923). Estos núcleos son el medial, central, lateral, basal, accesorio basal y cortical. Para Johnston, estos núcleos estaban distribuidos filogenéticamente en dos porciones: el núcleo central y medial pertenecían, filogenéticamente, a la parte de la amígdala que se había desarrollado primero, es decir, a la parte más antañá; mientras que los núcleos basal, lateral y el accesorio basal (complejo basolateral), por ser los últimos en desarrollarse, pertenecían a la parte nueva de la amígdala (Füxe, y Pérez de la Mora, 2010).

Se encuentra interconectada con regiones subcorticales y corticales (Marek et al., 2013) como el hipocampo, el hipotálamo y la corteza prefrontal (Likhtik et al., 2005; Marek et al., 2013) el bulbo olfatorio, el tallo cerebral; y hacia la corteza cerebral (Pérez de la Mora, 2003; Afifi y Bergman, 2006).

Funcionalmente participa en el reconocimiento de una amenaza, participa en el procesamiento del miedo y en sus respuestas condicionadas (Figura 1.4) (Corsi-Cabrera, 2003). Asimismo, en el condicionamiento emocional, como

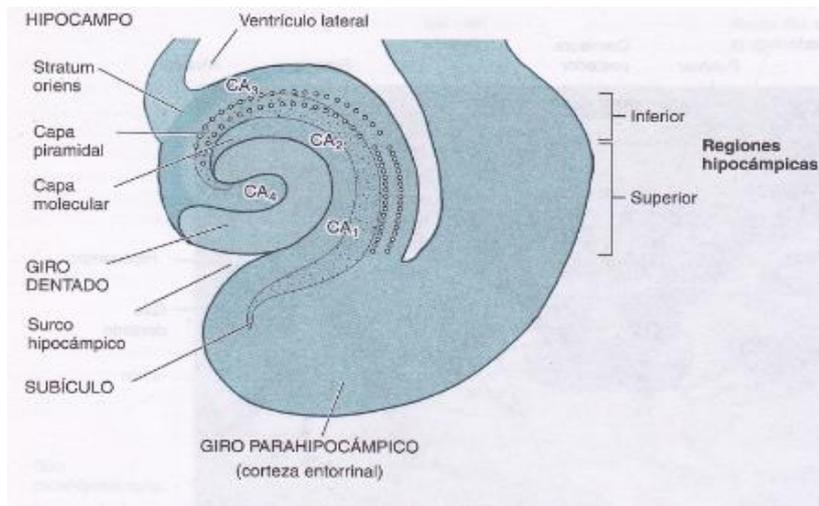
almacén de eventos emocionales y como codificador de señales emocionales, por ejemplo, en codificar las expresiones faciales del miedo (LeDoux, 2012).



*Figura 1.4 Anatomía de la amígdala. Esquema que muestra la conectividad de la amígdala y sus núcleos durante la adquisición y retención del miedo condicionado. El tono (estímulo condicionado) y el choque eléctrico (estímulo incondicionado) convergen hacia el núcleo lateral de la amígdala (LAd y LAv), así como al núcleo basolateral (BLp BLa y BLv). Tales estímulos se procesan en paralelo por el núcleo central (CEc, CEI CEm). Después, la información del estímulo condicionado contextual es transmitido hacia el grupo basal. El CEm proyecta hacia centro autonómicos, y hacia la sustancia gris periacueductal que produce respuesta al miedo como congelamiento; y aumento de las funciones del simpático (Orsini & Maren, 2012)*

### Hipocampo

Es una estructura que se localiza de manera bilateral en el lóbulo temporal medial. Aparece como una estructura en forma de C que se desplaza hacia el cuerno inferior del ventrículo lateral, y que estará relacionado con el giro dentado adyacente para integrar en conjunto una estructura en forma de S. De igual modo, el hipocampo se divide en una región superior e inferior y posee cuatro campos conocidos como: cuerno de Amón (Figura 1.5).



*Figura 1.5 Representación de las capas del hipocampo y sus divisiones superior e inferior y cuatro campos (CA<sub>1</sub> a CA<sub>4</sub>) (Afifi y Bergman, 2006).*

La formación hipocámpica pertenece a los componentes esenciales del sistema límbico debido a sus vías aferentes que provienen del hipocampo rostral (área entorrinal) y contralateral; el hipotálamo, la amígdala, el tálamo, el locus coeruleus, los núcleos del rafe y el área tegmental ventral. De igual modo, a sus vías eferentes que consisten en neuronas piramidales hipocámpicas que proyectan a la corteza entorrinal, en este sitio se median los impulsos a las áreas corticales de asociación límbica (Afifi y Bergman, 2006).

Su función está asociada a la codificación de la memoria, específicamente en la memoria episódica, y en algunos tipos de memoria no declarativa que requieren de aprender de los contextos emocionales (Gluck, 2009). La memoria de recuperación se refiere a el acceso, la selección, reactivación y reconstrucción de representaciones internas almacenadas (Buchanan, 2007).

Las experiencias emocionales influyen en el almacenamiento de las memorias a largo plazo. Queremos recordar alguna emoción intensa, tener un recuerdo detallado para repasar qué aprendizaje obtuvimos del evento original y en posteriormente saber si se podría mejorar nuestra respuesta emocional (Tulving, 2002; Buchanan, 2007). El hecho de acceder al almacenamiento de la memoria conlleva un aprendizaje. Las activación de

emociones intensas influirán en la codificación de una memoria aumentando su fuerza (Tulving, 2002; Buchanan, 2007)

La forma en que acudimos a los recuerdos es de manera consciente y directa. Podemos acceder a una memoria de eventos, aquellos recuerdos específicos con un contexto espacial y temporal de manera exacta. Como lo son, episodios autobiográficos (Clayton y Dickinson, 2001)

Dichos procesos, por lo tanto, involucrarán mecanismos anatómicos relacionados con la memoria de eventos emocionales y su reexperimentación como son: la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal. Neuralmente, la amígdala está fuertemente interconectada con el hipocampo, y se activan en situaciones influenciadas en la codificación y consolidación de la memoria episódica emocional. Asimismo, la amígdala y la corteza prefrontal medial juegan un papel activo (Buchanan, 2007; Adolphs, 2013).

### *Fórnix*

Consiste en un haz de fibras que conectan recíprocamente la formación hipocámpica con otras áreas subcorticales como el tálamo, el hipocampo y la región septal. Aquí se encuentran neuronas piramidales que se originan del hipocampo y el subículo para formar las partes del fórnix (Figura 1.6) y terminan en los núcleos septales, en la corteza frontal medial, los núcleos anterior y preóptico hipotalámicos y en el estriado ventral (Afifi y Bergman, 2006).

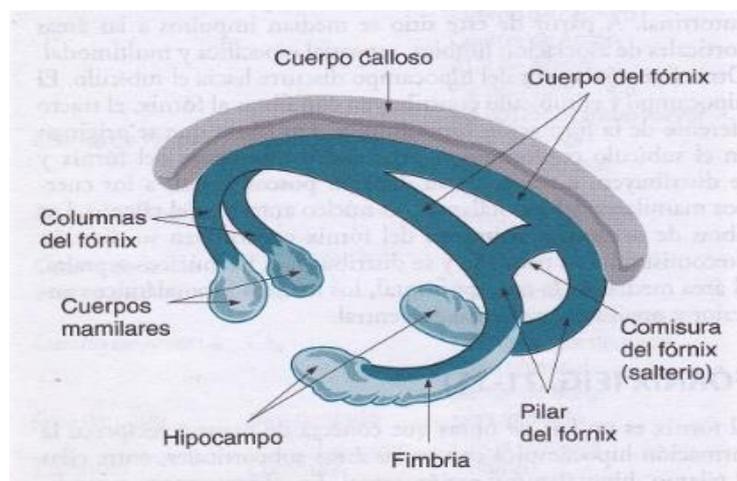


Figura 1.6 Esquema de las partes del fórnix (Afifi y Bergman, 2006)

## *Corteza Frontal*

Toda emoción conlleva un *control cognitivo* que confiere esta capacidad que nos caracteriza a los mamíferos para hacer de las emociones funciones de grado superior, es decir, aquellas cuyo control está ligado a estrategias que promueven la inhibición o motivación de estos procesos emocionales, y que nos distingue de otras especies (Green & Malhi, 2006).

Un aspecto importante de la corteza frontal radica en sus funciones, superiores gracias a su desarrollo en la escala evolutiva. A escala filogenética, debido a que forma parte del prosencéfalo (telencéfalo y diencéfalo) es la última área en desarrollarse del encéfalo. Cuando se habla de la corteza prefrontal, estamos hablando de la capacidad, como mamíferos, de planificación, y del aprendizaje sobre el entorno (LeDoux, 2012; Arnsnten, 2009). Entonces, los lóbulos frontales son la sede de las funciones ejecutivas, comandan el planeamiento y la toma de decisiones acerca de nuestras expresiones emociones y sentimientos subjetivos (Gluck, 2009).

La lóbulos frontales ocupan 1/3 parte o el 30% de la corteza cerebral anterior en el humano. Esta estructura se caracteriza por poseer inervaciones dopaminérgicas y serotoninérgicas, así como aferencias talámicas (Davidson, Jackson & Kalin 2000; Pérez de la Mora et al., 2003).

Dentro de la corteza frontal, se encuentran diversas regiones que la comprenden: La corteza prefrontal ocupa la porción más grande los lóbulos frontales, está ubicada anterior a la corteza motora y premotora (Sánchez-Navarro, 2004). Asimismo, dicha corteza prefrontal se divide en una porción dorsolateral, otra porción medial (paralímbica) y una porción orbital. En este caso, debido a su relación en la expresión de las emociones, nos enfocaremos en la corteza orbitofrontal, áreas 11, 12 y 47 de Brodmann (Figura 1.7) (Tirapu Ustárrroz, 2005).

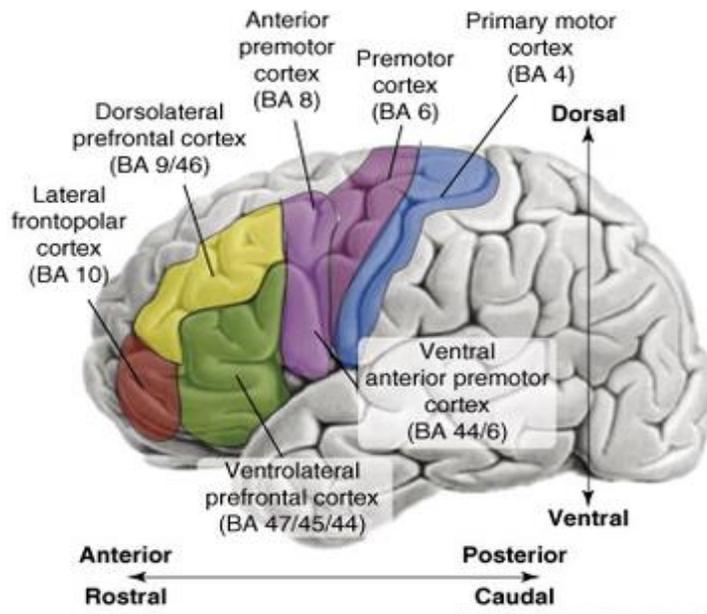


Figura 1.7 Corteza Frontal. Esquema de las sub-divisiones anatómicas de los lóbulos frontales. Límites y áreas de Brodmann (BA). Las flechas indican la dirección anatómica: anterior/rostral (el frente), posterior/caudal (atrás) y dorsal (arriba), ventral (abajo).

En cuanto a la región orbitofrontal, está localizada en la base de los lóbulos frontales anteriores, encima de las cavidades que forman las órbitas oculares, es polimodal, ya que recibe aferencias de todas las áreas sensoriales, así como de la amígdala, la corteza entorrinal y la circunvolución del cíngulo. Su función consiste en enviar proyecciones a la corteza temporal, a la corteza entorrinal, a la circunvolución del cíngulo, al hipotálamo lateral, a la amígdala, al área tegmental ventral, a la cabeza del núcleo caudado y a la corteza motora. Actúa como intermediaria en los mecanismos cerebrales involucrados en las respuestas emocionales automáticas aprendidas o innatas; esta se encarga de guiar y controlar las reacciones emocionales entrantes (Barbas, 2000; Sánchez-Navarro, 2004).

Los hallazgos sobre el papel de la corteza orbitofrontal en el control de la conducta emocional fue ilustrado por los estudios de Damasio (1994), quien realizó una descripción de tales cambios en la personalidad con el caso de Phineas Gage (1848), un ferrocarrilero de 25 años quien sufrió un accidente con una barra larga de metal que se utilizaba para empacar arena encima de una carga explosiva mientras se excavaban piedras para la construcción de las líneas del ferrocarril. En este instante la carga explotó inesperadamente y lanzó la barra de tres pies de largo hacia la cabeza de Gage, entró por el lado

izquierdo del pómulo y salió de la línea media del cráneo anterior al bregma, lo que resultó en una lesión de la parte de la corteza prefrontal. Conductualmente, antes del accidente Phineas era un hombre amable, pasivo. Sin embargo, después del accidente mostró emociones negativas que le llevaron a un cambio en su calidad de vida, pues se mostraba lo contrario al hombre alguna vez fue, era hostil y agresivo.

Dicho suceso desafortunado dio pauta para el estudio de las funciones de la corteza frontal, y se encontró que la corteza prefrontal guarda relación con las respuestas emocionales, por ejemplo, control de la impulsividad, capacidad de voluntad y motivación, regulación emocional, toma de decisiones emocionales. Dicha corteza se activa cuando la persona es propensa al riesgo e impulsividad:

*“La corteza orbitofrontal recibe aferencias directas desde el tálamo dorso-medial, la corteza temporal, el área tegmental ventral, el sistema olfatorio y la amígdala. Sus aferencias se dirigen a varias regiones cerebrales, entre ellas la corteza cingulada, la formación hipocámpal, la corteza temporal, el hipotálamo lateral, y la amígdala. Por último, está comunicada con otras regiones de la corteza frontal. Por tanto sus aferencias le proporcionan información acerca de lo que ocurre en el entorno y de los planes que llevan a cabo el resto de los lóbulos frontales, y sus eferencias le permiten influir en diversas conductas y respuestas fisiológicas, incluyendo las respuestas emocionales organizadas por la amígdala (Carlson, 2009).*

Además del interés por estudiar qué regiones cerebrales participan en la regulación de las emociones, también se plantearon diferentes teorías que explican de qué manera surgen las respuestas emocionales, mismas que se describen a continuación.

### *Teoría de las emociones de James-Lange*

William James y Carl Lange (1884) ofrecieron una teoría que explicó que las emociones estaban asociadas a reacciones corporales (Figura 1.8).

Consideraban que el organismo responde con actos reflejos ante ciertos estímulos emocionales, tales reacciones están confinadas al esqueleto y las vísceras. Una vez que advertimos estas reacciones, experimentamos la emoción (Gluck, 2009)

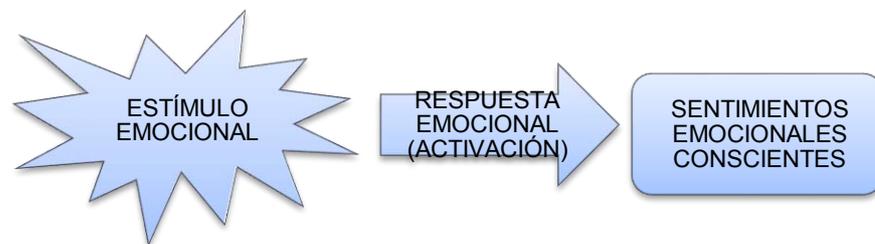


Figura 1.8 *Teoría James-Lange: Los sentimientos conscientes de emoción dependen de lo que dice el organismo. Las respuestas biológicas (estados corporales) vienen primero y después los sentimientos conscientes (Gluck, 2009)*

### *Teoría de James Papez*

Papez (1937/1938) propuso un circuito anatómico al que describió como un circuito cerrado de conexiones que inician y terminan en el hipocampo, cuya función junto con otras estructuras que conectan a este circuito consistía en el control de la reacción emocional. Al sistema límbico le añadió circuitos neuronales de otras estructuras, mismas que se encuentran interconectadas a este sistema como lo son: los núcleos y tractos que rodean al tálamo, la amígdala, los cuerpos mamilares, el hipotálamo, el fornix, el cortex cingulado, el septum, el bulbo olfatorio y el hipocampo (Dalglish, 2004; Pinel, 2007; Deak, 2011).

Papez argumentó que llegan mensajes sensoriales en forma de un estímulo emocional que llegan al tálamo, donde después dirigidos a la corteza, traducido como un flujo de pensamiento, y al hipotálamo como flujo de sensaciones. Hay una serie de conexiones desde el hipotálamo al tálamo anterior, al cortex cingulado y al hipocampo en donde se integran las respuestas corporales. La salida del cortex cingulado al hipocampo y luego al

hipotálamo permite un control cortical de rebote (top-down) de las respuestas emocionales (LeDoux, 2011).

Concluyendo, la novedad de esta teoría fue proponer al sistema límbico como el que controla a las emociones. Sin embargo, Papez enfocó únicamente la descripción del circuito hipocampal, el giro cingulado, el tálamo e hipotálamo y sus conexiones hacia otras estructuras involucradas más en procesos que se desencadenan de respuestas viscerales y somáticas (Catani, 2013; Rolls, 2014).

### *La teoría de MacLean*

Esta teoría propuesta, por Paul MacLean (1959), como un modelo unitario anatómico que incluyó ciertas regiones que se consideró como características de formar un sistema emocional. Nombró al sistema límbico el cerebro *paleomamífero* (Figura 1.9) explicando que ha emergido a lo largo de la evolución de los primeros mamíferos, y a razón de que conecta con las áreas corticales mediales consideradas por su anatomía parte del cerebro reptiliano como lo son los ganglios basales y el tallo cerebral (cerebro primitivo), además de conectar con los núcleos subcorticales: la amígdala y el septum (LeDoux, 2012; Catani, 2013; Rolls, 2014).

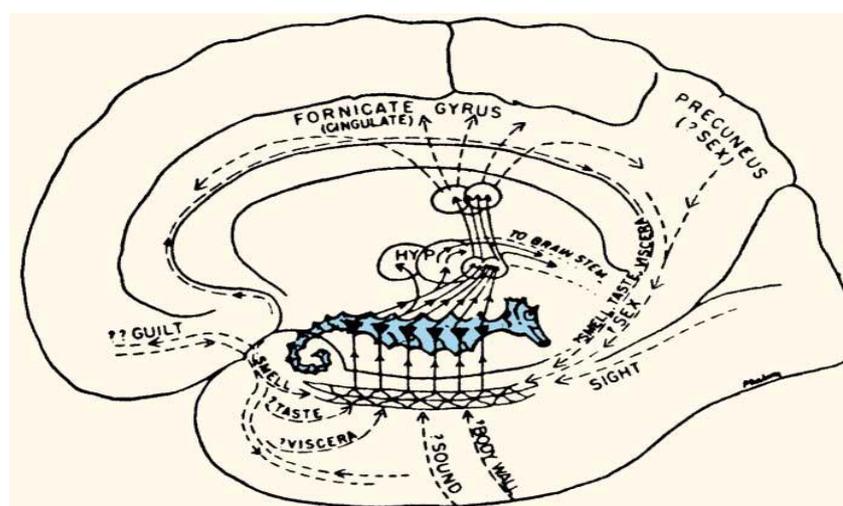


Figura 1.9 El hipocampo (en forma de caballo de mar), recibe las entradas sensoriales de información del medio externo así como de la información interna o corporal como las vísceras y cavidades; y la experiencia emocional es una función que integra este fluido de información interna y externa (Tomado de Dalgleish, 2004).

### Teoría moderna de la emoción de Schachter

Esta teoría hecha por Schachter (1962), afirma que las emociones dependen de la interacción entre las respuestas fisiológicas, los sentimientos conscientes o aquellos asociados con las experiencias subjetivas y la valoración cognitiva del contexto (Figura 1.10). Lo que lleva a una nueva perspectiva: Durante una situación de peligro las respuestas autonómicas de la rama simpática se activan, cuando la persona valora que la situación es amenazante, la consciencia cognitiva ayudará a la valoración de emociones positivas y negativas (Gluck, 2009)

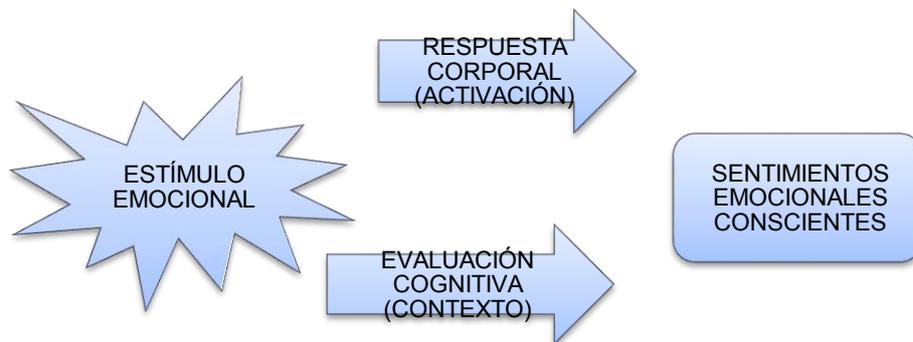


Figura 1.10 Teoría moderna de Schachter. *Durante una situación de peligro las respuestas autonómicas de la rama simpática se activan cuando la persona valora que la situación es amenazante (Gluck, 2009)*

## CAPITULO 2

### PSICOBIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD

Etimológicamente la palabra ansiedad deriva del vocablo latino *anxietas*, que significa estado de agitación, inquietud o zozobra de ánimo, y está ligada a aspectos de tipo psíquico. Consiste en la percepción de peligro o sentimiento de terror. Se le considera un estado del organismo como respuesta ante una amenaza del ambiente, aunque esta amenaza no necesariamente está presente, sino que puede ser un estímulo desconocido por lo cual se da una respuesta anticipada (Heinze, 2003; LeDoux, 2010).

De acuerdo con Brailowsky (2002), define a la ansiedad como:

*“Un desasosiego que incluye agitación, zozobra, estrés, molestia, cuyo origen es indefinido, es decir, carece de una fuente u origen externo. En el caso de existir un origen real, se habla de miedo; cuando es desproporcionado o exagerado se le denomina fobia”.*

Muchos autores concuerdan en que la ansiedad es un mecanismo evolutivo, una respuesta adaptativa en donde se desata una reacción que nos prepara para evitar o contender ante el peligro. Esta emoción conlleva respuestas autonómicas y alteraciones neuroquímicas que alteran el funcionamiento de áreas cerebrales. Para esto, contamos con un sistema que nos alerta cuando estamos bajo condiciones que nos representan un daño. Los antecedentes para explicar las reacciones fisiológicas durante la ansiedad fueron introducidos por Cannon, quien describió la respuesta de pelea o huida que se da ante factores estresantes (Contreras, 2003; Carlson, 2009).

*“... 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 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” (Pérez de la Mora et al., 2003)*

Hay diversas teorías que explican al miedo como una emoción básica en el humano y en otros animales, sin embargo, otros difieren discutiendo una distinción entre el miedo y un sistema de pánico o de “circuitos de supervivencia” que están más relacionados a una conducta adaptativa, a la recompensa y/o al castigo. Dentro de estas teorías la mayoría han apoyado la noción de que existen distintos tipos de miedo distinguiéndolo de la ansiedad (Adolphs, 2013), a diferencia de otros autores que señalan al miedo como un parte de la ansiedad, o que han relacionado a la ansiedad y al estrés debido al argumento de que el estrés consiste en un factor que se da durante la ansiedad y es una reacción fisiológica causada ante una situación de amenaza (Carlson, 2009; Pérez de la Mora et al., 2003).

El miedo es un componente de tipo adaptativo, consiste en una respuesta a un estímulo potencialmente amenazante, cuyos mecanismos cerebrales son similares entre especies. LeDoux (2000) explica:

*“el sistema de miedo responderá similarmente en una persona o en un roedor, usando un conjunto limitado de estrategias de respuesta de defensa.”*

Biológicamente, este sistema de miedo puede ser visto como circuitos de procesamiento que detectan y responden al peligro, en lugar de un mecanismo por el cual los estados subjetivos son experimentados (LeDoux, 2000).

Por otra parte, existen distintos tipos de afrontamiento ante la ansiedad que han sido estudiados tanto en humanos como en animales (Pérez de la Mora, 2003). El tipo de afrontamiento ante la ansiedad consiste en ese proceso en el que una persona se encuentra experimentando alguna situación de alerta o huida y que al realizarlo conlleva a una solución exitosa o de fracaso (Olson y Mc Cubbin, 1989). Hay varios modelos cognitivos para explicar los tipos de afrontamiento, uno de ellos es el modelo de tipo cognitivo (Lazarus y

Folkman, 1986) el cual señala que el sujeto percibe y afronta la amenaza, sin embargo, se da cuenta que sus recursos no son suficientes para aminorar dicha situación, esperando que a mayor habilidad y valoración cognitiva para enfrentar situaciones estresantes, las respuestas de ansiedad disminuirán. Hay que tener en cuenta que dichos autores toman a la ansiedad, más que como una respuesta que sirve para defender a nuestro organismo del medio externo, como una respuesta emocional desagradable en la que hay que tomar recursos personales para enfrentar la situación estresante (Paris, 2009).

### ***Relación Entre Ansiedad, Miedo y Estrés***

Uno de los temas a discusión es si estos tres factores emocionales están relacionados o son componentes separados. Así, mediante distintas revisiones de la literatura, se ha concluido estos tres son factores causales (Contreras, 2003; Pérez de la Mora et al., 2003).

*“Por otro lado, es difícil separar 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 a la ansiedad, y aunque podrían intentar establecer algunas diferencias entre ellos, es posible que tales entidades sean sólo variantes de un sistema único de alerta.” (Pérez de la Mora et al., 2003)*

Primero, hay que destacar las diferencias entre estas tres emociones. Hay quienes las describen de la siguiente forma: en la ansiedad hay una respuesta de aprehensión ante una posible amenaza futura, la asocian con la preparación de un evento negativo próximo, donde el estímulo que la provoca no necesariamente está presente; a diferencia del miedo en donde el estímulo es perceptible y consiste en una respuesta de alarma a un peligro inminente o que está presente, el estímulo es real; mientras que el estrés consiste en los síntomas físicos que se desencadenan durante la situación al peligro (Pérez de la Mora et al., 2003; Craske, 2009).

*“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 en contra de su integridad física o mental” (Pérez de la Mora et al., 2003).*

### ***La ansiedad como una respuesta emocional normal***

Cuando la ansiedad es normal se reproduce como una conducta defensiva y adaptativa donde el sujeto que experimenta aprehensión requiere de la habilidad para percibir y responder ante una amenaza. Sirve para prepararnos ante una situación de estrés o riesgo, nuestro organismo nos alerta y prepara a contender contra una situación de peligro que atente contra nuestra integridad física. De manera que hay un incremento de los reflejos y de las manifestaciones autonómicas como: palpitaciones, elevación de presión arterial, palidez, aumento de la frecuencia cardiaca y respiratoria, sudoración, cese de salivación, incremento o disminución de la motilidad intestinal, mientras nos estamos enfrentando ante la amenaza (Pérez de la Mora et al., 2003).

La ansiedad no siempre tiene connotaciones negativas, es decir, tener la sensación de que algo nos va a suceder es parte de la especialización que nuestro sistema nervioso es capaz de hacer a través de dos formas: protegiéndonos y preparándonos para un estímulo aversivo. Sin embargo, también es patológica cuando se experimentan un miedo y terror intensos:

*“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.”*  
(Pérez de la Mora et al, 2003)

### ***La ansiedad como desorden patológico***

Cuando se tienen respuestas donde la reacción no va de acuerdo al estímulo que lo provocó, se dice que estas reacciones están fuera de proporción, causando una aprehensión tal que invalidan socialmente a la persona y llega a sufrir de patologías en torno a la ansiedad (Pérez de la Mora et al., 2003).

Estas respuestas pueden provocar episodios relacionados a la psicopatología como lo son las fobias, ansiedad generalizada, ataques de pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo y el estrés postraumático, entre otros trastornos (Heinze, 2003; Pérez de la Mora et al., 2003).

Por lo tanto, tenemos que cuando la ansiedad se torna patológica las repuestas suelen presentarse de forma exagerada respecto a la magnitud del riesgo, de manera periódica y lo más importante es que regularmente surgen sin un riesgo aparente, transformando la conducta a un cuadro clínico donde se presenta un estado de angustia inexplicable (Pérez de la Mora et al., 2003).

Con base en lo anterior, diferentes autores que han separado a la ansiedad en dos dimensiones conocidas como la *ansiedad rasgo* y la *ansiedad estado*. La ansiedad estado consiste en aquellos factores que resultan estresores y como consecuencia traen respuestas negativas en la persona, así que, son respuestas normales que cualquier persona tendría ante una situación amenazante, por lo tanto, no se considera de carácter patológico, ya que es una respuesta instintiva y transitoria. Por su parte, la ansiedad rasgo se refiere a rasgos de la personalidad donde las personas son más vulnerables a responder en proporciones excesivas ante estresores (Indovina, 2011).

## TRASTORNOS DE LA ANSIEDAD

La ansiedad puede desencadenar riesgos perjudiciales para la salud física y emocional del sujeto, pues ésta no sólo trata de un estado natural por el cual nos defendemos, sino, de un estado que si no se tienen las respuestas adecuadas, puede existir el riesgo de desarrollar un trastorno.

La ansiedad se considera un notable problema de salud en la población. La mayoría de los trastornos de ansiedad ocurren con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (2:1). Teniendo que el 28.6% de la población ha presentado algunos de los trastornos alguna vez en su vida. El 13.9% ha reportado síntomas en los últimos 12 meses, y el 5.8% en el último mes. El 14.3% han reportado haber tenido trastornos de ansiedad alguna vez en su vida; el 9.2% ha presentado los síntomas debido al consumo de sustancias; y el 9.1% en relación con algún trastorno afectivo (Medina-Mora, 2003).

A nivel global, las mujeres tienen una prevalencia más elevada para cualquier trastorno en los últimos 12 meses (14% y 12.9%). Mientras que los hombres han presentado algún tipo de trastorno de ansiedad alguna vez en la vida (30.4% y 27.1%). El tipo más común son las fobias; pero el trastorno más común en la mujeres son las fobias específicas y sociales, seguidas de una depresión mayor. Mientras que en los hombres va acompañado de una dependencia al alcohol, trastornos de conducta y abuso de alcohol sin dependencia. En los niños, se presenta por medio de la ansiedad de separación, y el trastorno de atención; además de una fobia específica seguida por el trastorno oposicionista (ENEP, 2003-2010).

Los trastornos de ansiedad se diferenciarán de molestias conductuales transitorias relacionadas al miedo y la ansiedad, por ser una expresión excesiva y persistente por un periodo de 6 meses o más. Hay que tomar en cuenta el contexto cultural, ya que muchos de estos trastornos pueden presentarse en situaciones que las personas temen, evitan, o tienen respuestas fuera de proporción como en la ansiedad específicamente. Si dichos signos no son tratados, tienden a persistir (DSM-V, 2013).

Durante la intervención terapéutica de la ansiedad, se ha estudiado el abordaje clínico como una herramienta necesaria durante el tratamiento, además de la exclusión de síntomas secundarios a la patología presente, es decir, cerciorarse de que la sintomatología ansiosa pueda explicarse por la presencia o comorbilidad entre otras patologías médicas o por uso de sustancias o fármacos (Hienze y Camacho, 2010).

Asimismo, para detectar un alto riesgo de presentar la ansiedad, la persona padecería ciertas conductas que deben evaluarse, como insomnio o fatiga crónicos, tendencia a reaccionar con inhibición ante situaciones novedosas como la timidez o la evitación, además de evaluar los antecedentes heredofamiliares o la posibilidad de algún trastorno psicopatológico, así como haber padecido de intranquilidad y preocupaciones constantes durante la infancia o la adolescencia; haber vivido bajo estresores de tipo laboral, económico, social o eventos traumáticos o de abuso sexual, marital, familiar, físico, verbal, etc., además de evaluar la posibilidad de algún trastorno psiquiátrico como depresión o algún tipo de adicción (Hienze y Camacho, 2010).

Cuando se interviene a una persona con ansiedad por lo regular se le da un tratamiento farmacológico en conjunto con psicoterapia. Existen otro tipo de intervenciones como la llamada: psicoeducación en donde realiza la historia natural de la enfermedad, se le muestra o ensaña a la persona los aspectos básicos sobre la neurobiología de la ansiedad así como el por qué de los psicofármacos y la psicoterapia, de esta misma forma se fomenta una cultura del cuidado y se adhiere a un plan terapéutico, sin embargo, cuando el trastorno ya es severo, se determina un tratamiento intrahospitalario (Hienze y Camacho, 2010).

En la rehabilitación del paciente se elabora una red de apoyo que incluya a la familia y personas interesadas en el paciente, además se detectan síntomas que sugieran una autolesión y se incita al paciente a que se favorezca

mediante apoyos como actividades profesionales y cotidianas (Hienze y Camacho, 2010)

El tratamiento psicoterapéutico es igual de efectivo que la farmacoterapia y siempre se conjunta con esta última. Este tratamiento en conjunto demuestra en las personas una mejoría a largo plazo. En casos severos, el tratamiento siempre se llevará en un ámbito hospitalario (Hienze y Camacho, 2010).

Los fármacos más comunes son las benzodiazepinas cuya eficacia sirve para tratar síntomas muy intensos, pero su uso se recomienda por periodos breves de tiempo, pues su uso crónico genera alteraciones en la concentración y memoria además de contar con un gran potencial adictivo (Hienze y Camacho, 2010).

Para la intervención de la ansiedad, como trastorno psiquiátrico, suelen evaluarse o detectarse una serie de síntomas relacionados con las repercusiones de tipo individual, familiar y social, siempre y cuando representen un problema como disminución de la productividad. De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-V), se han incluido nuevos trastornos de ansiedad. Entre los que conocemos están las fobias, angustias o ataques de pánico, el trastorno obsesivo compulsivo, de ansiedad generalizada, el de estrés postraumático, o como consecuencia de la toma de alguna sustancia o por otras enfermedades. Mientras tanto, han sido incluidas otras sintomatologías a la categoría de ansiedad (Tabla 2) por separación, mutismo selectivo, trastorno dismórfico corporal. En el caso del estrés postraumático, ahora se incluyen factores de estrés debido al apego reactivo; por una relación social desinhibida; por adaptación; también se incluirán a niños menores de 6 años que presentan ansiedad o estrés por algún evento traumático.

Tabla 2. CRITERIOS PARA LA ANSIEDAD (DSM-V)
La persona comienza a sentir malestar o miedo intensos acompañados de síntomas somáticos de forma brusca (paroxismo). Tienen sensación de peligro con miedo a morir, a “volverse loco”, con necesidad de escapar; perciben la realidad como irreal, distorsionada o distante (desrealización), la persona se ve como un observador externo (despersonalización). Aparece de forma aislada y temporal, habitualmente por 10 min. <<ataques de pánico o angustia>>
La persona siente necesidad de escapar de lugares que no le son seguros, evitan el encararse y encontrarse con la gente, estar en público como en el transporte debido al estrés que les provoca. <<agorafobia>>
Mínimo durante 1 mes, la persona presenta preocupaciones excesivas y persistentes; se siente desmotivada o infeliz por las dificultades que percibe de su vida diaria. Presentan ansiedad sin estar relacionada a un evento determinado, o bien, anticipación a algún desenlace desagradable resultado de síntomas físicos (i.e., la creencia de que un dolor de cabeza indica la presencia de tumor cerebral).
Presentan un miedo irracional a la presencia de un objeto o situación específicos, provocando crisis situacionales. <<fobia específica>>
Presentan miedo a situaciones sociales o actuaciones en público por temor a que resulten vergonzosas <<fobia social>>
Tiene conductas recurrentes y repetitivas bajo ciertas reglas (compulsión) que aunque provoquen una pérdida de tiempo significativa las realizan. Sus pensamientos son penetrantes, excesivos, que reconocen como inapropiados, que “no los dejan en paz” causando un malestar significativo. Asimismo, puede presentar signos como arrancarse el pelo (Tricotilomanía) o rascarse la piel excesivamente (excoriación) <<trastorno obsesivo-compulsivo>>
Presentan ansiedad si la persona se expone a estímulo externo e interno que simbolizan o recuerdan el evento traumático, cuando ocurrió tal acontecimiento estresante, dichos eventos representan una amenaza y malestar a la integridad física y psicológica de la persona <<Trastorno por estrés postraumático>>
La persona presenta síntomas disociativos, tienen una sensación subjetiva de embotamiento, desapego o ausencia de reactividad emocional, el reconocimiento de su entorno se reduce, hay despersonalización porque se siente “fuera de sí” como si se estuviera viendo desde fuera, y una incapacidad para recordar un aspecto importante del trauma. <<trastorno por estrés agudo>>
Tienen una expectación excesiva acompañada de fatiga, inquietud, dificultad para concentrarse, muestran irritabilidad, tensión muscular y trastornos del sueño. Les es difícil controlar dichos malestares y no siempre reconocen que tales preocupaciones sean a niveles desproporcionados. <<trastorno de ansiedad generalizada>>
La persona puede que esté experimentando los síntomas anteriores, debido al efecto secundario o presencia de alguna enfermedad de tipo médica o inducida por sustancias: drogas, fármacos o tóxicos, en cuyo caso la regularidad con la que aparecen es en distintos contextos como la intoxicación o por síndrome de abstinencia.

## NEUROANATOMÍA DE LA ANSIEDAD

La respuesta emocional de ansiedad requiere de centros anatómicos dentro del sistema nervioso central que participen en su integración. Surge cuando el individuo interpreta una situación como potencialmente dañina o peligrosa. Ya que el miedo motivará una defensa, la información o el estímulo del ambiente es recogido por los órganos de los sentidos, distribuyendo la información hacia regiones como el tálamo donde habrá un procesamiento. Ya que hubo una codificación, la información del ambiente se envía hacia otras estructuras que derivarán en la conducta ansiogénica, es decir, aquellas respuestas relacionadas a la ansiólisis cuyos síntomas son elevados, a diferencia de las respuestas ansiolíticas donde los síntomas de la ansiedad disminuyen.

Para la expresión del miedo, el sistema límbico estará involucrado en su integración. Éste implica estructuras cuyas inervaciones desde la amígdala se encuentran distribuidas por el sistema nervioso central (Figura 2.1):

- *Tálamo*: Contiene dos protuberancias o cuerpos geniculados. Sirve como centro de relevo de la información sensorial que proviene del ambiente. Así, cuando anticipamos o prevenimos una amenaza, sentimos miedo. Esta información irá dirigida hacia los órganos sensoriales de la corteza cerebral, a excepción del olfato.
- *Hipocampo*: Recibe información del estímulo aversivo mediante las estructuras telencefálicas. Funcionalmente, junto con el núcleo lateral de la amígdala componen la memoria emocional del miedo
- *Amígdala*: Está relacionada con respuestas defensivas emitidas durante el enfrentamiento. Sus núcleos conforman una estación de entrada y salida para las señales de alarma.

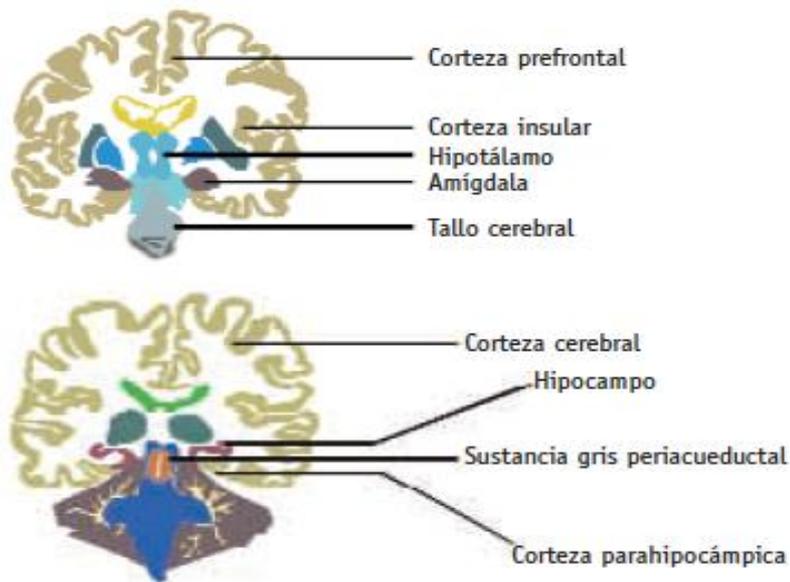


Figura 2.1 Estructuras involucradas en la ansiedad. *“No existe una región única encargada de la integración de la ansiedad. Nótese su amplia distribución dentro del sistema nervioso central”.* (tomado de Pérez de la Mora, 2003)

### Área Septal

En un corte axial del cerebro, los núcleos septales y el septum pellucidum se ubican entre el cuerpo calloso y el fornix. Tiene dos divisiones: septum pellucidum que separa a los ventrículos lateral por una glía; y el septum verum.

Tiene conexiones recíprocas con las áreas (Figura 2.2) con el hipocampo, la amígdala, el mesencéfalo, el núcleo habenular, el giro del cíngulo y el tálamo (Afifi y Bergman, 2006).

El septo lateral está localizado en la parte medial de los hemisferios cerebrales. Se le ha relacionado con el enterramiento defensivo que experimentan el animal ante un objeto que le causa miedo (Pérez de la Mora et al., 2003).

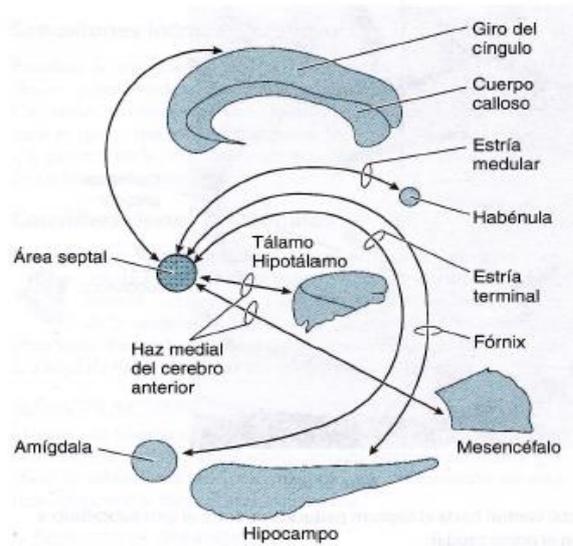


Figura 2.2 Conexiones aferentes y eferentes del área septal (Afifi y Bergman, 2006)

### *Sistema septo-hipocampal*

Se refiere al circuito neural hecho por las conexiones recíprocas entre las dos regiones límbicas: el áreas septal y el hipocampo. Esta relación hipocámpica-septal está organizada de acuerdo a su topografía, y proyecta hacia las regiones del cuerno de Amón (CA<sub>1</sub> CA<sub>3</sub> Y CA<sub>4</sub>) del hipocampo y siguen el tracto del prosencéfalo medial (Afifi y Bergman, 2006).

La importancia funcional del área septal estriba en una interacción entre estructuras límbicas y diencefálicas que contribuyen en la conducta emocional, donde hay estudios con roedores que demuestran que una lesión en ésta zona generan reacciones de furia e hiperemocionalidad (Afifi y Bergman, 2006)

Con base en las revisiones de Gray (1987), indicó las regiones del sistema septo-hipocampal participan en el modelo: *sistema de inhibición conductual*, aunque dicho sistema no incluye a otras estructuras anatómicamente importantes como la amígdala y la sustancia gris periacueductal (P. de la Mora et al. 2003). Se propone que este sistema sirve como un mediador para resolver el conflicto que se presenta en conductas de pelea, huida y de *freezing* (congelamiento) (Levita, 2014):

*“dicho sistema tendría como objetivo 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.”*  
(P. de la Mora, 2003).

De acuerdo a este modelo, cuando el sujeto es más propenso a la ansiedad muestra una mayor reactividad ante señales de amenaza, castigo, que indiquen falta de recompensa, o que provoquen miedo innato. El individuo ansioso presentaría el *sistema de inhibición conductual* propiciando que sea capaz de dominar las conductas de evitación en respuestas a castigos o amenazas (Levita, 2014).

Dicho modelo inhibiría la conducta que se exhibe en el momento y su función sería aumentar la atención a los estímulos del ambiente para mejorar la capacidad de responder a tales estímulos estando mejor preparados para responder, puesto que ya hubo una experiencia previa, lo que daría lugar a la sensación de ansiedad, es decir, la sensibilidad del sistema para responder a las situaciones potencialmente dañinas (Pérez de la Mora, 2003).

El sistema septo-hipocampal recibe la información acerca de la situación en la que se encuentra el organismo, por vía de la circunvolución parahipocámpica, igualmente, recibiría información de las experiencias previas a través de una porción de la corteza temporal. Esta información sería analizada dentro del hipocampo y se transmitiría por distintas vías a las regiones encargadas de instrumentar la inhibición conductual. Mientras esto sucede, según Gray, actuarían dos sistemas de neurotransmisión: el noradrenérgico y el serotoninérgico en el locus coeruleus y el núcleo del rafe dorsal, regulando la sensibilidad del sistema septo-hipocampal, trayendo como consecuencia la inhibición conductual generada ante un estímulo ansiogénico (Pérez de la Mora, 2003).

## *La participación de la amígdala en la ansiedad*

La amígdala ha sido una estructura importante debido a su asiduo estudio en la conducta del miedo y la ansiedad. Hay investigadores en la materia que, debido al conjunto de núcleos que posee la amígdala, clasifican a los núcleos amigdalinos en tres grupos: el grupo basolateral (BLA) del cual se incluye al núcleo lateral, al núcleo basal y al núcleo basal accesorio. El segundo grupo de núcleos comprenden a los núcleos corticales y a los núcleos de tracto olfatorio lateral. Y el tercer grupo es llamado el centromedial compuesto de los núcleos medial y central (CeA) de la amígdala (Marek, 2013).

Debido a estudios recientes respecto a la citoarquitectura y a criterios histoquímicos, se ha observado en la amígdala que sus núcleos medial y central junto con las islas paracapsulares intercaladas están relacionados al cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen); mientras que los núcleos lateral, basal y el complejo basolateral están relacionados a la corteza cerebral (Pérez de la Mora, 2010).

El complejo basolateral amigdalino (BLA) y el núcleo central (CeA) son las principales estaciones de entrada y salida de la amígdala. El núcleo lateral de la amígdala es considerado un sitio primario, donde ocurren las asociaciones entre los estímulo condicionado e incondicionado, formando lo que llaman una *memoria del miedo*, junto con el complejo basolateral reciben la información que viene del sistema septo-hipocampal (Gray, 1987), procesan e integran la información en una respuesta que forma y expresa una memoria emocional (Figura 2.3) (Pérez de la Mora, 2003).

La información será transportada hacia el núcleo central medial amigdalino a través de una transmisión de neuronas GABAérgicas o glutamatérgicas. Estas neuronas de salida se activan o desinhiben, y así, se implementa una respuesta ansiogénica apropiada. Igualmente, el complejo basolateral de la amígdala posee dos tipos de neuronas, en su mayoría glutamatérgicas e interneuronas GABAérgicas que también se encargan de traer la información sensorial a la amígdala. En este último núcleo se ha estudiado que la

información de un estímulo condicionado e incondicionado llega por medio de entradas de neuronas glutamatérgicas desde ambas regiones cortical y subcortical (McDonald, 2001; P. de la Mora, 2012; Marek et al., 2013)

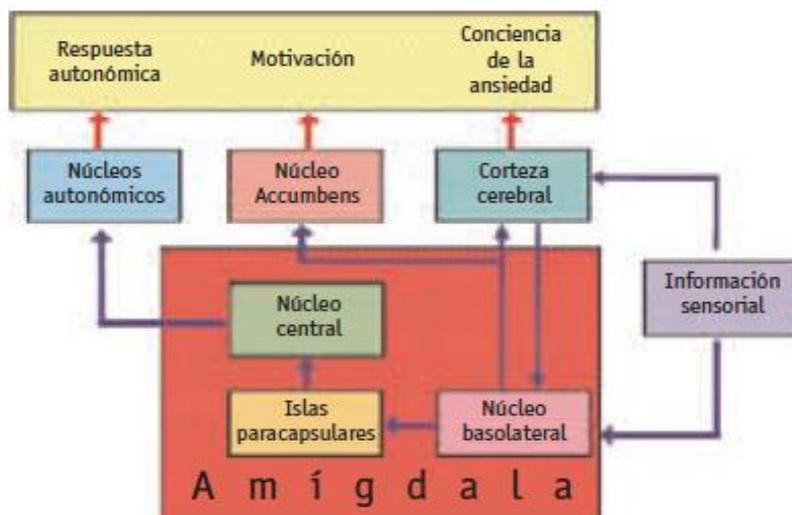


Figura 2.3 La amígdala en la ansiedad. *La información sensorial es recibida por el núcleo basolateral y es procesada de tal manera que además de formarse una memoria emocional, se implementa en el núcleo central una respuesta autonómica que prepara al organismo a contender con situaciones potencialmente dañinas. El núcleo basolateral envía información a la corteza cerebral, lo que se traduce en hacer consciente la sensación de ansiedad (Pérez de la Mora, 2003).*

La información del ambiente emocionalmente relevante alcanza por vía de las aferencias talámicas y corticales (como el hipocampo) al complejo basolateral (Figura 2.4) donde es procesado y retransmitido al núcleo central, el cual recibe proyecciones hipotalámicas y del tronco encefálico, que conductualmente se ejercen la expresión de miedo condicionado correspondientes (Figura 2.5) (Davis, 2001; Pérez de la Mora, 2010). Una lesión en ésta región interrumpiría la conducta de “freezing” o congelamiento en el roedor, junto con las reacciones autonómicas que se observan durante el miedo condicionado (Canteras, 2012).

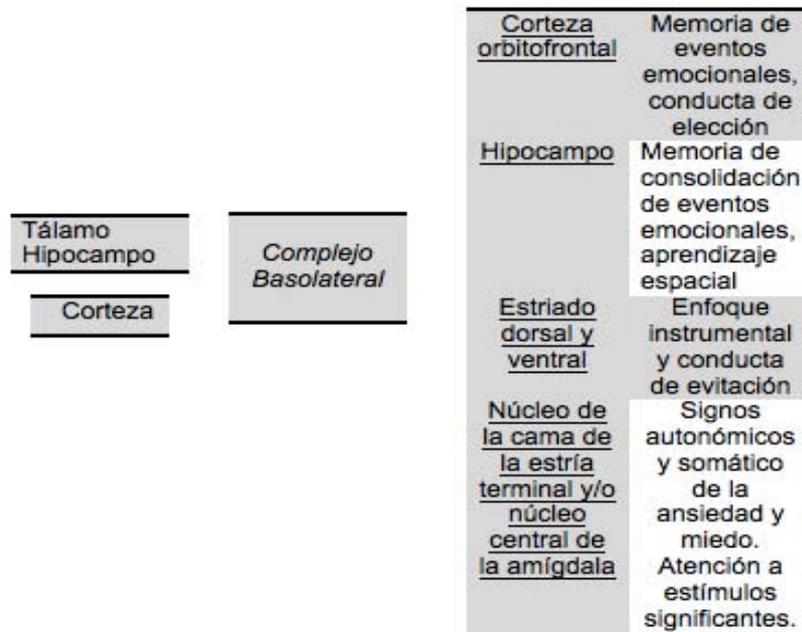


Figura 2.4. Salidas del núcleo basolateral de la amígdala y sus posibles conexiones hacia otras estructuras. *El complejo basolateral de la amígdala recibe información sensorial del tálamo, el hipocampo y de la corteza. Después activa o modula la transmisión sináptica hacia las áreas objetivo que corresponden a la señal de reforzamiento con la cual la información sensorial ha sido asociada (Davis, 2001).*

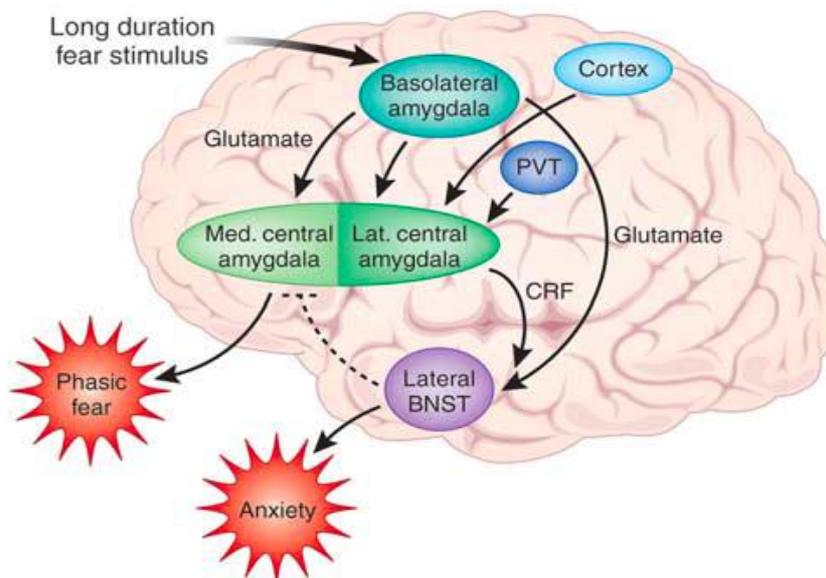


Figura 2.5 Núcleos de la amígdala que regulan a la ansiedad. *La información sensorial entra al complejo basolateral (BLA) y envía proyecciones hacia la línea media del núcleo central (CeA) y hacia la línea lateral del núcleo de la cama de la estria terminal (BNST). Aquí se muestra cómo la hormona liberadora de corticotropina (CRF) aumenta la liberación de glutamato en estos núcleos, haciendo que estos respondan o se activen ante estímulos que potencian el miedo (Davis, 2010)*

Asimismo, se ha estudiado que los núcleos mencionados con anterioridad, poseen las llamadas: *islas intercaladas paracapsulares* (IIP) que servirán como un tráfico de impulsos conectada entre los núcleos del complejo basolateral (BLA) y el núcleo central de la amígdala (CeA). Se ha encontrado que dichas islas parecen estar controladas por interfases inhibitorias formadas por las neuronas GABAérgicas y por neuronas glutamatérgicas excitatorias localizadas dentro estas islas. En resumen, están interpuestas entre estos dos núcleos, teniendo como resultado el control del tráfico de impulsos nerviosos entre la corteza prefrontal medial (mPFC) y el BLA (Füxe et al., 2003; Marowsky, 2005; Pérez de la Mora et al., 2008).

En cuanto a los núcleos de la amígdala sobre las respuestas autonómicas durante la ansiedad. La acción de las islas paracapsulares ordenan a los núcleos que se hallan en el tallo cerebral y en el hipotálamo que realicen su función, facilitando funciones adaptativas que les corresponden como la homeostasis, con la finalidad de preparar al organismo a indicios del peligro percibido. Además han considerado que a través de conexiones del núcleo basolateral con la corteza cerebral darían lugar a una evaluación sobre la posibilidad de producir una situación desagradable y producir la sensación psíquica de ansiedad que se conoce (Pérez de la Mora et al., 2008).

Como se comprende, cuando un organismo se enfrenta a un evento peligroso o doloroso, necesita reaccionar de forma rápida, requiere de movimientos que sean ágiles durante la respuesta al ataque. Pues bien, durante algún evento emocionalmente negativo se suele percibir -ya sea de manera inconsciente-, imágenes o estímulos visuales, estos provocan alguna conducta llámese cognitiva, vegetativa y motora que influyen en las respuestas emocionales (Figura 2.6). El cerebro logra estas reacciones rápidas mediante circuitos relacionados a la información visual: el sistema magnocelular y el sistema parvocelular. El sistema magnocelular está relacionado con aquella información de baja calidad debido a la falta de frecuencias espaciales altas y del color; mientras que el parvocelular es más detallado debido a que se dirige hacia la corteza visual, facilitando una exploración profunda de la estimulación (Carretié, 2010).

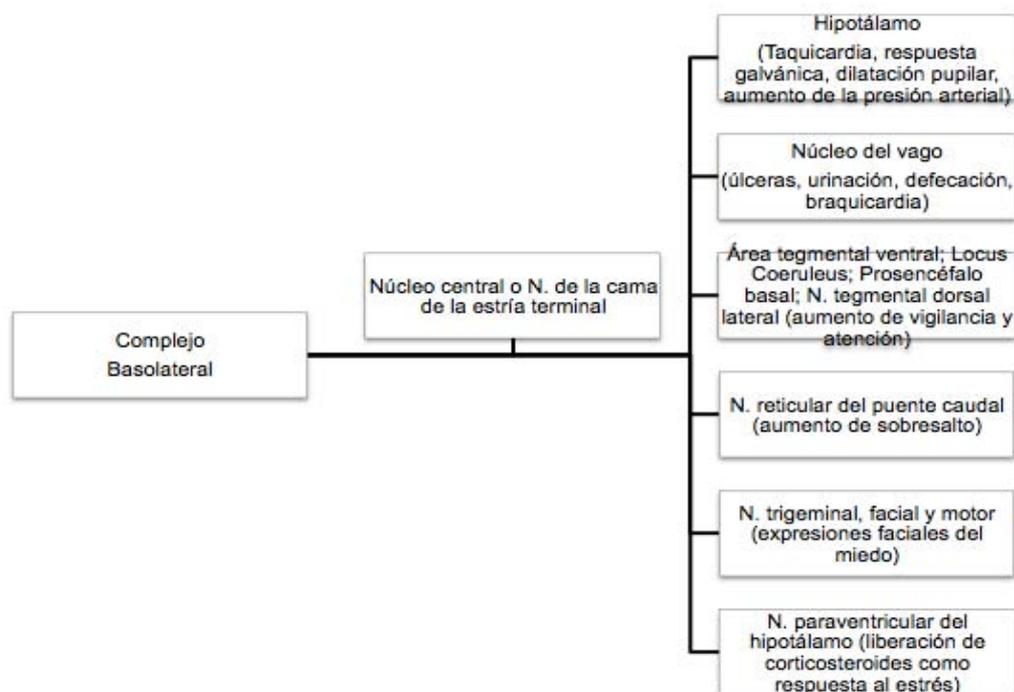


Figura 2.6 Las diferentes proyecciones del núcleo central de la amígdala. *La salidas del núcleo central o de la división lateral del núcleo de la cama de la estría terminal hacia los nervios craneales del sistema nervioso periférico que podrían estar involucradas en varios síntomas del miedo o la ansiedad (Davis y Whalen, 2001)*

La amígdala recibe información de dicho sistema magnocelular, la activación de tal estructura sucede cuando existe la urgencia de identificar el estímulo visual durante un evento desagradable. Sin embargo, la amígdala no es la única estructura considerada en tales eventos desagradables, pues se duda que tales puedan depender de una estructura filogenéticamente antigua o primitiva como lo es el circuito amigdalario (Carretié, 2010).

En conclusión, el organismo detecta estímulos estresores en el ambiente, estos serán interpretados a nivel del sistema nervioso central como información sensorial (órganos de los sentidos) por medio de receptores sensitivos (al dolor, a la presión, a la temperatura, etc.) que le mandan mensaje al cerebro sobre el estado del organismo. Asimismo, la información fluye directamente a través de vías nerviosas específicas hacia regiones especializadas de la corteza, o después de haber procesado dicha información externa por el tálamo. Una vez procesada y codificada, llega a la amígdala por medio de aferencias talámicas y corticales. Posteriormente esta

información se dirige hacia el complejo basolateral de la amígdala, mismo que reenvía dicha información al núcleo central, éste proyecta hacia centro autonómicos para desencadenar respuestas somáticas de miedo y estrés. Este tráfico de información de ambos núcleos estaría mediado por las islas intercaladas paracapsulares en la amígdala (Pérez de la Mora, 2008/2010).

En cuanto a la conectividad de la amígdala basolateral por medio de entradas sensoriales que recibe de otras estructuras se encuentran: la corteza prefrontal, los núcleos del hipotálamo y el tronco cerebral (Figura 2.7). La amígdala recibe información proveniente de conexiones aferentes de la corteza prefrontal, del bulbo olfatorio, del tallo cerebral, del hipotálamo y el tálamo que integrarán, junto con los estímulos interoceptivos, la regulación de las funciones endócrina y autónoma controladas por las eferencias amigdalinas que se propagan a través de dos tractos de salida: a) la estría terminal y b) la vía amigdalofugal ventral. Un tracto ramificará sus fibras en distintos sentidos (caudal, dorsal, anterior y ventral) hacia los núcleos septales, los núcleos anterior, preóptico y centromedial del hipotálamo, y al área hipotalámica lateral. Mientras que el otro tracto proyectará sus fibras hacia la corteza prefrontal, la corteza temporal inferior (área entorrinal y subículo), al estriado ventral, al tálamo, al hipotálamo, al área septal, y al núcleo basal de Meynert (Afifi y Bergman, 2006).

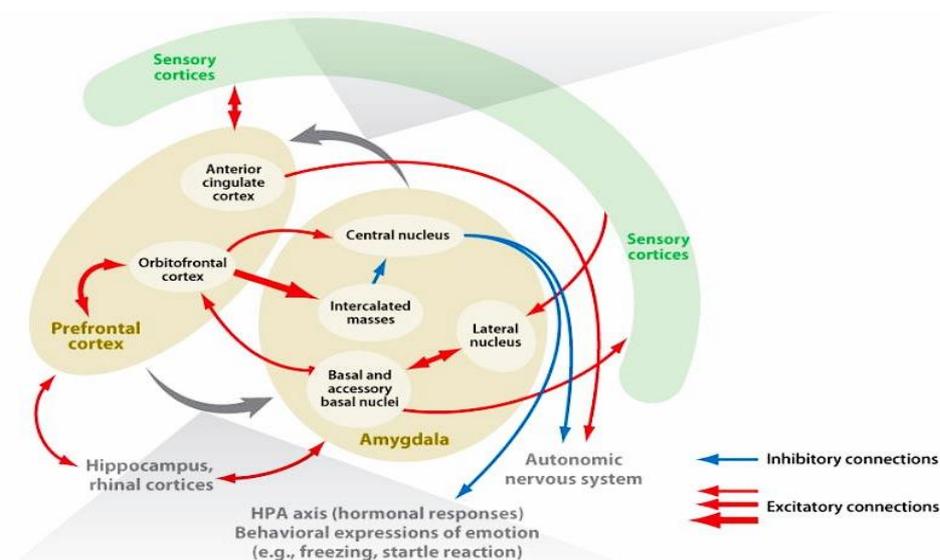


Figura 2.7 Entradas y salidas de los núcleos de la amígdala. Conectividad de la amígdala con la corteza prefrontal, los núcleos del hipotálamo y el tronco cerebral, para el procesamiento del miedo (Ghashghaei et al., 2007).

## El hipotálamo

El hipotálamo se ubica en el área del diencefalo ventral. Es una estructura importante ya que se le considera como “el cerebro” del sistema nervioso autónomo debido a que regula las funciones homeostáticas que son esenciales para la supervivencia; cada función responde de acuerdo al contexto vegetativo en el que se encuentra (Averbeck, 2010).

El hipotálamo es una porción neural que está cercana a la amígdala. Está dividido por el fornix en las zonas medial y lateral y, se dice, constituye el cerebro del sistema nervioso autónomo, ya que modula las actividades viscerales y hormonales.

- a. Sustancia gris periacuductal
- a. Núcleo del rafé dorsal
- b. Locus coeruleus

Por medio de la activación del eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (HHA), del tallo cerebral y otros centros autónomos como la médula espinal en donde se estimula la secreción de glucocorticoides en la corteza suprarrenal. Estas hormonas que preparan al organismo para contender un ataque, es decir, se “disparan” mientras la persona enfrenta estímulos estresantes (Boyle, 2006) cuyas funciones hipotalámicas estarán involucradas: contracción del músculo liso uterino; funciones cardiovascular, respiratoria y digestiva; control de la temperatura del cuerpo a través de termorreceptores sensibles a cambios de la temperatura del riego sanguíneo del hipotálamo; regulación de la conducta de alimentación a través de los centros hipotalámicos de la saciedad y la alimentación; regulación del consumo de líquidos (beber) y la sed; funciones de memoria a través por conexiones hacia el núcleo talámico anterior y la formación hipocámpica; Vigilia y sueño gracias a conexiones con el núcleo supraquiasmático (Afifi y Bergman, 2005).

Su conexión con la amígdala se debe a conexiones aferentes amigdalohipotalámicas e hipotalámico-prefrontales, así como conexiones eferentes

hipotalámicas prefrontales (Afifi y Bergman, 2005). Los circuitos hipotalámicos descritos a continuación, parecen estar preservados en todas las especies, participando en la organización de las respuestas al miedo como las amenazas de tipo social (confrontaciones con otro congénere dominante), conductas defensivas (Canteras, 2012).

#### Conexiones aferentes hipotalámicas

*Tracto amígal-hipotalámico:* La amígdala posee aferencias que van hacia el hipotálamo, las cuales siguen dos vías: una que viene de la terminal estriada, filogenéticamente más antigua, la cual enlaza la amígdala con los núcleos preóptico, hipotalámico anterior, ventromedial y arqueado del hipotálamo; la otra vía va a través del sistema mamilotalámico y proporcionan un mecanismo de retroalimentación por los cuerpo mamilares.

*Fibras prefrontales-hipotalámicas:* En las conexiones recíprocas entre el hipotálamo y la corteza prefrontal se originan fibras prefrontales-hipotalámicas de las áreas orbitaria y prefrontal medial que terminan en el hipotálamo posterior, y otras terminaciones en el hipotálamo tuberosa y anterior. El origen de las fibras prefrontales-hipotalámicas de la corteza prefrontal límbica y sus blancos en el hipotálamo sugiere que son enlaces importantes para la respuesta autónoma a la emoción.

La conexiones eferentes hipotalámicas se refieren a que el hipotálamo envía fibras (eferencias) a las áreas de las que recibió información (aferencias):

*Fibras hipotálamo-amigdaloides:* estas fibras siguen a través de la estría terminal y el sistema ventral de fibras amigdalofugales (de la estría terminal) y proporcionan información retrógrada al núcleo amigdaloides

*Fibras hipotálamo-prefrontales:* se originan del hipotálamo posterior con algunas del anterior y tuberosa y se distribuye en todos los sectores de la corteza prefrontal.

## Sustancia gris periacueductal

Se ubica en la región del mesencéfalo, rodea al acueducto cerebral del tercero al cuarto ventrículo. Consiste en cuerpos de células neuronales, cuyos circuitos controlan las conductas típicas de las especies: secuencias de movimientos como la lucha y el apareamiento. Su función se relaciona con la modulación de la transmisión sensorial nociceptiva, es decir, la percepción al dolor (Carlson, 2003).

Si un estímulo produce dolor hay una tendencia a emitir respuestas de retirada o evitación. Esta recepción al dolor tendría que ser lo bastante intensa (umbral elevado) para que hubiera una activación de los nociceptores, que se encargan de detectar estímulos al dolor, mediante diversos tipos de receptores como los mecanoreceptores que son terminaciones nerviosas que responden a presiones intensas, ya sea por algún golpe u opresión en la piel; hay otro tipo de receptores que responden a temperaturas altas (termoreceptores) (Carlson, 2003).

Se ha planteado mediante análisis histológicos que comprueban el sitio de inyección de las cánulas en esta región, así como de neuroimagen, para mostrar su activación que dicha área cerebral está vinculada en la integración de experiencias emocionales aversivas, manifestaciones de miedo e ira y en conductas defensivas, representando un sitio que responde, o más bien, se activa ante situaciones de amenaza, tanto de funciones vegetativas, como relacionadas con un depredador (Sukikara, 2006; Kincheski, 2012).

### *La participación de la corteza prefrontal en la modulación del miedo y la ansiedad*

En cuanto a las conexiones, la corteza prefrontal (PFC) éstas se encuentran extendidas hacia otras regiones corticales y subcorticales, tales regiones están situadas ventral y medialmente, tratándose del hipotálamo y la amígdala; mientras que otras regiones situadas dorsal y lateralmente son el estriado, y toda el área que abarcan los lóbulos frontales regulando la toma

de decisiones y las acciones que se involucran durante las respuestas al miedo (Arnsten, 2009). De hecho, existen estudios que reportan las conexiones de la corteza prefrontal a otras regiones, gracias al uso de técnicas como la electrocorticografía, para realizar un monitoreo de la actividad eléctrica cerebral, y de esta forma, demostrar la actividad de las neuronas que se encuentran en los núcleos de la amígdala y en la corteza prefrontal medial (mPFC) (Likhtik, 2005)

En cuanto a la regulación del miedo y la ansiedad, la corteza frontal tiene la capacidad de “seleccionar” una respuesta que contribuya a la planificación de la acción y la ejecución autonómica y motora su control garantizando una reacción que sea rápida ante las señales de peligro, inclusive si éstas son difíciles de reconocer (LeDoux, 2000; Likhtik y Paré, 2005; Green, 2006; Bevilacqua y Goldman, 2011).

La tarea de la corteza frontal y adjuntos actuarán como un *sistema de retiro* (Davidson, 1999) organizando respuestas apropiadas a dichas señales o amenazas como emociones negativas relacionadas al retiro, evitación, y asco (LeDoux, 2002). Gracias a diversos estudios conductuales en animales y en el humano, una de las conclusiones es que funciona como un centro de entrada a donde llegan varias proyecciones de otras zonas vecinas antañas a ésta (sistema límbico o paleocorteza), regulando, así, la conducta (Carretié, 2010).

Cuando se presenta una situación que nos genera estrés tenemos que razonar en cuestión de segundos las distintas posibilidades en que responderíamos según sea el estímulo aversivo del que se trate. Esto con el fin de que tal solución nos beneficie. Además, una serie de funciones cognitivas suceden: desde almacenar la información obtenida de dicho afrontamiento, con la finalidad de tener una representación que a la próxima exposición sirva como regulador emocional, hasta proteger dicha experiencia de interferencias externas e internas que puedan bloquear la operación de acciones apropiadas que promuevan atender tareas más relevantes en ese momento. Pues bien, dichas actividades son propias de la corteza prefrontal,

encargada de tal toma de decisiones y de la habilidad para cambiar de estrategias y monitorear nuestro comportamiento, mismos que se aplican para regular los aspectos de nuestro comportamiento emocional (Arnsten, 2009).

Las funciones antes señaladas tienen que ver con sus conexiones de la parte dorsolateral con las cortezas sensorial y motora, lo que es clave para regular a procesos cognitivos que aumentan durante eventos de ansiedad, como la atención, el pensamiento y la movilización. Mientras que en la parte inferior derecha las conexiones prefrontales hacia el estriado y el hipotálamo se activan cuando se da una inhibición de respuestas motoras inapropiadas. Además, la parte ventromedial tiene conexiones con las estructuras subcorticales (la amígdala, el núcleo accumbens y el hipotálamo) generando la regulación de las respuestas emocionales (Arnsten, 2009).

La corteza prefrontal ventromedial posee con el tálamo, área sensorial cuyo papel es distribuir la información visual desde su núcleo: el geniculado lateral, de aquí se dirige tal información visual a la corteza visual. Tales estímulos visuales son de una latencia muy corta (100-150 ms) (Carretié, 2010).

La posibilidad de dichas conexiones directas e indirectas que posee la corteza prefrontal (PFC) está dada por grupos de cuerpos celulares llamados *monoaminas* localizados en el tronco encefálico en regiones del locus coeruleus (LC) en la sustancia nigra (SN), y en el área tegmental ventral (VTA) (Arnsten, 2009).

Para que se pueda integrar ansiedad en los centros anatómicos mencionados, se necesita de una comunicación por medio de transmisores en el cerebro que sean capaces de llevar y recibir los mensajes que cada sistema comanda. Para ello se hablará del papel que juegan los neurotransmisores como comunicadores químicos del sistema nervioso, los cuales se encargarán de transmitir un estímulo o impulso nervioso entre células nerviosas, con la finalidad de producir una respuesta (García-Sáinz, 2011)

## NEUROQUÍMICA DE LA ANSIEDAD

Sabemos qué sucede a nuestro alrededor a través de los órganos de los sentidos que permiten percatarnos de los estímulos externos. Cada uno de estos órganos posee un tipo de comunicación por medio de células nerviosas que captan la información del mundo exterior y del medio interno (cavidades que contienen a los órganos), permitiéndonos tener una consciencia (Tapia, 2003).

Durante el almacenamiento y codificación de la ansiedad las células nerviosas de nuestro sistema nervioso servirán de mensajeros químicos ejerciendo sus efectos sobre la modulación de la conducta. Dichas sustancias químicas están involucradas a procesos de transmisión que formarán una respuesta especializada, según sea lo que percibamos y aprendamos del ambiente (García-Sáinz, 2011).

El enfoque bioquímico nos explica que un neurotransmisor es una sustancia química que es producida por una célula nerviosa (neurona) que altera (estimulando o inhibiendo) la función de otra célula vecina a través de la ocupación de receptores, mediante la activación de receptores relacionados a iones (mecanismos ionotrópicos) o de receptores relacionados al metabolismo celular (mecanismos metabotrópicos) (Brailowsky, 2011).

Los neurotransmisores actúan en el encéfalo mediante la transmisión de un mensaje o señal de una neurona a otra. Cada vez que se libere un neurotransmisor se combinará con un receptor al cual le enviará el mensaje, esta molécula receptora se hallará en una segunda neurona, traduciendo esa comunicación eléctrica del axón de la neurona, a un lenguaje químico (Tapia, 2003).

Esta segunda neurona, donde se encuentra el receptor, si ha reconocido al neurotransmisor, será capaz de excitar eléctricamente a la neuronas y disparará una señal conduciéndola mediante corriente eléctrica a lo largo del

axón hasta las terminales del axón. Así, habrá una apertura del receptor dando paso a la liberación del neurotransmisor (Tapia, 2003).

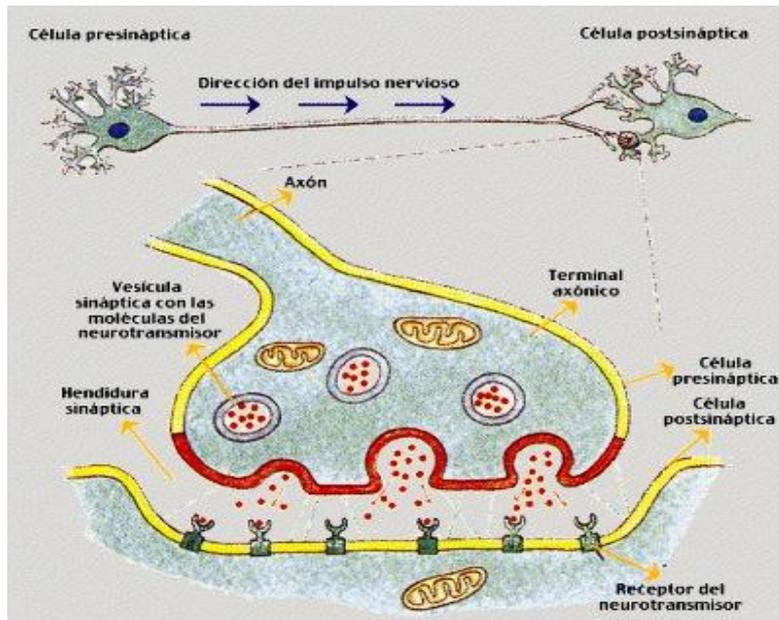
*Distinción entre regulación mediada por neurotransmisores y por hormonas.*

Ya vimos que existe una comunicación celular, pero hay distintas formas en las que operan los mensajeros químicos. En este apartado nos interesan dos: 1) comunicación endócrina u hormonal; y 2) comunicación química.

En la comunicación hormonal hay glándulas de secreción interna (glándula hipófisis, la tiroides, los islotes del páncreas, glándulas suprarrenales, los ovarios y los testículos) cuyas células vierten un mensajero u hormona hacia el torrente sanguíneo. Una vez que están en la circulación sanguínea, las hormonas circulan e interactúan con otras células receptoras (células blanco) por todo el organismo. Estas células blanco sólo seleccionan a algunas células por medio de mensajeros selectivos de receptores específicos (García-Sáinz, 2011).

En la comunicación química (Figura 2.8), participan células nerviosas (neuronas) que hacen contacto con otras a través de sus axones por medio de la sinapsis; la célula presináptica recibe el flujo de información unidireccional y vierte el neurotransmisor (mensaje) en el espacio sináptico, donde el neurotransmisor viaja hacia la célula postsináptica la cual capta el mensaje a través de moléculas receptoras localizadas en las membranas celulares y se emite una respuesta (García-Sáinz, 2011).

Esta comunicación sináptica de las neuronas se lleva a cabo por medio de descargas de voltaje, éstas le transmiten el mensaje a otros sistemas de neurotransmisión, principalmente dos: el glutamato, y GABA (Carlson, 2003).



*Figura 2.8 Representación de una sinapsis o sitio donde una célula nerviosa se comunica con otra. Los sitios posibles de contacto: en el cuerpo celular (sinapsis axosomáticas), en las dendritas (sinapsis axodendríticas) o en el axón (sinapsis axoaxónicas). El impulso nervioso llega a la sinapsis y libera el neurotransmisor a partir de vesículas sinápticas. Después actúa en los receptores postsinápticos*

Los neurotransmisores y hormonas que median a la ansiedad tienen en común la alteración en la función de locus coeruleus (en tronco cerebral) y del sistema vegetativo al eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y al núcleo paraventricular hipotalámico. Una vez liberados los neurotransmisores involucrados en las respuestas de ansiedad (Tabla 1), se combinan con una molécula receptora localizada en la membrana de una segunda neurona (Tapia, 2014).

Posteriormente todos estos disparan una señal eléctrica en respuesta a situaciones novedosas para el organismo (Tapia, 2014), en este caso ante distintas formas de estrés, es decir, preparan al individuo para que éste organice una acción inmediata, como la noradrenalina, el cortisol, la colecistoquinina. U otros neurotransmisores cuya acción en el sistema nervioso disminuirá o aumentará los síntomas de la ansiedad.

Tabla 1. Neurotransmisores implicados en la ansiedad

<b>Neurotransmisor</b>	<b>Acción sobre la ansiedad</b>
<i>GABA</i>	<i>Ansiolítica</i>
<i>Ácido glutámico</i>	<i>Ansiogénica</i>
<i>Colecistoquinina</i>	<i>Ansiogénica</i>
<i>Noradrenalina</i>	<i>Ansiogénica</i>
<i>Serotonina</i>	<i>Ansiogénica</i>
<i>Encefalina</i>	<i>Ansiolítica</i>
<i>Dopamina</i>	<i>Ansiolítica</i>
<i>Acetilcolina</i>	<i>Ansiolítica</i>

*Existen neurotransmisores con acciones ansiolíticas (que disminuyen la ansiedad) y ansiogénicas (que aumentan los síntomas de la ansiedad). Estos son los sistemas de neurotransmisión más abundantes y difundidos en el cerebro (tomado de Pérez de la Mora, 2003)*

### *Sistema Glutamatérgico*

También conocido como ácido glutámico, el glutamato es el principal neurotransmisor que ejercerá efectos excitatorios del encéfalo y la médula espinal. Y está mediado por tres receptores ionotrópicos: NMDA, AMPA y Kainato (Carlson, 2003).

Cuando el Sistema Nervioso recibe información de estresores que desatan las reacciones fisiológicas correspondientes, la transmisión glutamatérgica y sus receptores se ven afectados debido a un aumento. Una neurona presináptica libera glutamato al espacio sináptico de dicha neurona, un aumento en dicho espacio hace que las neuronas postsinápticas, que reciben al glutamato por medio de sus receptores, sean excitadas de manera excesiva (Figura 2.9) (Brailowsky, 2011).

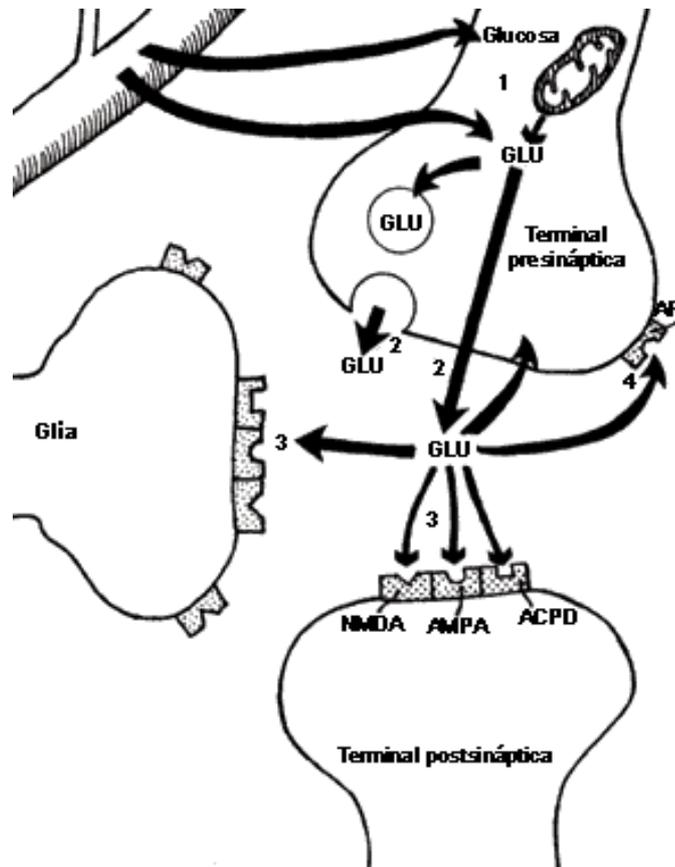


Figura 2.9 Sinapsis Glutamatérgica. El glutamato (GLU) se capta directamente de la sangre y el espacio extracelular en la terminal presináptica. Ahí se libera directamente o desde vesículas. El GLU ocupa e interactúa con los tres tipos de receptores: NMDA (N-metil-D-apartato), los sensibles al AMPA y los metabotrópicos ácido transamino-ciclopentanodicarboxílico (ACPD) (Brailowsky, 2011)

En relación al miedo, se ha estudiado que existen entradas glutamatérgicas hacia el núcleo accumbens, modulando la conducta apetitiva este impulso instintivo a satisfacer deseos o necesidades y el temor o miedo. De esta forma, se ha sugerido que la señalización glutamatérgica, es decir, las entradas de glutamato hacia el núcleo accumbens contribuye a los trastornos relacionados con la motivación y las emociones (Richard y Berridge, 2011).

### Sistema GABAérgico

Conocido como ácido gamma aminobutírico, se produce del ácido glutámico. Es, junto al glutamato, el mediador de la neurotransmisión inhibitoria, y se encuentra distribuido en sistema nervioso central; posee unos receptores GABA-A que envían sus proyecciones hacia las áreas límbicas,

contrarrestando los síntomas (acciones ansiolíticas). Estos tipos de receptores por los que actúa son: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> y GABA<sub>C</sub> (Carlson, 2003).

En el Sistema Nervioso actúa mediante células nerviosas que liberan GABA (Figura 2.10) hacen sinapsis inhibitorias en el encéfalo para dejarlo estable. Sin esta inhibición sus interconexiones con las neuronas vecinas harían sinapsis excitatorias todo el tiempo, habría una descarga incontrolada y daría paso a lo que se conoce como convulsión epiléptica (Carlson, 2003).

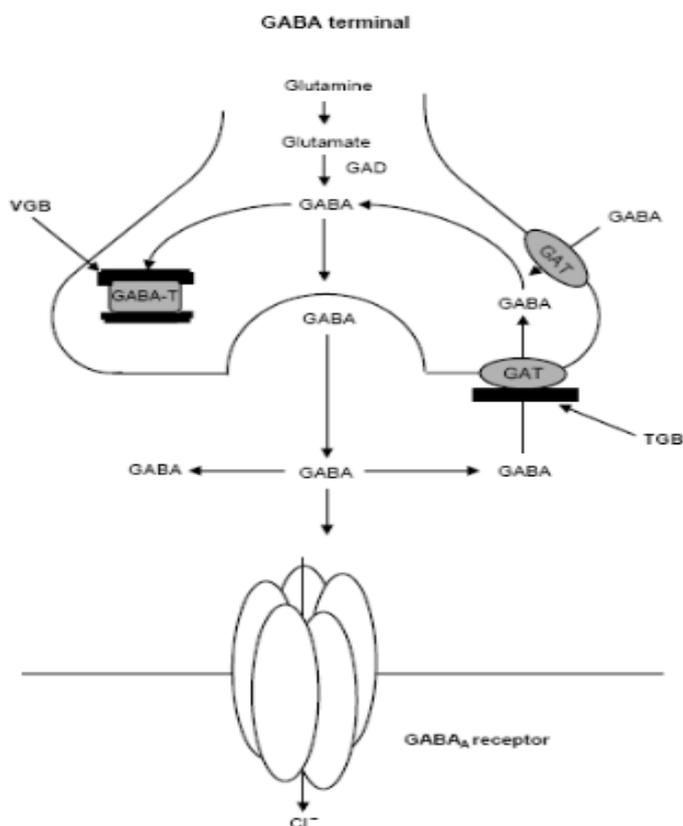


Figura 2.10 Sinapsis GABAérgica. El ácido gamma aminobutírico es sintetizado a partir del glutamato por medio del glutamato descarboxilasa (GAD). Se libera hacia el espacio sináptico directamente o en vesículas. Ocupa receptores de tipo GABA<sub>A</sub> GABA<sub>B</sub>. Puede recaptarse u ocupar autorreceptores (5), o metabolizarse por la transaminasa (GABA-T) (Braiwlosky, 2011)

Nuestro cerebro al detectar señales de amenaza o estímulos novedosos que nos lleven al estrés y al miedo, activará la transmisión GABAérgica, cuya función es deprimir al sistema nervioso, ocupando sus receptores GABA-A y los canales iónicos permeables al cloro se abren. El cloro entra en la célula, volviendo su interior más negativo, disminuyendo la excitabilidad. Por lo

tanto, lo que GABA hace es inhibir o disminuir la probabilidad de que la neurona se excite. Con las drogas como las benzodiazepinas aumentará la frecuencia de esta apertura de canales iónicos sensibles al cloro, como son activados por GABA potenciando su acción. Lo mismo sucede con los barbitúricos, favoreciendo, igualmente, la neurotransmisión GABAérgica, pero en éste caso aumenta la duración de la apertura de dichos canales (Brailowsky, 2002).

Debido a los experimentos sobre el GABA y las benzodiazepinas con la finalidad de aportar un tratamiento terapéutico a los desórdenes relacionados con el miedo y la ansiedad, se ha demostrado que el GABA está implicado en dicha emoción. Su trabajo es como modulador inhibitorio en otros sistemas de neurotransmisión que contribuyen a la aparición de los síntomas de ansiedad (Carlson, 2003).

Las benzodiazepinas son fármacos que se acoplan a los receptores gabaérgicos de distintas formas. Como agonistas completos las benzodiazepinas interactúan con GABA<sub>A</sub> actuarán aumentando la función inhibitoria del GABA, lo cual traerá una respuesta conductual donde se reduce la ansiedad (ansiolíticos) (Carlson, 2003).

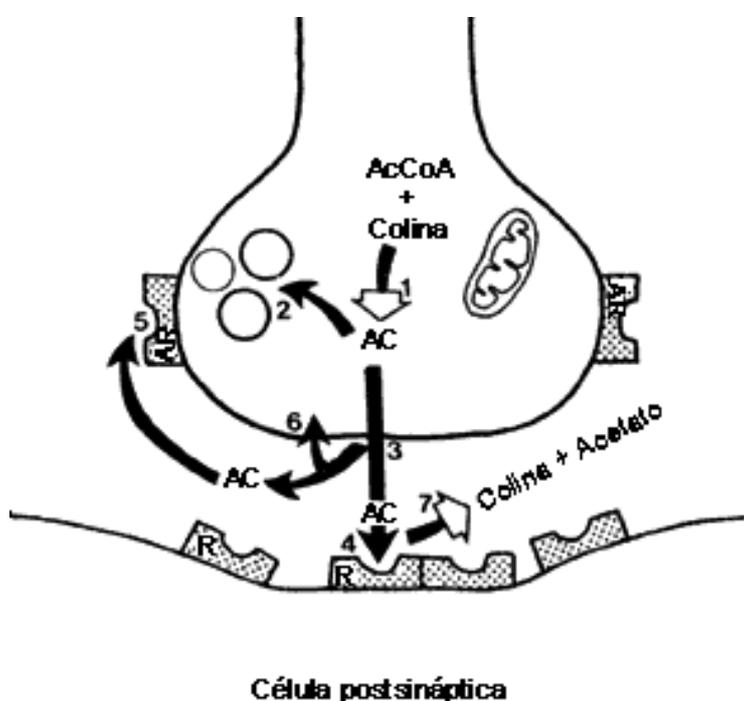
Concluyendo, las benzodiazepinas aumentan la afinidad de GABA por sus receptores específicos: GABA-A, éste sirve como sitio de acción de barbitúricos, anestésicos y benzodiazepinas cuyos efectos miorelajantes traerán consecuencias en la modulación ansiedad (Carlson, 2003).

### *Sistema Colinérgico*

La acetilcolina se sintetiza por la colina, obtenida generalmente de la dieta, y de la acetil-coenzima A proveniente de la glucosa, unidas por la enzima colina-acetiltransferasa (Figura 2.11). Sus fibras inervan en el sistema nervioso central, específicamente en el núcleo basal de Meynert (*sustancia innominada*), localizado en la porción de la base del prosencéfalo, donde sus prolongaciones axónicas proyectan hacia la neocorteza; Y por otro lado

envían prolongaciones a otro grupo de células localizadas en el tallo cerebral que se proyectan hacia el tálamo, la formación reticular, los núcleos cerebelosos y vestibulares, y hacia los nervios craneales como el vago (Brailowsky, 2011).

Existen dos tipos de receptores colinérgicos: nicotínicos y muscarínicos. El primero es un receptor ionotrópico estimulado por la nicotina, mientras que el segundo corresponde a un receptor metabotrópico estimulado por la muscarina. El propósito es que las fibras musculares se contraigan (Carlson, 2003).

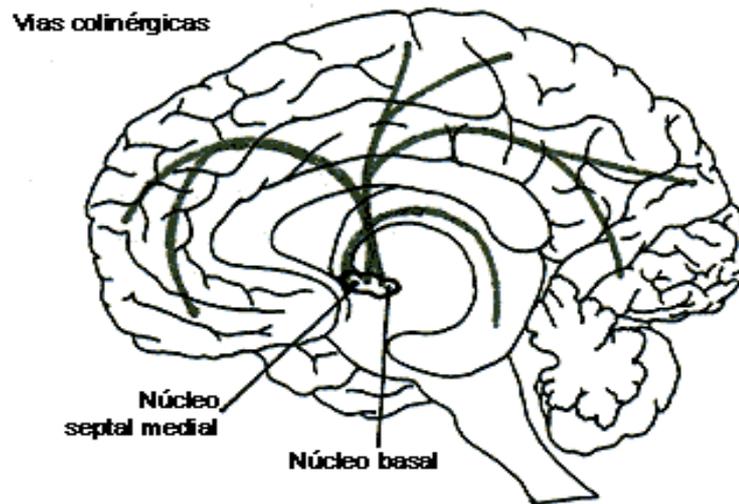


*Figura 2.11 Sinapsis colinérgica. La neurona colinérgica se obtiene de la colina junto con la acetil-coenzima A (AcCoA) a través de la colina-acetilasa (1) hacia acetilcolina (AC). Se almacena en vesículas o se libera directamente. Ocupa receptores (R) ya sea en otra neurona (4) en sí misma por autorreceptores AR (5), recaptarse (6) o metabolizarse por colinesterasa (7) hacia colina y acetato (Brailowsky, 2011)*

En el núcleo basal de Meynert se encuentran las neuronas colinérgicas que activan la corteza cerebral en respuesta a estímulos importantes (Afifi y Bergman, 2006). De acuerdo con estudios recientes, las vías colinérgicas tienen extensas ramificaciones que proyectan hacia el hipocampo, la amígdala, el septum, la corteza frontal y otras regiones límbicas (Figura 2.12).

La actividad en estas regiones aumenta en respuesta a estímulos estresantes, por lo tanto, se dice, la acetilcolina modula las respuestas ansiogénicas (Millan, 2003).

Figura 2.12 El núcleo de origen de las vías colinérgicas y las regiones hacia donde proyectan (Brailowsky, 2011)



#### *Sistema noradrenérgico (Norepinefrina)*

Este compuesto químico actúa como neuromodulador, y es liberado por un órgano blanco visceral durante la activación del sistema nervioso simpático contribuyendo a la ansiedad (Carlson, 2006).

La noradrenalina (norepinefrina) se producirá en el locus coeruleus se deriva de la dopamina. Sus receptores adrenérgicos se dividen en dos familias: los alfa y los  $\beta$ -adrenérgicos (Brailowsky, 2002).

Las fibras noradrenérgicas se originan del tallo cerebral: el locus coeruleus y el área tegmental ventral. Envían ramificaciones al cerebelo y médula espinal. La neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus proyectan hacia el cortex límbico, a la amígdala y al hipotálamo, hipocampo, y bulbo olfatorio; de igual forma, proyecta hacia el prosencéfalo, mediando las respuestas de estrés y miedo (Figura 2.13) (Brailowsky, 2002).

### Vías noradrenérgicas

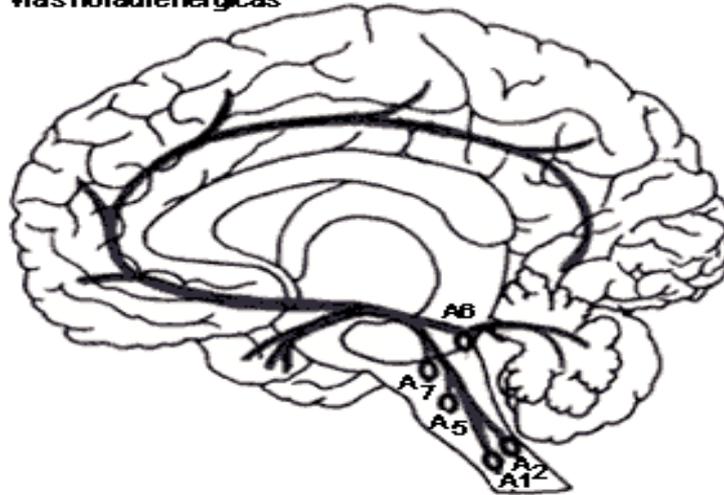


Figura 2.13 Sistema noradrenérgico. Proyección de fibras y cuerpos celulares noradrenérgicas hacia la corteza cerebral (Brailowsky, 2011)

Un aumento de los receptores a noradrenalina: beta adrenérgicos crea una hiperactividad. La neurotransmisión activada por un polipéptido activado por el adenilato-ciclasa estaría mediada por la activación de los ejes: adrenal hipotálamo-pituitaria y adrenal simpático Conductualmente, al enfrentarnos con un estresor, los niveles de noradrenalina en nuestro organismo tienden a tener un efecto ansiogénico, presentando alteraciones en el metabolismo (Eiden, 2013)

Para el tratamiento de la ansiedad se utilizan ansiolíticos noradrenérgicos que aumentarán noradrenalina al espacio sináptico, contrarrestando los síntomas de la ansiedad. La administración de un agonista de los receptores alfa<sub>2</sub> contribuiría a la recaptura de la norepinefrina, disminuyendo a la ansiedad, bloqueando aspectos fisiológicos (sudoración, dilatación pupilar, etc.). Los antagonistas alfa<sub>2</sub> aumentarían los síntomas de algunos trastornos de la ansiedad. Sin embargo, el bloqueo de los receptores beta adrenérgicos con fármacos evitarían una disminución de los temblores, desacelere del ritmo cardiaco y disminución de sudoración. Además, en la fobia social éstos bloqueadores de los receptores  $\beta$  promueven que la persona sea capaz de exponerse al ambiente social temido (Corr, 2008).

## *Dopamina*

La dopamina es una sustancia que sirve como mensajero químico, y pertenece al grupo de las catecolaminas y se sintetiza a partir de la L-tirosina, transportada hacia el cerebro a través de la barrera hematoencefálica hasta la neurona dopaminérgica. La enzima tirosina-hidroxilasa la transforma en L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), y la DOPA descarboxilasa a dopamina (Brailowsky, 2011). Las acciones dopaminérgicas son ejercidas por sus mediaciones con el glutamato y el GABA. Posee funciones excitatorias e inhibitorias, dependiendo del receptor postsináptico al cual se acople. Se va a originar mayormente en el mesencéfalo (Beaulieu, y Gainedinov, 2011).

En cuanto a la comunicación celular, es en las terminales nerviosas presinápticas donde la dopamina es liberada, activando los receptores de dopamina acoplados a proteínas G, dividiendo a la dopamina en dos tipos: los receptores D1 (subtipos: D5) y D2 (subtipos: D3 y D4) (Pérez de la Mora et al., 2012).

Las aferencias dopaminérgicas del área tegmental ventral inervan hacia las partes rostralateral, a las islas intercaladas paracapsulares y al núcleo central de la amígdala. Aquí se encontrarán sus receptores D1 y D2 teniendo un papel importante en el aumento y disminución de la ansiedad (Carlson, 2003; Pérez de la Mora, 2012).

Aunque en todo el encéfalo se encuentra la dopamina, sus proyecciones se originan principalmente en la sustancia nigra (SN) y en el área tegmental ventral (VTA), donde están mayormente concentradas. Sus proyecciones o vías dopaminérgicas recíprocas (Figura 2.14) identificadas exclusivamente en el cerebro mamífero, se dirigen hacia áreas límbicas y al prefrontal (Ikemoto, 2007). Se originan en tres sistemas: *el sistema mesocorticolímbico* que se origina de los sistemas nigroestriatal (A9, descrito por Fuxe, 1964), el mesocorticolímbico o mesocortical (A10. Fuxe, 1964) (Fuxe, 1964) y por último el sistema tuberoinfundibular (A8. Descrito por Anden, 1964).

Dichos sistemas son descritos a continuación (Carlson, 2006; P. de la Mora, 2010; Brailowsky, 2011; Arnsten, 2009; Fuxe, 2012):

- I. *Sistema nigro-estriatal (A9)*: los cuerpos celulares dopaminérgicos se encuentran en la sustancia nigra, mientras que sus axones proyectan hacia el estriado dorsal (núcleo caudado y putamen) o también conocido como el neostriado.
  
- II. *Sistema mesolímbico y mesocortical (A10)*: las neuronas de dopamina se originan formando una vía mesolímbica en el área tegmental ventral (localizado en el mesencéfalo) y proyectan sus axones a estructuras del estriado como el núcleo accumbens, hipocampo, amígdala, pálido ventral y corteza prefrontal. Dicho circuito constituye el *circuito de recompensa*, el cual está relacionado a la conducta motivacional (Ikemoto, 2007; Love, 2013).
  
- III. *Sistema tuberofundibular (A8)*: posee fibras cortas nacidas de los núcleos arcuato y paraventricular del hipotálamo, proyectando hacia la hipófisis.

De esta forma, hay una regulación de la salida de catecolaminas, que al liberarse aumentan la regulación de la corteza prefrontal (PFC). Cuando el organismo está bajo condiciones de estrés, la amígdala “activa” las vías de estrés y dicha información es llevada hacia el hipotálamo y al tronco encefálico, éste último evoca la liberación de altos niveles de noradrenalina y dopamina. Esto hace que no haya una regulación adecuada en la corteza prefrontal, pero reforzar la función amigdalal. Esto es, que cuando hay altos niveles de catecolaminas que se activan durante condiciones estresantes hay un reforzamiento de la conducta: miedo condicionado, mediado por la amígdala (Arnsten, 2009).

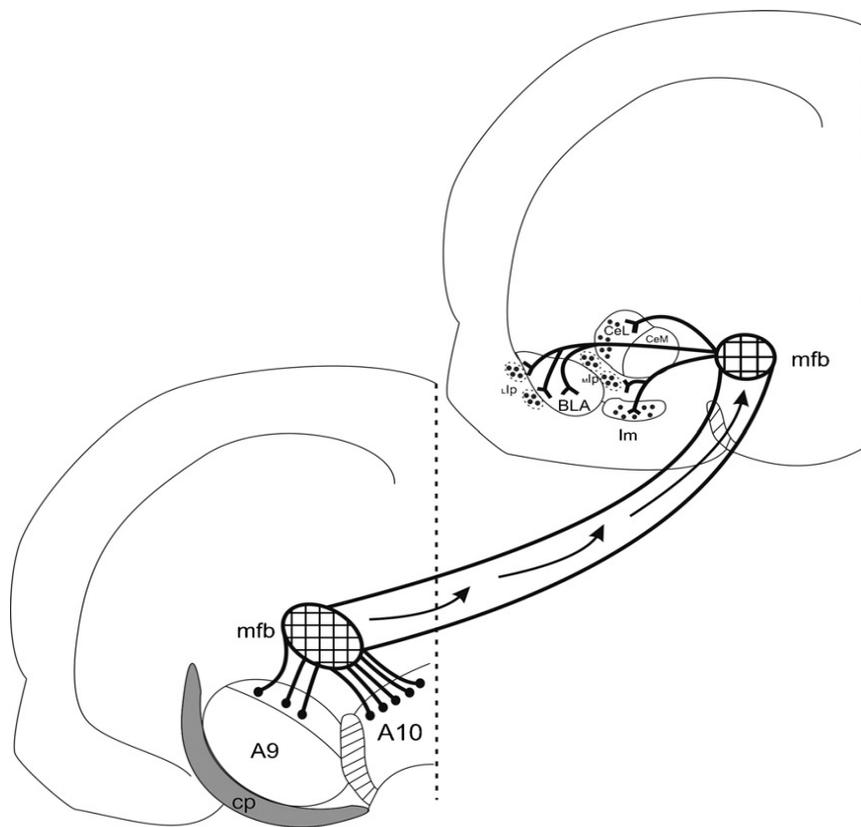


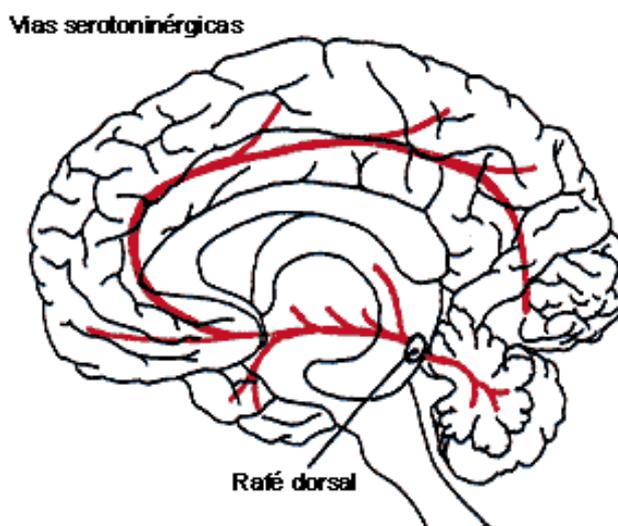
Figura 2.14 Inervación dopaminérgica en la amígdala de una rata. Las fibras dopaminérgicas del A9 (sustancia nigra) y del grupo A10 (área tegmental ventral) entran al haz del prosencéfalo medial y se distribuyen dentro de la amígdala inervando preferencialmente a las islas intercaladas y al núcleo lateral central. Una contingencia de axones alcanza al complejo basolateral (BLA). El A9 y A10 se refieren a las denominaciones originales estudiado por Dalström y Fuxe (1963) al grupo de células de dopamina dentro de la sustancia nigra y el área tegmental ventral respectivamente (Pérez de la Mora et al., 2010).

### Sistema serotoninérgico

La serotonina o 5-hidroxitriptamina o 5-HT, parte del grupo de las monoaminas cuyo precursor es un aminoácido, el triptófano que se convierte en 5-hidroxitriptófano por la enzima triptófano-hidroxilasa y de aquí pasa a serotonina por intervención de una descarboxilasa. Se metaboliza mediante la monoaminoxidasa (MAO) de donde puede metabolizarse (Brailowsky, 2011).

Las neuronas serotoninérgicas se concentran en la parte medial del tallo cerebral en los núcleos del rafé ubicados en el mesencéfalo, en la protuberancia y en el bulbo raquídeo. De los núcleos del rafé salen fibras hacia todo el sistema nervioso: ganglios basales, hipotálamo, tálamo, sistema límbico, corteza cerebral, cerebelo y médula espinal (Figura 2.15). Son

mediante dichas proyecciones que estará involucrada en la modulación de las emociones (Carlson, 2003; Brailowsky, 2002).



*Figura 2.16 Origen y proyección de las vías de neurotransmisión serotoninérgicas*

La serotonina posee tres tipos de receptores: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, y 5-HT<sub>3</sub>. Se ha encontrado que disminución de la actividad serotoninérgica en el espacio sináptico de la neurona aumenta los síntomas de ansiedad. El receptor de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> está expresado de forma abundante en la corteza prefrontal, en la amígdala y en el hipocampo, cuya función es mediar las acciones de miedo, ansiedad, estrés y cognición (Albert, 2014).

Dicho receptor 5-HT<sub>1A</sub> ha sido hallado en respuestas de agresión, un nivel más bajo de su actividad se relaciona a patrones de riesgo, es decir, aquellos niveles de agresión en donde la persona no va a evaluar si su adversario será más rápido que él, o si posee ventajas sobre él. Por el contrario, muestran mayor riesgo a involucrarse en peleas en las cuales no existe la posibilidad de ganar. Lo que ha llevado a concluir que la deficiencia de serotonina en el Sistema Nervioso Central aumenta los niveles de agresión e impulsividad, así como está relacionado a trastornos de ansiedad (Carlson, 2003; Mosienko, 2012).

El tratamiento farmacológico con agonistas serotoninérgicos desatará conductas dominantes que no necesariamente estén relacionadas con la

agresión, sino en el plano de que se requieran habilidades sociales para llegar a ser el dominante de la manada. Mientras que un antagonista serotoninérgico lleva a la disminución de habilidades sociales desarrollando conductas antisociales (Carlson, 2003)

En conclusión, niveles bajos de serotonina en el espacio sináptico contribuyen al desarrollo de conductas asociadas con la ansiedad y depresión: como agresividad, irritabilidad, sentimientos de ira, expresiones violentas, y miedo.

### *Colecistoquinina (CCK)*

Pertenece al grupo de hormonas de las células enteroendocrinas que se encargan de la saciedad como el apetito y la sed. Ya que ésta se produce en el cerebro, conlleva a consecuencias directas en cuanto a la alteración de la conducta, entre otras, en la ansiedad (Skibicka y Dickinson, 2013).

La colecistoquinina (CCK) actúa mediante sus receptores CCK2-R de forma local en el complejo basolateral amigdalino. Tales receptores son expresados gracias a las interneuronas GABAérgicas del complejo basolateral de la amígdala (BLA), lo que sugiere que una gran parte de la actividad del sistema colecistoquinérgico opera vía de mecanismos locales dentro del complejo basolateral, probablemente, según reportes, a nivel de las interneuronas GABAérgicas aunque no descartan la posibilidad de estar expresados también por las neuronas glutamatérgicas. Asimismo, anatómicamente la expresión de CCK en las neuronas aferentes corticales al BLA podría contribuir a regular la ansiedad desde el BLA dentro del circuito cortico-amigdalino (Del Boca, 2013)

Este péptido regula muchas funciones fisiológicas ya que originalmente se aisló como parte del sistema gastrointestinal, participando en el control cardio-respiratorio, la termorregulación, la nocicepción, la alimentación (Del Boca, 2012; Bowers et al., 2012). Se ha propuesto su participación en los procesos conductuales, debido a que se halló extendido por todo el sistema

nervioso, en particular a través del sistema límbico, participando en procesos de memoria, en las respuestas motivacionales, y en las respuestas emocionales como la ansiedad y depresión. A pesar de que tales hormonas tienen un impacto en los centros del cerebro que regulan el apetito y el control metabólico, se ha encontrado que sus vías orquestan conductas relacionadas a la recompensa, en el estado de ánimo, aumenta los niveles de ansiedad y el estrés (Skibicka y Dickinson, 2013).

### *Encefalina*

El cerebro fabrica de forma natural sus sustancias endógenas. Las encefalinas son un tipo de péptidos que pertenecen a los opioides endógenos acoplados a receptores de proteínas G, su activación conlleva a inhibir al adenilato ciclasa y a los canales de calcio dependientes de voltaje. Uno de los papeles que se le ha atribuido a este opioide en la expresión y extinción del miedo es ansiolítico, como el caso de los receptores opioides  $\mu$  (Bowers et al., 2012).

Su función será actuar sobre receptores opiáceos, inhibiendo los estímulos dolorosos (nocicepción). Durante el estrés suelen inhibir totalmente los estímulos nociceptivos induciendo a una analgesia, actuando en el sistema límbico provocando una sensación de bienestar (Bowers et al., 2012).

## CAPITULO 3

### MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LA ANSIEDAD

El estudio de la conducta humana ha sido motivo de discusiones, debido a las restricciones que existen por razones éticas. Sin embargo, hay distintas formas de estudiar las conductas patológicas mediante el diseño de modelos animales que cuentan con especificaciones y normas técnicas para su producción respecto al uso y cuidado de los animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999). Se imita una conducta humana en el animal por razones anatómico-funcionales: debido a que las diferencias en cuanto a los circuitos subcorticales, como el caso de la amígdala, con el humano, son relativamente pequeñas, y por razones en cuanto a la filogenia y ontogenia de las emociones se refiere (Carretié, 2010).

Un modelo permite reproducir en otras especies -no humanas- una conducta en un ambiente con todas las características en donde ocurren estos fenómenos, es decir, buscan la manera de imitar las condiciones naturales en el hábitat del roedor para provocar, en este caso, a la ansiedad. Esta preparación experimental proporciona un ambiente controlado para evitar sesgos en los resultados (Contreras, 2003).

Los modelos animales son de relevancia tanto biológica como clínica, pues han demostrado el papel de mecanismos fisiológicos en desórdenes psiquiátricos por medio de condiciones controladas. Aquellos elementos fáciles de detectar a los que se les pueda asignar cualitativa y cuantitativamente y que puedan someterse a una evaluación estadística para probar la hipótesis (Staay, 2009).

Ya que dichos modelos contribuyen al conocimiento sobre la configuración de nuestras emociones, permiten el desarrollo de nuevos psicofármacos mediante experimentos que proveen la estimulación o lesión de distintas regiones cerebrales a las que se les administra fármacos antagonistas y

agonistas que inhiban o faciliten las acciones de un fármaco en los receptores, identificando los mecanismos de acción y así evaluar qué efectos tendrán sobre la ansiedad (Pérez de la Mora, 2003; Contreras, 2003; Dunsmoor, 2008; Staay, 2009; Steimer, 2011).

Igualmente, los modelos animales han servido como una herramienta para el mapeo de sustratos cerebrales que integran la ansiedad. Otra ventaja es la habilidad de reducir las causas genéticas que conducen a la aparición de un cuadro clínico. Se pueden detectar pequeños efectos genéticos que en cohortes humanas no sería posible. Permiten identificar, por medio de técnicas basadas en la genética molecular, las interacciones entre gen-ambiente en circunstancias controladas. De igual forma, concede la habilidad de cosechar el tejido cerebral en cualquier punto de tiempo permitiendo el reconocimiento de un amplio genoma y proteoma de genes que regulan a la ansiedad (LeDoux, 2012; Sokolowska, 2013).

## **BASE DE LOS PARADIGMAS CONDUCTUALES**

Los principios de los modelos animales tienen su fundamento en dos formas de aprendizaje: el condicionamiento clásico y el condicionamiento operante, cuyos mecanismos conductuales y biológicos influyen en aspectos patológicos de la ansiedad, depresión, adicción, memoria, aprendizaje, etc. (Gluck, 2008)

En el *condicionamiento clásico* se incluyen aquellas señales que predicen eventos deseables o indeseables. Para que ocurra el condicionamiento, la información que se utilice para asociar un estímulo condicionado con otro incondicionado, debe ser novedosa y significativa. De esa forma el animal podrá predecir un acontecimiento. Aquí, al animal se le aplica una consecuencia, independientemente si aprendió o no la respuesta condicionada (Gluck, 2008).

## Condicionamiento al Miedo

Para producir la ansiedad se ha requerido del paradigma de condicionamiento Pavloviano al miedo ó condicionamiento clásico (Figura 3.1). Pavlov (1927) fue quien introdujo el modelo de miedo condicionado donde los organismos aprenden a predecir el peligro (LeDoux, 2002; Dunsmoor, 2008; Fuxe y Pérez de la Mora, 2010).

El procedimiento consiste en presentar un estímulo neutro (EN) que por sí mismo no genera una respuesta pero que después de ser presentado varias veces de forma simultánea con un estímulo aversivo, también llamado estímulo incondicionado (EI) que produce una respuesta de miedo, aversión o asco de manera innata. Ocurrirá que el EN (originalmente) se convierte en un estímulo (EC) ejerciendo una respuesta (RC) (LeDoux, 2001; Pezze y Felon, 2004; Shin y Liberzon, 2010).

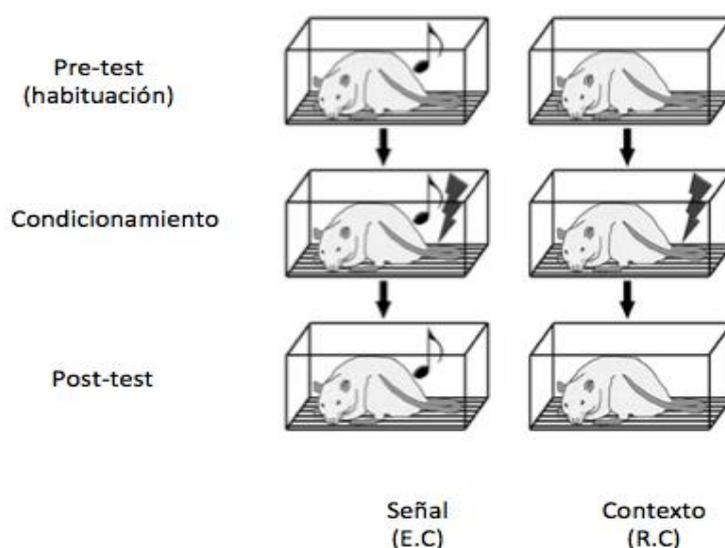


Figura 3.1. Protocolos básicos del paradigma de condicionamiento. *Un tono o luz puede servir como estímulo neutro que al parearse con un choque eléctrico se obtendría un estímulo condicionado producto de tal pareamiento, el cual adquiere propiedades de reforzamiento y ejerce respuestas condicionadas de miedo (Luyten, 2011).*

En el *condicionamiento operante*, el animal emite una respuesta para obtener o evitar alguna consecuencia. En este caso sí ocurre un aprendizaje. Al animal se le presenta una consecuencia satisfactoria o desagradable que incremente o disminuya la probabilidad de ocurrencia de nuevo. Aquí el experimentador determina el inicio y fin de cada ensayo, donde el animal opera con libertad el aparato en donde se le coloca basado en tres componentes: estímulo, respuesta y consecuencia (Gluck, 2008)

En el análisis experimental de la conducta operante se observa cómo los animales se autoadministran alguna droga, o cómo muestran preferencia por el mismo contexto en donde la recibieron, en ausencia de la misma. Por ejemplo, al roedor se le aplica una estimulación eléctrica en el cerebro, se deja que explore la zona y se observa cómo el propio animal regresa al lugar donde se le administró una breve estimulación eléctrica. Se le vuelve a administrar dicho estímulo, por segunda ocasión. Como resultado se obtiene que el animal aprende en el momento en que decide regresar al lugar en espera de más estimulación eléctrica (Olds, 1955).

## MODELOS DE ANSIEDAD CONDICIONADOS

El procedimiento consta de entrenamientos cuyas variables extrañas pueden ser controladas.

Se emiten respuestas que ocurren típicamente en presencia del peligro, como la conducta defensiva (respuestas de *freezing* o *escape*), las respuestas del sistema nervioso autónomo (cambios en la presión sanguínea y ritmo cardíaco), y las respuestas neuroendocrinas (liberación de hormonas de las glándulas pituitaria y adrenal). El sujeto no tiene que aprender a actuar estas respuestas debido a que estas son innatas, respuestas típicas de las especies ante amenazas y son expresadas automáticamente en presencia del estímulo apropiado. Lo que el sujeto está aprendiendo es la asociación que permite un estímulo novedoso, un aviso de

peligro, a obtener las respuestas defensivas del peligro actual (LeDoux, 2012).

Se evalúan las respuestas fisiológicas e indicadores de estrés que incluyen la potenciación de síntomas vegetativos como los reflejos, los estímulos de dolor u otros tipos de amenaza en un ambiente natural como la exposición a depredadores, a su olor, o ataques por congéneres dominantes agresivos, sobresaltos, congelamiento, evitación, acicalamiento etc. (Luyten, 2011; Canteras, 2012). Así como la emisión de vocalizaciones de alta frecuencia, el congelamiento del animal, la defecación, la amplitud de los reflejos, la actividad locomotora, evitación pasiva y activa, respuestas de escape, congelamiento o ausencia total de movimiento del esqueleto y las vibrisas a excepción de los músculos respiratorios (Cárdenas, 2002; Bailey y Crawley, 2009).

– *Evitación Pasiva y Activa*

La evitación activa se refiere a respuestas que el animal tiene opción de operar (instrumentales) decidiendo si la situación es o no peligrosa. El roedor tiene la posibilidad de movilizarse para evitar de forma activa el estímulo aversivo (estímulo incondicionado) que le es presentado junto con un tono (estímulo condicionado), de esta forma le genera pistas al animal para anticipar un peligro (Mora-Gallegos, 2014).

En la evitación pasiva, al animal se le proporciona un castigo (electrochoque) cuando emita una determinada respuesta (correr, bajar de una plataforma elevada). Cuando se le vuelve a colocar en el mismo contexto, el animal inhibe su respuesta. Por ejemplo, en la *tarea de una vía*, se tienen dos compartimentos: de un lado al animal se le administrará un choque eléctrico; mientras que el otro lado del compartimento permanecerá seguro. De esta forma el animal mostrará una evitación pasiva, donde aprende a anticipar el castigo. En la *tarea de dos vías*, se proporciona el choque eléctrico en ambos compartimentos de manera alternante, donde el animal tiende a moverse

constantemente y aprende que evitará el castigo por señales aproximativas previamente emparejadas.

– *Pruebas de Conflicto de Geller-Seifter y de Voguel*

Consisten en un programa de reforzamiento. Al animal después de un periodo de privación de alimento (comida o agua), es introducido a un dispositivo experimental equipado con bebederos o contenedores de comida donde se le entrena para que presione una palanca para recibir el alimento (recompensa). Una vez terminado el ensayo, se le liberará comida, sólo que ahora, los contenedores estarán acompañados de un choque eléctrico al momento en que su lengua entre en contacto (Cryan y Sweeney, 2011).

Estos paradigmas generan un conflicto en el animal entre decidir si estar sediento o con hambre y así no recibir el estímulo; O bien, saciar su necesidad pero recibiendo el estímulo aversivo. En condiciones experimentales, los efectos ansiolíticos de drogas como el diazepam, zolpidem, propofol, tienden a minimizar el conflicto haciendo que haya un aumento del castigo acompañado del consumo de agua o comida (Cryan y Sweeney, 2011).

– *Potenciación Del Reflejo De Sobresalto*

El aparato consta de dos cámaras, en una habitación se adhiere un cilindro eléctrico conectado a un acelerómetro que transduce los movimientos del roedor para inducir el sobresalto. Este aparato atenúa los sonidos y la luz. Los sobresaltos están acompañados de aire comprimido que son dirigidos hacia la parte dorsal del roedor a través de un tubo (Cárdenas y Navarro, 2002).

Al inicio, se coloca al animal en la cámara para habituarlo al ambiente por 5 min, y posteriormente se hacen entrenamientos donde se le presenta una señal (e.g. luz) que al ser pareada con una descarga eléctrica, el animal

presentará el sobresalto. Posteriormente, se realizan una fase de prueba donde se le presentará únicamente un estímulo acústico fuerte, en ausencia de la luz, resultando en un susto normal. Luego, en otro ensayo se mide el impacto del sobresalto pero con la presencia de la luz más el sonido fuerte, provocando la potenciación del reflejo de sobresalto (Cárdenas y Navarro, 2002).

Al iniciar la prueba, se le administra fármacos que calmen o atenúen la conducta de miedo y ansiedad en el roedor, y de esta manera evaluar qué papel juegan (Cárdenas y Navarro, 2002).

– *Congelamiento Inducido por Miedo*

Esta conducta se obtiene del condicionamiento al miedo, visto anteriormente. En algunos modelos condicionados al miedo se observa esta respuesta defensiva, que se caracteriza por la ausencia de movimientos esqueléticos, a excepción de los músculos para la respiración, ante estímulos que le causan aversión produciéndole miedo.

## MODELOS DE ANSIEDAD INCONDICIONADOS

Este tipo de modelos tienden a explotar la conducta innata o natural del animal en respuesta a estímulos aversivos que provoquen un daño potencial. Por lo tanto, no requiere un entrenamiento previo.

Por ejemplo, ya que el roedor presenta un miedo innato a las alturas, en la prueba de campo abierto se evalúan los niveles de ansiedad, midiendo el porcentaje de tiempo que el roedor pasa en la zona central en donde hay más luz que en los bordes en donde hay más oscuridad, así como los episodios de inmovilidad. Mientras que en la caja de luz-oscuridad consiste de dos compartimentos, uno iluminado y otro oscuro, este último es iluminado con una luz roja (15 lux) para observar el comportamiento del roedor. Se observa el tiempo que pasan en cada compartimento, la latencia desde su

primera entrada, así como el número de entradas al compartimento iluminado, con el fin de medir la ansiedad (Del Boca, 2013).

– *Prueba de Campo Abierto*

El roedor es colocado en un espacio que consta de una zona iluminada, donde el animal explorará libremente.

Ya que el roedor presenta un miedo innato a espacios iluminados, en la prueba de campo abierto se evalúan los niveles de ansiedad midiendo el porcentaje de tiempo que el roedor explora la zona central en donde hay más luz que en los bordes (zona periférica) donde hay más oscuridad, la distancia y velocidad del desplazamiento. Los parámetros conductuales que se muestran son el acicalamiento, los episodios de actividad locomotora (Cryan y Sweeney, 2011; Mora-Gallegos, 2014).

Ya que el área central es más brillante a diferencia de las áreas oscuras, se producirán respuestas de ansiedad agudas. La administración de drogas ansiolíticas, como las benzodiazepinas, aumentarán el número de entradas y el tiempo consumado en el espacio iluminado, reduciendo la ausencia de movimientos que el animal tiende a mostrar (Cryan y Sweeney, 2011; Mora-Gallegos, 2014).

– *Caja luz y oscuridad*

Se basa en la conducta natural de los roedores a explorar lo nuevo. Permite que el animal explore en un ambiente aversivo.

Consiste en una caja con dos compartimentos, una zona con luz y otra oscura. Como en la prueba anterior, el roedor también tiende a evitar o a explorar poco las zonas iluminadas (Pérez de la Mora e tal., 2003).

– *Prueba de Laberinto elevado en Forma de Cruz*

El roedor tiene un miedo innato a las alturas y a los espacios abiertos. En el laberinto elevado en forma de cruz, el animal muestra la tendencia a evitar los sitios luminosos y las alturas. Consiste en cuatro segmentos: dos brazos cerrados con paredes a los lados para ofrecer un espacio cerrado y oscuro, y dos brazos abiertos que carecen de paredes y, por lo tanto, es luminoso (P. de la Mora, 2003; Contreras, 2003).

Cada roedor es colocado en el centro de la plataforma a manera de quedar frente a un brazo cerrado del laberinto. La forma de observar si hay o no ansiedad es evaluando el tiempo que pasa y la frecuencia de entradas que transitan en los brazos cerrados y abiertos del laberinto tomando el porcentaje de tiempo que gastó en la parte distal de los brazos abiertos y el total de ocasiones que hunde su cabeza en dicha parte. Asimismo, se mide el “*head-deeping*” que consiste en una conducta del roedor en la que se asoma por debajo de los brazos abiertos; de igual forma, se miden el estiramiento, la exploración, la locomoción y el acicalamiento como un indicador de ansiedad. En esta conducta exploratoria el roedor toma un riesgo caracterizado por una motivación a recorrer los brazos abiertos (Del Boca, 2013; Mora-Gallegos, 2014).

En un estado normal de ansiedad el animal transita en los brazos cerrados de laberinto, sin embargo, con la administración de fármacos ansiolíticos como buspirona, diazepam, clozapina, paroxetina (benzodiazepinas) permitirá al animal permanecer y transitar más tiempo en los brazos abiertos y zonas luminosas (P. de la Mora, 2003; Contreras, 2003).

– *Prueba de Enterramiento Defensivo*

El enterramiento defensivo es un parámetro de conducta para medir la ansiedad que presentan los roedores. En este modelo se explota la tendencia

natural del roedor por enterrar aquellos estímulos que le representan una amenaza potencialmente dañina (P. de la Mora, 2003; Contreras, 2003).

La prueba consiste en colocar al roedor dentro de una caja con cama aserrín que contiene una barra electrificada. Una vez que el animal hace contacto con ésta se le aplica un choque de baja intensidad. La descarga eléctrica representa un estímulo aversivo, lo que provoca ansiedad e induce la conducta de enterrar el objeto aversivo. Los parámetros a medir, una vez recibido el choque eléctrico, son el tiempo que el animal tarda en cubrir al electrodo con aserrín (latencia), y el tiempo que emplean para cubrir dicha fuente aversiva donde se observan movimientos vigorosos de las extremidades delanteras. Mientras más tiempo invierta el animal en ejecutar esta conducta representará mayor ansiedad y viceversa (P. de la Mora, 2003; Contreras, 2003).

La administración de fármacos que ayuden a calmar o suprimir las conductas de miedo y ansiedad (ansiolíticos) como las benzodiazepinas, ayudarán a disminuir la conducta de enterramiento (Cárdenas y Navarro, 2002).

## **CRITERIOS DE VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LOS MODELOS ANIMALES**

De acuerdo con Belzung y Lemoine (2011), existen diferentes criterios indispensables...

1. Que exista una similitud entre la patología que pretende simular y lo que se observa. En este punto, la ausencia de tal, da como resultado el inconveniente para establecer una categorización del trastorno.
2. Que refleje de manera eficiente los efectos que presentan las sustancias en la condición normal o anormal de la patología que se pretende simular, con el fin de evitar *falsos positivos*, es decir, sustancias que resultan con un efecto terapéutico en el modelo experimental, pero no en la patología que se pretendió simular.

Asimismo, evitar *falsos negativos*, o cuando la sustancia no presenta un efecto en el modelo, pero sí en la patología que se simula.

3. Que el modelo mida aquello que pretende medir (o pretende simular).
4. Que dicho modelo sea capaz de reproducir los mismos efectos bajo las mismas condiciones

## **CONSIDERACIONES EN EL USO DE MODELOS ANIMALES**

Con la finalidad de mejorar la manipulación experimental en los modelos animales, hay que tener en cuenta distintos factores que son de importancia biológica. Uno de los percances comunes que se llegan a presentar en un ensayo, tiene que ver con las diferencias entre cepas de roedores, porque dichas diferencias influyen en los reportes de las pruebas conductuales. Por ejemplo, cuando se trabaja con ratas albinas, es elemental considerar que tienen una baja agudeza visual, haciendo que no haya un control de los niveles de luz entrante, esto hace que cuando se tiene que realizar la habituación, les tome hasta 3 horas adaptarse a la obscuridad, a diferencia de las ratas pigmentadas, las cuales perciben algunos tipos de colores – *visión tricromática*– como los azules, verdes y ultravioletas, haciendo que su habituación sea de 30 minutos aproximadamente (Burn, 2008)

Otro aspecto que involucran las cepas es su relación con la heterogeneidad que fomenta resultados conductuales dispares. Hay que tener en cuenta el comportamiento de las cepas de roedores, por ejemplo, hay cepas de ratas con menor sensibilidad a eventos nocivos a diferencia de otras. Esto puede traer en consecuencia resultados contradictorios de un mismo modelo pero en distintos laboratorios. Basados en este enfoque, hay investigadores que sugieren el uso e interpretación de los modelos entre distintos laboratorios (Burn, 2008).

Asimismo, para evitar sesgos obtenidos en los reportes conductuales de los roedores, se ha sugerido la aplicación repetida de los experimentos conductuales que disminuirían las diferencias individuales entre sujetos obteniendo resultados más precisos, teniendo en cuenta que el número de

animales que se emplean aumentaría. Tal sugerencia ha llevado al análisis de que los animales de laboratorio con un telencéfalo y conexiones *relativamente pobres* nos dan una pista en la presentación de cierto grado de individualidad (Contreras, 2003).

En cuanto al enfoque farmacológico de la conducta de la ansiedad, los estudios al respecto han reportado que la administración de fármacos selectivos y no-selectivos de antagonistas y agonistas dentro de las regiones cerebrales de los roedores inducen resultados contradictorios, en cuanto a la conducta relacionada a la ansiedad, ya que muchas veces el sitio de inyección de las cánulas en la región a examinar no es exacto, e incluso no muestra como resultado el efecto deseado en la conducta de ansiedad. La cuestión radica, según varios reportes, en la respuesta producida atribuida a la dosis del fármaco en la región donde se administra, y al método conductual empleado (Fuchs y Flügge, 2006).

La administración de fármacos es elemental en estudios de conducta, ya que ayudan a determinar las consecuencias de las distintas dosis inyectadas en la región encefálica a estudiar, para entender cómo afectan de manera neurobiológica a la ansiedad y proceder al desarrollo de un tratamiento/intervención. Es por esto, que el sitio de inyección a estudiar es un requerimiento importante en el estudio de la conducta (Fuchs y Flügge, 2006).

Otros factores extraños se suscitan en las pruebas conductuales. A la hora de observar el comportamiento de la ansiedad, se debe explorar si el estrés generado en el animal se produjo de forma natural, por manipulación del experimentador, o debido a un factor extraño –no controlado– por el experimentador. Asimismo, es necesario tener en cuenta las implicaciones que destacan en la percepción de los roedores como los factores que afectan su visión, su audición, su olfato, si son diurnos o nocturnos, sociales o solitarios, etc., a tener en cuenta para obtener un ensayo adecuado (Burn, 2008).

Existen diferencias entre los individuos, como ciertos eventos traumáticos, que los modelos animales ignoran (Sotres-Bayon, 2008). Por lo tanto, tener en cuenta otros fenómenos que se presentan en dicha conducta promovería resultados más confiables.

Se dice que otra implicación de los modelos animales que fomentan la confusión de los resultados es la variabilidad interindividual y de género (debido al dimorfismo sexual). El dimorfismo sexual, se presenta en la pubertad de los roedores, significa que están pasando por una etapa de transición de un estado de asexualidad a uno de sexualidad. Esto influye en su conducta porque viene acompañado de cambios cerebrales, lo cual se relaciona a cómo responden al estrés y al peligro. Esta cuestión ha llevado a sugerir que para resultados más confiables, las pruebas conductuales sean ejecutadas en los animales adultos, puesto que ya habrían alcanzado la madurez sexual (Donner y Lowry, 2013).

## CAPITULO 4

### NUEVOS HALLAZGOS EN EL ESTUDIO DE LA ANSIEDAD

#### *Circuitos neurales que muestran actividad durante el miedo condicionado*

Adentrándonos a los circuitos que modulan al miedo, el complejo basolateral de la amígdala actúa como un *locus* de entrada sensorial de convergencia. Igualmente, se ha hallado que es un sitio de asociación entre el EC-EI que subyace al miedo condicionado, de aquí, esta asociación es proyectada de los circuitos intra-amigdalinos al núcleo central, donde hay proyecciones separadas o que divergen en las estructuras del hipotálamo y el tronco cerebral que median las respuestas al miedo (LeDoux, 2000).

La información de un estímulo que es emocionalmente significativo alcanza al complejo basolateral de la amígdala (BLA) y al núcleo lateral (LA) donde dicha asociación del estímulo condicionado e incondicionado toma lugar (LeDoux, 2007). Acto seguido, la nueva información es transportada hacia el núcleo central medial amigdalino cuyas neuronas GABAérgicas o glutamatérgicas de salida contenidas activan o desinhiben, y así, una respuesta ansiogénica apropiada sea implementada (Pérez de la Mora, 2012).

El complejo basolateral (BLA) posee dos tipos de neuronas, en su mayoría glutamatérgicas. La información de un estímulo condicionado e incondicionado llega al BLA por medio de entradas de neuronas glutamatérgicas desde ambas regiones cortical y subcortical (McDonald, 2001; P. de la Mora, 2012; Marek, 2013)

Concluyendo, la amígdala se activará al reconocer la existencia de peligro (huida-pelea). Los núcleos amigdalinos participarán, así el complejo basolateral recibe la información externa que nos habla de si el sujeto decide enfrentar o no el riesgo, e información visceral proveniente del organismo, así como la información somatosensorial que se almacenó en el tálamo. Tras su

procesamiento local esta información enviada a los núcleos central, al núcleo cama de la estría terminal, al núcleo accumbens y a la corteza prefrontal en donde se genera la sintomatología de la ansiedad (Pérez de la Mora, 2012).

Durante la activación de los núcleos amigdalinos anteriormente señalados, su conexión con los centros autonómico y somático se desencadena una respuesta que involucra todo el comportamiento ansiógeno: la secreción de hormonas hipotalámicas, las funciones vegetativas y la intensidad de reflejos. Asimismo, recibirán información glutamatérgica proveniente del tálamo y la corteza, transmitiendo un mensaje excitatorio a otras neuronas en estas mismas regiones cerebrales implementando respuestas fisiológicas de la ansiedad (Pérez de la Mora, 2012).

Finalmente, otra información dopaminérgica, noradrenérgica y serotoninérgica que provienen de distintos núcleos antes señalados (véase neuroquímica de la ansiedad) que llega a la amígdala y sus núcleos y áreas cerebrales vecinas como el núcleo accumbens, contribuyen a generar y guardar el contenido emocional (Pérez de la Mora et al, 2012).

### *Conexiones entre la amígdala y la corteza prefrontal*

Gracias a estudios con técnicas de neuroimagen funcional y a la observación clínica tanto en sujetos normales como en pacientes con daño cerebral adquirido, se ha encontrado que la corteza prefrontal posee una relación con la amígdala debido a que forman parte de un conjunto de regiones cerebrales con un largo circuito, el cual comparten, que incluye al cíngulo anterior, al hipocampo y a la ínsula (Davidson, 2002; Sánchez-Navarro, 2004).

La corteza prefrontal envía eferencias glutamatérgicas que hacen sinapsis en las neuronas gamma-amino-butíricas (GABA), esto provee un input inhibitorio a la amígdala (Amaral, 1992).

Como es sabido, la corteza frontal no es una zona de tejido homogéneo sino que posee una citoarquitectura diferenciada, a razón de los sectores dorsolateral, centromedial y orbitofrontal; así como diferencias funcionales entre cada hemisferio derecho e izquierdo. Además de poseer circuitos que salen y conectan hacia otras regiones para modular la emoción (LeDoux, 2002). Tal conexión se da con la amígdala, al igual que otras regiones como el cíngulo anterior, el hipocampo, y la ínsula, cada uno de los cuales contribuyen a los mecanismos de la emoción (Davidson, 2000).

Para describir tal sistema de conexión se ha desarrollado la teoría acerca de la existencia de un *sistema de retiro* (Davidson, 1999) que explica cómo el organismo se aparta ante el origen de estímulos aversivos, y cómo organiza respuestas que sean apropiadas a dichas señales o amenazas. Tal sistema genera emociones negativas relacionadas al retiro, como lo son el asco y el miedo (LeDoux, 2002).

Otros hallazgos mediante lesiones en la corteza prefrontal medial de roedores demuestran una prolongación en el mantenimiento de la respuesta aversiva condicionada, esto implica que la función de la corteza prefrontal medial es inhibir a la amígdala como un componente activo de extinción. En ausencia de este input inhibitorio, la amígdala permanece sin control y continúa manteniendo la respuesta aversiva aprendida (LeDoux, 2002).

Ya que existen diferencias individuales en la activación del prefrontal, existe una asimetría significativa que predice la magnitud del post-estímulo de sobresalto seguido de la presentación de una imagen o representación de tipo emocional, lo que quiere decir que esta activación del prefrontal izquierdo facilita dos procesos de manera simultánea: mantener las representaciones del reforzamiento conductual en la memoria de trabajo, e inhibir a la amígdala (LeDoux, 2002).

### *La corteza prefrontal y el control del miedo*

La investigación respecto al miedo/ansiedad, anatómicamente, se ha mantenido centrada en la amígdala con base en teorías y modelos de tipo biológico que han explicado dos áreas, filogenéticamente hablando: aquellas áreas corticales más evolucionadas debido a su desarrollo, y las áreas subcorticales más viejas desarrolladas a lo largo de nuestra evolución como especie. Por lo tanto, se creería que la amígdala y sus conexiones subcorticales son suficientes, sin embargo, la corteza prefrontal (PFC) aparece como un regulador entre estas dos áreas, y, por lo tanto, tiene un rol muy importante en la emoción (Sotres-Bayon y Quirk, 2010).

Hay estudios recientes que manifiestan el papel que poseen las subregiones de la corteza prefrontal medial. De esta forma, se ha sugerido a la subregión de la corteza prefrontal medial (mPFC), la región infralímbica, como un sitio de plasticidad que participa en la inhibición de las respuestas al miedo que se dan después de la extinción. En contraste, otros hallazgos proponen a la región prelímbica de la corteza prefrontal medial como el sitio implicado en la producción de las respuestas al miedo (Sotres-Bayon y Quirk, 2010).

Una propuesta es que la corteza prefrontal medial tendría acceso a aquella información que la amígdala no, aquello que hace posible la regulación emocional por medio de otras estructuras que la integran sugiriendo así, un papel dentro del miedo para cada estructura, por ejemplo: la historia emocional de un estímulo a la amígdala; el contexto y tiempo al hipocampo; el estado interno a las monoaminas producidas en el tronco encefálico; y la información cognitiva y mnemónica a las regiones orbital y lateral de la corteza prefrontal. Tales acciones, según se manifiesta, serían integradas finalmente, por las neuronas de la corteza prefrontal medial (mPFC), y si un umbral es excedido estas impulsarían al miedo (Sotres-Bayon y Quirk, 2010).

Así mismo, una de las razones por las que se ha sugerido que la amígdala necesita de la corteza prefrontal para el miedo, es por la sugerencia de que existen redes excitatorias de la subregión prelímbica, e inhibitorias de la

subregión infralímbica, que interactúan por medio de conexiones o vías recíprocas inhibitorias. De esta forma, el control del prefrontal sobre la amígdala aumentaría la flexibilidad de respuesta del organismo ante las señales de peligro (Sotres-Bayon y Quirk, 2010).

#### *La relación entre las reacciones defensivas mediadas por la amígdala y la supresión de éstas por la corteza prefrontal*

En el paradigma de la *evitación activa de una señalización* el animal aprende a evitar un choque eléctrico señalizado por un estímulo auditivo. Se sugirió que este paradigma está integrado por los núcleos amigdalinos (Chook, Cain, LeDoux, 2010), así como por la corteza prefrontal infralímbica la cual involucraría la adquisición y expresión de las fases de dicho paradigma, cuya función inhibiría al núcleo central de la amígdala encargado de mediar la generación de respuestas Pavloviana, lo que significa que es la principal estación de salida de las respuestas de miedo condicionadas (Pantazopoulos y Paré , 2005; Moscarello y LeDoux, 2013).

Para probar lo anterior, se realizaron pre-entrenamientos que demostraban que al lesionar el área del córtex prefrontal infralímbico las respuestas de la conducta del *freezing* aumentaban, lo que causaba una disminución de la conducta de evitación; Por el contrario, una lesión en el núcleo central amigdalino produjo una reducción del *freezing*, lo que facilitó la conducta de evitación (Moscarello y LeDoux, 2013).

#### *La importancia del núcleo accumbens en la modulación biológica de la ansiedad*

El núcleo accumbens se compone de dos subregiones: el *core*, que está conectado más cerca de los núcleos motores; y el *shell*, interconectado con los núcleos límbicos. Se encuentra localizado dentro del estriado ventral, cuya estructura está dentro de los ganglios basales y consta de dos divisiones: una porción dorsal (caudado y putamen), y una porción ventral (núcleo accumbens) y consiste en un área de convergencia para las entradas

de información desde la amígdala, el hipocampo, las regiones perirrinales y prefrontales. Gracias a una inervación dopaminérgica recíproca a través de la vía mesolímbica entre la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, ocurrirá una activación ante estímulos estresantes y aversivos no condicionados, lo que hace posible su mediación en funciones como la recompensa, la motivación y la toma de decisiones (Levita, 2002; Bradfield y McNally, 2010).

El núcleo accumbens ha sido implicado en la exposición a estímulos estresantes y estímulos incondicionados aversivos, con la activación del sistema dopaminérgico. Es un área de convergencia para las entradas de estructuras como la amígdala, el hipocampo, las regiones prefrontales y perirrinales, lo que permite que haya una formación compleja de redes neuronales que median las funciones como la adquisición, codificación y recuperación de la experiencia aprendida, es decir, del aprendizaje aversivo y de los procesos de memoria (Levita, 2002).

Se ha estudiado que la amígdala basolateral, el hipocampo y el tálamo, poseen entradas de información que convergen hacia el núcleo accumbens, haciendo posible una serie de funciones que involucran al miedo, el dolor, el estrés, y el disgusto, así como en estímulos aversivos que han sido previamente condicionados (*condicionamiento pavloviano*), donde su participación consiste en el aumento de dopamina en respuesta a eventos aversivos, como la restricción y los choques eléctricos, durante la conducta observada en modelos animales (Levita, 2002; Richard y Berridge, 2005; Martínez, 2008; Bradfield y McNally, 2010).

Mediante experimentos neuroquímicos, se sabe que el papel del núcleo accumbens consiste en recibir proyecciones glutamatérgicas de la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal. A su vez, envía proyecciones GABAérgicas al área tegmental ventral (ATV), a la sustancia nigra y al pálido ventral (Martínez, 2008; Haber y Knutson, 2009; Love, 2013). Actúa asimilando información de metas u objetivos de la corteza prefrontal, el contexto ambiental del hipocampo, y el significado emocional que proviene de la amígdala para influenciar en el planeamiento motor y en la ejecución de

una acción debido a sus conexiones con el pálido ventral y en el mesencéfalo. A través de estas largas proyecciones recíprocas, el núcleo accumbens influencia la translación de voluntad a la acción (Love, 2013).

El núcleo accumbens recibe señales glutamatérgicas de las regiones cortical y subcortical, asimismo, recibe señales dopaminérgicas del mesolímbico. La mayoría de sus entradas están compuestas por entradas glutamatérgicas excitatorias que provienen de las áreas límbicas (amígdala, corteza prefrontal e hipocampo). Mientras que posee axones de neuronas dopaminérgicas, pues está anatómicamente interconectado con los sistemas límbico y motor. Asimismo, neuronas de dopamina son liberadas dentro del accumbens debido a su localización en el mesencéfalo ventromedial particularmente, del área tegmental ventral (Kalivas y Duffy, 1995; Ikemoto et al. 1999; Cerovic et al. 2013).

#### *La Oxitocina y su implicación en la ansiedad*

La oxitocina es un neuropéptido que se sintetiza en el hipotálamo específicamente en los núcleos: paraventricular (PVN) y supraóptico (SON). Esta es segregada por las células secretoras, las neuronas magnocelulares, en el hipotálamo. Posteriormente es transportada a la hipófisis posterior. Es liberado de forma central para ejercer procesos neuronales (Lee, 2009; Neumann y Landgraf, 2012).

Es una hormona cuyas propiedades son más conocidas por su papel en la lactancia y en el parto. Ayuda a la contracción del útero ayudando a la labor del parto (Dale, 1906; Neumann y Landgraf, 2012).

A nivel central, actúa como un neurotransmisor, atraviesa la barrera hematoencefálica, o bien, se dirige hacia el fluido cerebro-espinal e ingresa al fluido extracelular mediante terminales axonales que contienen los receptores a la oxitocina. Las proyecciones de oxitocina de las neuronas parvocelulares del hipotálamo se dirigen hacia distintas áreas que incluyen regiones límbicas en el encéfalo como la amígdala, el núcleo accumbens, el estriado dorsal, el

núcleo de la cama de la estria terminal y la médula oblongata (bulbo raquídeo) (Gimpl, 2001; Lee, 2009; Fuxe, 2012).

A la oxitocina se le ha relacionado con conductas de tipo afiliativas, en la preferencia social para fines reproductivos, en la ansiólisis (Olf, 2013),. Así como en la disminución de algunos síntomas de la fobia social (Love, 2013).

Se ha encontrado que la oxitocina está relacionada a la ansiedad por su interacción con las vías neuronales responsables de procesar los estímulos motivacionalmente relevantes, en particular, parece impactar la actividad dopaminérgica dentro del sistema mesocorticolímbico, el cual es crucial no sólo para la conducta de recompensa y motivación sino también para la expresión de conductas parentales (Love, 2013).

Otros estudios señalan a la oxitocina y la vasopresina como reguladores de la ansiedad y el afrontamiento al estrés. Se dice que la oxitocina en el sistema central tiene efectos ansiolíticos, mientras que la vasopresina muestra acciones ansiogénicas. A nivel anatómico, los efectos inducidos por estos neuropéptidos están determinados por la localización de sus receptores en los circuitos hipotalámicos y límbicos, así como la concentración de su ligando en el fluido extracelular y la densidad de sus receptores determinan la intensidad y duración de sus acciones centrales y periféricas (Veenema y Neumann, 2008; Stoop, 2012; Neumann, 2008; Lee, 2009).

En resumen, la oxitocina podría ejercer algunos efectos en la conducta social a través de su impacto con las redes que fomentan las conductas de motivación, promoviendo que ocurra ambas interacciones positivas (conducta maternal, *pair-bonding* o vínculo de pareja –cortejo y la actividad sexual–, altruismo, confianza) y negativas (agresión, territorialidad) dependiendo el contexto (Neumann, 2012).

## **CAPITULO 5**

### **CONCLUSIÓN**

A lo largo de este trabajo se han revisado las bases biológicas del comportamiento, se ha comentado que hablar de la conducta emocional abarca un sustrato anatómico-funcional, y se ha destacado que dichas emociones tienen una sobrecarga química y autonómica. Si una emoción es mal tratada clínicamente si no se tienen las respuestas adecuadas, puede existir el riesgo de desarrollar desórdenes psiquiátricos. Es importante rescatar que las emociones tienen un carácter adaptativo ya que nos alertan y protegen contra situaciones que atenten contra la integridad física y mental.

Asimismo, ha sido posible señalar que las entidades de angustia, miedo, y estrés son respuestas del estado mental y de tipo orgánico que acompañan a la ansiedad. Es decir, concomitan con la ansiedad. Si se aísla a tales entidades no se está tomando en cuenta que la ansiedad desencadena riesgos dañinos a la salud física y mental de la persona.

Dado su origen evolutivo, se reexaminó que toda especie no humana posee emociones, si bien no tan elaboradas como en el humano debido al desarrollo del sistema nervioso, sí presentan conductas emocionales básicas que le permiten adaptarse y supervivir a su entorno. Dichas expresiones emocionales son estereotipadas debido a su origen evolutivo.

Al margen de la fisiología de la ansiedad, se ha revisado que nuestro organismo responderá internamente cuando el sistema nervioso envíe y reciba señales que provengan del exterior, respondiendo de manera innata. Por lo tanto, distintas áreas cerebrales integrarán a la ansiedad a través de sistemas de neurotransmisión como una forma de comunicación celular, y que se expresan en distintas zonas del encéfalo ante señales estresantes.

En el ámbito de la evaluación de alteraciones comportamentales en animales, es un hecho que los trastornos psiquiátricos conllevan una subjetividad no

expresada en los animales, sin embargo, son la filogenia del sistema nervioso y los métodos utilizados en el laboratorio de conducta, herramientas que han mostrado una similitud anatómico-funcional, esto ha servido para tratar una alteración mental. Y teniendo en cuenta que a escala filogenética, los roedores también poseen un sistema nervioso (lisencéfalo), y que es mediante la localización estereotóxica exacta de sus regiones cerebrales lo que permite la investigación de patologías humanas. De igual forma, es claro que los animales exhiben respuestas de miedo y estrés que se encuentran presentes en la ansiedad.

Conviene aclarar que a menudo se confunde a la ansiedad con el trastorno por depresión debido a que suelen ser dos trastornos comórbidos, sin embargo, los modelos animales que estudian a la depresión han permitido diferenciarla de la ansiedad. Por ejemplo, en una prueba de nado forzado utilizada comúnmente para mostrar la depresión, los sujetos a experimentación muestran una conducta llamada: desesperanza aprendida, es decir, el animal después de cierto periodo de tiempo, suspende su nado forzado y aprende que ya no es necesario nadar más, así que deja de esforzarse para evitar no ahogarse y opta por únicamente flotar con ayuda de sus patas. Dicha respuesta conductual, se dice, nos habla de una manifestación relacionada a la depresión. Es por esto que la manipulación experimental permite el entendimiento y diferenciación de las psicopatologías.

Finalmente, se discutió qué es lo que se ha estudiado y se sabe acerca de la ansiedad. Dichas investigaciones sobre otras áreas cerebrales que integran a la ansiedad y el miedo como la corteza prefrontal nos dice que la ansiedad no es exclusiva de la amígdala. En cuanto a la función de la transmisión química sobre la conducta emocional nos muestra que dichos mensajeros químicos no se remiten a aumentar una emoción positiva o suprimir una emoción negativa, pues habrán receptores para cada tipo de mensajero que muestren patrones de conducta distintos a los que se esperaría. Es decir, un neurotransmisor conocido por disminuir la ansiedad podría tener receptores que la aumenten o viceversa, depende el modelo conductual por el cual se

prueben sus efectos. Esto nos lleva a entender la importancia de la validez predictiva para un tratamiento farmacológico y conductual adecuados.

En conclusión, a través de la manipulación experimental se tienen nuevos estudios acerca de las funciones mentales y su expresión químico-farmacobiológica en el cerebro. El estudio de las alteraciones psicopatológicas lleva a la generación de tratamientos. De esta manera, se justifica la necesidad de la psicología en conocer el análisis e investigación sobre las bases biológicas de la conducta para una adecuada intervención en la salud mental.

## REFERENCIAS

Adolphs, R. (2013). *The biology of fear*. Elsevier, Current Biology, Vol. 23 No 2.

Afifi A. & Bergman, R. (2006). *Neuroanatomía Funcional*. 2ª Edición. Sistema límbico. México: McGraw-Hill pp. 281-295.

Arnsten, Amy. (2009). *Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function*. Nature Reviews Neuroscience, Vol. 10.

American Psychiatric Association (2013). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales DSM-V*. Fifth Edition. Washington, DC. London, England.

Averbeck, B. (2010). *Oxytocin and the salience of social cues*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* Vol. 107, No. 20

Barrett & Armony. *Influence of trait anxiety of brain activity during the acquisition and extinction of aversive conditioning* (2009). *Psychological Medicine*, 39: 255-265

Belzung and Lemoine. (2011). *Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression*. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 1:9  
<http://www.biolmoodanxietydisord.com/content/1/1/9>

Bishop S, Duncan J, Brett M & Lawrence AD. (2004) *Prefrontal cortical function and anxiety*. Nature Publishing Group.

Bowers, Choi and Ressler. (2012) *Neuropeptide regulation of fear and*

*anxiety: Implications of cholecystikinin, endogenous opioids, and neuropeptide Y.* *Physiol Behav.* Elsevier. 107:699-710.

Bradfield and McNally. (2010). *The role of nucleus accumbens shell in learning about neutral versus excitatory stimuli during Pavlovian fear conditioning.* *Learning and Memory* 17: 337-343.

Bromberg-Martin, Matsumoto, Hikosaka. (2010) *Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting.* *Neuron Review* 68.

Burn, Charlotte C. (2008). *What is it like to be a rat? Rat sensory perception and its implications for experimental design and rat welfare.* *Applied Animal Behaviour Science* Vol. 112, 1-32.

Cameron, Oliver G. (Ed.). (2002). *Visceral sensory neuroscience: Interoception.* Oxford University Press, Inc.

Carretié L, López-Martín S, Albert J. (2010). Papel de la corteza prefrontal ventromedial en la respuesta a eventos emocionalmente negativos. *Rev Neurol*, 50: 245-52.

Catani et al. (2013) *A revisited limbic system model for memory, emotion and behaviour.* *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37. 1724-1737.

Contreras, Rodríguez-Landa, Gutiérrez-García, Bernal Morales y Saavedra. (2003). *El estudio experimental de la ansiedad y la depresión.* *Revista Ciencia AMC.* Abril-Junio. pp. 29-39.

Craske; Rauch; Ursano; Prenoveau; Pine & Zinbarg. (2009). *What is an anxiety disorder?* *Depression and anxiety* 26: 1066-1085

Damasio, A. R, Grabowski, T, Frank, R, Galaburda, A. M, Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*; 264: 1102-1105.

Deak, A. (2011). *Brain and emotion: cognitive neuroscience of emotions.* *Review of Psychology*, Vol. 18, No. 2, 71-80.

Darwin (1872). *The expression of the emotions in man and animals.* London: John Murray, Albemarle Street. 1872

Davidson, R. (2002). *Anxiety and affective style: role of the prefrontal cortex and amygdala.* *Society of Biological Psychiatry* 51: 68-80.

Denton, D.A et al. (2009) *The role of primordial emotions in the evolutionary origin of consciousness*. Consciousness and cognition 18: 500-514.

Dunsmoor et al. (2008). *Neural correlates of unconditioned response diminution during Pavlovian conditioning*. NeuroImage 40: 811-817.

Dunsmoor, Åhs & LaBar. (2011) *Neurocognitive mechanisms of fear conditioning and vulnerability to anxiety*. Frontiers in human neuroscience Vol. 5.

Eggers, A. (2007) Rewarding Papez circuit: A theory about how to acute stress becomes chronic and causes disease. *Meial Hypotheses* 69 (4): 852-857.

Ferreira et al. (2013) *Psychophysiological consequences arising from the stress of everyday life and work activities*. Salud mental; 36: 141-147.

Fuchs, Eberhard and Flügge Gabriele. (2006). *Experimental animal models for the stimulation of depression and anxiety*. Dialogues Clin. Neurosci. Vol. 8: 323-333.

Füxe, Jacobsen, Höistad, et al. (2003). *The dopamine D1 receptor-rich main and paracapsular intercalated nerve cell groups of the rat amygdala: relationship to the dopamine innervation*. Neuroscience 119: 733-746.

Gimpl G., Fahrenholz, F. (2001). *The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation*. The American Physiological Society.

Gómez, C., Saldívar, A. & Rodríguez, R. (2002). *Modelos animales para el estudio de la ansiedad: Una aproximación crítica*. Salud Mental, 25, 14-24.

Goto Yukiori et al. (2005). *Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior*. Nature Neuroscience Vol 8 No 6.

Green MJ, Malhi GS. (2006) Neural mechanisms of the cognitive control of emotion. *Acta Neuropsiquiátrica*. 18:144-153

Heinze, G. (2003). *La ansiedad: cómo se la concibe actualmente*. Revista Ciencia AMC.

Ikemoto, Panksepp. (1999) *The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior*. Brain Research Reviews 31, 6-41

Insel, & Shapiro. (1992). *Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles*. *Neurobiology*. Vol. 89, pp 5981-5985.

Insel, T. R. & Shapiro, Lawrence E. (2012). *Oxytocin receptors and maternal behavior*. *Annals New York academy of sciences*. 122-141.

Kandel, Eric. (2000). *Principles of neural science*. 4<sup>th</sup> Edition. McGraw-Hill Companies.

Lee, Macbeth, Pagani, Young. (2009). *Oxytocin: the great facilitator of life*. Elsevier. *Progress in Neurobiology* 88, 127-151.

LeDoux, J. (2000). *Emotions circuits in the brain*. *Annual Reviews. Neurosci.* 23: 155-184.

LeDoux, J. (2012). *Evolutions of human emotion*. *Prog Bain Res*; 195: 431-442.

LeDoux, J. (2002). *The emotional brain, fear, and the amygdala*. *Cellular and Molecular Neurobiology*. Vol. 23, Nos. 4/5.

Levita et al. (2012). *Avoidance of harm and anxiety: A role for the nucleus accumbens*. *NeuroImage* 62: 189-198.

Love TM, (2013). *Oxytocin, motivation and the role of dopamine*. *Pharmacol Biochemistry and Behavior*.

Martínez, Oliveirá, Macedo, Molina and Brandao. (2008). *Involvement of dopaminergic mechanisms in the nucleus accumbens core and shell subregions in the expression of fear conditioning*. *Neuroscience Letters*. 446: 112-116.

Mora-Gallegos y Salas. (2014). *Modelos animales de miedo y ansiedad: descripciones neuro-conductuales*. Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica. *Actualidades en Psicología*, 28(117), 2014, 1-12

Moscarello and LeDoux. (2013). *Active avoidance learning requires prefrontal suppression of amygdala-mediated defensive reactions*. *The Journal Of Neuroscience*, Vol. 33: 3815-3823

Neumann, I.D. (2008) *Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males*. *Journal of Neuroendocrinology* 20, 858-865.

Neumann and Landgraf. (2012). *Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors*. Trends in Neurosciences Vol. 35, No. 11

Pérez de la Mora, M. (2003). *Dónde y cómo se produce la ansiedad*. Revista Ciencia. Abril-Junio.

Pérez de la Mora et al. (2012). *The intercalated paracapsular islands as a module for integration of signals regulating anxiety in the amygdala*. Elsevier Brain Research Vol.1476, pp. 211-234.

Pérez de la Mora, Jacobsen, Fuxe et al. (2008). *Wiring and volume transmission in rat amygdala. Implications for fear and anxiety*. Neurochem Res. 33: 1618-1633.

Pezze and Feldon. (2004). *Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning*. Progress in Neurobiology Vol. 74, pp. 301-320.

Philips M.L et al. (2003). *Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception*. Society of Biological Psychiatry 54:504-514

Rolls, E. (2000). *The orbitofrontal cortex and reward*. Cerebral Cortex; 10: 284-294.

Rolls, E. (Ed.) (2000). *The brain and emotion*. Department of Experimental Psychology, Oxford University.

Roxo, Franceschini, Zubarán, Kleber and Sander. (2011). *The limbic system conception and its historical evolution*. The Scientific World Journal 11, 2428-2441.

Sotres-Bayon and Quirk. (2010). *Prefrontal control of fear: more than just extinction*. Curr Opin Neurobiol. Vol. 20:231-235

Skibicka and Dickinson. (2013). *Enteroendocrine hormones – central effects on behavior*. Current Opinion in Pharmacology, 13:977-982.