



**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA ANSIOLÍTICA A LA OXITOCINA NASAL EN
PACIENTES CON ANSIEDAD SOCIAL QUE SE EXPONEN A LA PRUEBA DE TRIEST”**

Por:

Dra. Martha Edith Camargo Calderón

Tesis para obtener el grado de especialidad en:

PSIQUIATRÍA.

Dr. Rafael Salín Pascual

Dr. José Ibarreche Beltrán

Asesor Metodológico

Asesor Teórico



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	2
II.	INTRODUCCIÓN.....	4
III.	MARCO TEÓRICO.....	5
	• Ansiedad social o fobia social.....	5
	• Subtipos del trastorno.....	7
	• Aspectos genéticos.....	9
	• Sistema de neurotransmisores.....	10
	• Modelo neuroendócrino.....	12
	• Neuroanatomía de la ansiedad social.....	18
	• Prueba de Estrés Social de Trier (PEST).....	20
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	22
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
VI.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
VII.	HIPÓTESIS.....	23
VIII.	OBJETIVOS.....	24
IX.	OPERALIZACIÓN DE VARIABLES.....	24
X.	MUESTREO Y MUESTRA.....	24
XI.	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	25
	• Criterios de inclusión.....	25
	• Criterios de exclusión.....	25
	• Criterios de expulsión.....	25
XII.	TIPO DE ESTUDIO.....	26
XIII.	INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.....	26
XIV.	PROCEDIMIENTO.....	27
XV.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31
XVI.	CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.....	34
XVII.	RESULTADOS.....	36
XVIII.	DISCUSIÓN.....	39
XIX.	CONCLUSIONES.....	41
XX.	BIBLIOGRAFÍA.....	43
XXI.	ANEXOS.....	46

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN: Las personas con ansiedad social se caracterizan por un alto grado de sensibilidad que puede coincidir con deficiencias en el funcionamiento social. La administración de oxitocina nasal en pacientes con este trastorno ha demostrado que mejora la cognición social, y se ha teorizado como un potencial agente terapéutico para las personas con trastorno de ansiedad social o como un marcador biológico útil para diagnóstico.

OBJETIVO: Conocer los efectos ansiogénicos de la oxitocina en pacientes con ansiedad social mediante su administración nasal previa a la evaluación de la respuesta en la aplicación de la prueba de Triest (PEST)

MATERIAL Y METODOLOGÍA: Se efectuó la detección de personas con ansiedad social en grupos de estudiantes universitarios mediante el llenado de: Escala de Miedo a la Evaluación Negativa (Fear of Negative Evaluation Scale, FNES), la cual es auto aplicable, posteriormente fue calificada y a los alumnos que presentaron una puntuación que sugiriera ansiedad social (>15 puntos) se les invitó a una entrevista clínica con el psiquiatra responsable del estudio, en la cual se confirmó el diagnóstico de ansiedad social (según criterios del DSM 5), se les aplicó la escala de Leibowitz para valorar el grado de severidad, incluyendo solo pacientes con puntuación de >50 puntos (moderado a grave). Una vez detectados, se les invitó a participar en el protocolo y se les solicitó que firmara una carta de consentimiento informado para participar en el estudio. Se evaluó la respuesta a la prueba de estrés de Triest (PEST), en dos situaciones: Placebo y OXT (Oxitocina). En la prueba se calificó el desempeño de los participantes con una escala de criterios ya establecida por tres médicos responsables del estudio. La prueba se llevó a cabo dentro de un horario matutino con una cámara de video. A los pacientes se les informaba que un grupo de personas desconocidas verían la prueba. La prueba se repetía con un intervalo

de tres días, entre placebo y OXT. En una de estas PEST se aplicaba oxitocina nasal y en el otro placebo. En un diseño de cuadrados latinos, en donde los pacientes reciben ambos tratamientos pero en un orden aleatorio y ciego a los evaluadores y con tres días de diferencia entre la administración de oxitocina o placebo (Lo anterior con la finalidad de evaluar un posible efecto residual de la OXT).

RESULTADOS: En total se realizaron 88 escalas de cribado FNES (Fear of Negative Evaluation Scale) de las cuales solo 30 personas puntuaron más de 15 puntos, el 34% de la población tuvo diagnóstico de fobia social por esta escala y se les invitó a entrevista psiquiátrica completa. Durante la entrevista se corroboró diagnóstico según los criterios del DSM V y se les explicó la metodología del estudio; 26 pacientes aceptaron firmando el consentimiento informado, a los que no aceptaron se les envió a la unidad más cercana de atención psiquiátrica en consulta externa. A los 26 incluidos en el estudio se les realizó la escala de Liebowitz para ansiedad social, calificando la severidad de su padecimiento, reportando una media de 109.34 y moda de 113 puntos, en esta población la gravedad del padecimiento fue grave. Posteriormente se realizaba prueba de PEST donde se les calificaba con un cuestionario del 0 al 10 para evaluar su ejecución, siendo entre mayor puntaje más ansiedad y peor rendimiento en la prueba.

En el grupo de placebo la calificación más alta fue un paciente con calificación de 10, sin embargo las calificaciones más comunes eran 9 y 8, en comparación con el grupo de Oxitocina, donde también hubo otro paciente que calificó con 10, sin embargo las calificaciones más altas fueron de 8 y 7, siendo las calificaciones más comunes valores más bajos, menores de 7, llegando hasta 3 y 2 en mayor número de pacientes, en comparación con el grupo Placebo donde las calificaciones más comunes estaban por arriba de 7, sin embargo ya en el análisis estadístico no encontramos correlación ni significancia estadística

CONCLUSIÓN: En conjunto, la administración intranasal de oxitocina redujo la ansiedad sentida de los pacientes al exponer frente a la cámara, sin embargo no mejoró la calificación en la prueba de PEST de los participantes, y en el análisis estadístico no se encontró correlación estadísticamente significativa. Estos efectos se observaron de manera más visible entre los pacientes con puntuación mayor en la escala de Liebowitz, sin embargo no fue estadísticamente significativo. Si bien existe una considerable emoción sobre el valor de traducción de esta investigación, los ensayos hasta la fecha todavía no han estado a la altura. Sin embargo, la esperanza sigue siendo fuerte, en que la investigación adicional identificará enfoques oxitocinérgicos que puedan ayudar a atenuar la morbilidad significativa relacionada con el comportamiento social aberrante

PALABRAS CLAVE: Ansiedad social, oxitocina, tratamiento, prueba de Triest.

INTRODUCCIÓN.

Los seres humanos somos una de las especies sociales en la naturaleza, sin embargo mientras algunas experiencias positivas suelen ser enriquecedoras y motivantes para algunas situaciones sociales, existen experiencias negativas que se asocian con efectos negativos como la ansiedad. Sin embargo en la actualidad, las demandas sociales en los complejos urbanos, universidades, consorcios y comercios, exigen la interacción social afectiva como un valor personal.

Las personas con ansiedad social se caracterizan por un sesgo atencional, una distorsión cognitiva, donde los pacientes se centran en el miedo a una evaluación social negativa con la consecuente evitación de situaciones sociales.

El neuropéptido oxitocina, es una molécula altamente conservada durante el transcurso de la evolución tanto en mamíferos como en invertebrados, es un importante modulador en procesos sociales y emocionales en muchas especies. Durante la última década, se ha puesto de manifiesto sus efectos en diferentes aspectos del comportamiento social, incluyendo el estrés social y la ansiedad, la memoria social, el fenómeno de afiliación y unión, el reconocimiento de emociones, la mentalización de las mismas, la empatía, y la confianza interpersonal. La administración de oxitocina nasal en pacientes con trastorno de ansiedad social ha demostrado que mejora en la cognición social, y se ha teorizado como un potencial agente terapéutico coadyuvante para las personas con trastorno de ansiedad social y como un posible biomarcador útil para diagnóstico de fobia social.

MARCO TEÓRICO:

Ansiedad social o fobia social.

Esta alteración se reconoció como tal en la década de los años sesenta del siglo pasado. Se incorporó al manual de clasificación y estadística de los trastornos mentales, de la American Psychiatric Association, en su tercera edición (DSM-III). En la década de los años ochenta, se diferenció la fobia social del resto de fobias simples, y en la cuarta edición del mismo manual de la asociación psiquiátrica norteamericana, se modificó el nombre por ansiedad social, que incluye el temor y malestar físico relacionado a la mayoría de las situaciones sociales, esta terminología persiste en el actual manual DSM-5. (1)

El síntoma central es un temor excesivo a situaciones sociales o que impliquen el ejecutar algún tipo de actividad frente a personas fuera del círculo cercano familiar o de ámbitos sociales en el que el paciente acostumbra convivir, en las formas más extremas, denominadas ansiedad social

generalizada, incluso se evita este tipo de interacción familiar. La persona tiende a avergonzarse o percibir de los demás, siempre una evaluación negativa. (2). Algunos síntomas de la fobia social menos frecuentes son: las pruebas o exámenes de tipo oral, comer enfrente de otras personas, utilizar teléfonos públicos, trabajar, leer o escribir cuando son observados, utilizar los baños públicos, o cualquier situación que implique el escrutinio de otros. En casos extremos, por ejemplo en la llamada ansiedad social generalizada, hay un temor y evitación para cualquier situación social que involucre una interacción con los otros. (2)

Las personas con ansiedad social se caracterizan por un sesgo atencional, una distorsión cognitiva donde los pacientes se centran en el miedo a la evaluación social con la consecuente evitación de situaciones sociales. Este miedo contribuye a un alto grado de sensibilidad interpersonal o social. Este alto nivel de sensibilidad coincide con impedimentos en el funcionamiento social promedio, así como una disminución de la capacidad de comprender emociones complejas. Las personas socialmente ansiosas parecen sobreestimar los pensamientos y sentimientos de los demás, lo que puede dar lugar a inferencias incorrectas (distorsión cognitiva), esta podría ser la razón por la que en un estudio se encontró evidencia de pobres niveles de empatía en individuos con trastorno de ansiedad social, pero también disminución en la exactitud cognitiva de esa empatía.

Los síntomas de la ansiedad social se pueden categorizar como somáticos, cognitivos y conductuales. El enrojecimiento y respiración, están dentro de los síntomas más comunes del tipo somático, junto con las palpitaciones, temblor de manos, malestar abdominal y tensión muscular.

Los síntomas cognitivos y emocionales incluyen pensamientos desagradables acerca de la situación en la que se encuentran, habitualmente con un tipo de distorsión cognitiva, que tiende

a exagerar el malestar. Hay una sensación de que la gente los critica o habla mal de ellos. Esto les lleva a síntomas emocionales que pueden bloquear el flujo de pensamiento y la concentración. Las personas con fobia social muy a menudo temen que otras personas descubran lo que les sucede. Por ejemplo, que detecten su nerviosismo, sudoración, enrojecimiento, malestar y temblor. También temen que otros puedan cuestionar o criticar su situación y juzgarlos como estúpidos o ignorantes. Los eventos conductuales que con más frecuencia se presentan son aquellos que buscan la evitación de situaciones que favorezcan la aparición de los síntomas somáticos. Paradójicamente esto les impide a la larga el practicar y desensibilizarse dentro de las situaciones que temen, y ganar al mismo tiempo, experiencia y confianza social. (4)

La ansiedad social es común que se asocie con ansiedad anticipatoria. Por ejemplo, en la medida que se aproxima la fecha de un evento determinado, en el que se tendrá que exponer o hacer una ejecución frente a un grupo de gente, aumentará el tipo de ansiedad anticipatoria, que puede llevar a estados de congelamiento, o de evitación del evento. Al cabo del cual, cualquiera que haya sido la decisión tomada, si el resultado es negativo, reforzará la percepción de invalidez social y la autoestima disminuirá. A la larga se puede establecer un cuadro de depresión o un cuadro clínico mixto con ansiedad y depresión, los cuales exacerban el malestar ante eventos sociales. (4)

Subtipos del trastorno.

Para algunos investigadores en ansiedad social hay un espectro similar al de otros trastornos psiquiátricos. Ellos lo denominan "el espectro del trastorno por ansiedad social". Hay una variación que está vinculada con aspectos culturales. Es importante tomar en cuenta que para algunos críticos del sistema de clasificación psiquiátrica, la ansiedad social es simplemente un

extremo de las capacidades de vinculación social que presentan los seres humanos. Estas irían desde las personas extrovertidas e histriónicas (ejemplo, síndrome de Williams), hasta el tipo de ansiedad social. Sin embargo las demandas sociales en los complejos urbanos, universidades, consorcios y comercios, exigen la interacción social afectiva como un valor personal. (5-7)

Dentro del espectro de la ansiedad social encontramos en primer lugar, un rasgo de carácter que se denomina timidez. Aunque la mayoría de las personas experimenten periodos de timidez (cerca del 90% de los individuos en auto reportes expresan haber sentido timidez alguna vez en su vida), este no es sinónimo o equivalente a fobia social. Ya que sólo una minoría de ellos sufrirá ansiedad social. En las escalas que miden el rasgo de personalidad de timidez, cuando están en el rango de mayor severidad, el 49% fueron diagnosticados con ansiedad social también. Es posible encontrar una relación entre timidez y ansiedad social, pero no son sinónimos. Una persona puede ser extremadamente tímida sin sufrir ansiedad social. La principal diferencia es, que en la segunda alteración, se presenta ansiedad anticipatoria ante un evento probable. El surgimiento de temor en los niños hacia los extraños se observa entre los 7 a 10 meses de edad, es una respuesta considerada normal, y disminuye con el tiempo. (8)

En términos ontogenéticos se ha propuesto que es normal que los niños de 7 a 10 meses tengan temor a extraños, pues esto genera reacciones de alarma hacia sus padres o cuidadores. Sin embargo, sí persiste y se asocia con temor a situaciones no familiares en la infancia, esto es un predictor temprano de la fobia social. El mutismo selectivo en la infancia es equivalente a la ansiedad social en niños y en adultos. El 100 % de niños con mutismo selectivo, desarrollan ansiedad social y el 70 % de los familiares de primer grado tienen algunas formas de ansiedad social dentro del espectro arriba mencionado (9).

Aspectos genéticos.

Aunque hay pruebas de que la ansiedad social tiene una fuerte base familiar, existen pocos estudios de posibles genes candidatos. Además de una asociación genética, también existe la posibilidad, de que los factores de riesgo para los trastornos por ansiedad social, puedan ser transmitidos genéticamente. En este contexto, se estudiaron dos sistemas de neurotransmisión, el del papel de los genes que codifican para serotonina y los de dopamina. Los resultados sugieren un posible papel para el polimorfismo T102C 5-HT2A. Hasta la fecha, los resultados genéticos en han sido inconsistentes; sin embargo, variantes serotoninérgicas, y sus asociaciones con el temperamentos (por ejemplo, la dependencia de la recompensa) merecen una exploración más profunda, con la esperanza de que los endofenotipos relevantea para la ansiedad social puedan ser conocidos en última instancia (11).

El síndrome de Williams es una condición que en cierta medida, a nivel de conducta social, es la cara opuesta de la ansiedad social. Es ésta, existe una alteración neurogenética que se conoce como hipersociabilidad. Un patrón complejo de baja ansiedad social. Hay un conjunto de alteraciones en el cromosoma 7q.11.23. (20 a 25 genes), y se manifiesta con una frecuencia de 1 en 7000–20,000 personas (12). Este síndrome tiene una serie de alteraciones sistémicas: Estenosis aortica y pulmonar supra valvulares, alteraciones faciales, divertículos, alteraciones cognitivas en la percepción de los otros. Hay alteraciones severas en la construcción visuo-espacial, hipercalcemia, sensibilidad acústica, que los hace muy perceptivos a la música, a la vez que a un alto nivel de habilidades verbales (12). Las deficiencias cognitivas están ocultas por la alta capacidad expresiva del lenguaje. Hay una elevada interacción social en los niveles de comunicación verbal y no verbal. Diminución al temor ante la aproximación de gente desconocida, y una conducta pro-social clara (12). El estudio y entendimiento de este síndrome

ha mostrado que las bases genéticas de las conductas sociales, pueden tener también un espectro que va desde las conductas de aislamiento y marginales a las pro-sociales. Sin embargo, también los niños con síndrome de Williams tienen alteraciones por ansiedad, pero estas pueden agruparse dentro de las categorías de “Ansiedad no social”.

Los retos farmacológicos con sustancias como la cafeína, lactato, CO₂, colecistoquinina, pentagastrina y flumazenil, utilizados en otras variedades de ansiedad, como es el caso de los ataques de pánico, muestran poco efecto en personas con ansiedad social generalizada, y solo hay un aumento de la sintomatología ansiosa, en las formas de ansiedad social en donde hay la comorbilidad con ataques de pánico (13). Lo anterior, parece indicar que los mecanismos fisiopatogénicos son diferentes. Nuevamente las formas de ansiedad social, son diferentes con las formas de ansiedad no sociales.

Sistema de neurotransmisores.

Se han explorado cuatro sistemas comunes a las demás formas de ansiedad: serotonina, norepinefrina, dopamina y GABA.

La serotonina fue de los primeros que se estudió, pues uno de los tratamientos eficaces en fobia social es con inhibidores de la recaptura de la serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (ISRSN). La serotonina, por ejemplo, desempeña un papel relevante en la dominancia social y de afiliación en primates. En donde la dominancia social está relacionada a las conductas de afiliación en primates, y la administración de ISRS promueve el estatus social en monos (14, 15). Los receptores 5-HT_{1A} se han propuesto como los sitios de acción del efecto de los antidepresivos útiles en el manejo de la fobia social (16). La administración de buspirona, se emplea como reto farmacológico para valorar la sensibilidad

de receptores 5-HT_{1A} localizados en las dendritas, produciendo un aumento en la liberación de la prolactina. Este reto resulta con una mayor respuesta para buspirona en ansiedad social, lo cual se ha interpretado como uno de los sitios de acción de los ISRS en la regulación de la serotonina (17).

En el caso de la dopamina, también hay evidencias farmacológicas, que puedan indicar su participación en la fisiopatología en ansiedad social. Por ejemplo, el aumento de dopamina, con los IMAOs selectivos a este neurotransmisor como moclobemida, produce mejoría clínica en pacientes con ansiedad social. Mientras que en otras condiciones de clínicas con disminución de la dopamina, como sucede en la enfermedad de Parkinson, o con la administración de haloperidol en pacientes con ansiedad social, se presenta exacerbación de la sintomatología de la fobia social (18).

La norepinefrina, es otro de los neurotransmisores que a primera vista parece estar involucrado en una parte de la sintomatología de la ansiedad social. Esto, por ejemplo, en los síntomas neurovegetativos, como son la taquicardia, el temblor distal, el aumento en la frecuencia respiratoria y manifestaciones vasomotoras cutáneas (palidez, enrojecimiento facial y sudoración). En retos farmacológicos con yohimbina, un sustancia antagonista alfa dos, y cuyo efecto es aumentar la liberación de norepinefrina, se observa que si aumentan los síntomas antes enumerados. Lo opuesto se observa con el agonista alfa dos presináptico, clonidina, en donde hay una baja de estos síntomas, siendo en ambos casos un efecto sintomático y de cierta utilidad diagnóstica (21).

El caso del sistema gabaérgico y la ansiedad social, es el más ilustrativo; en el caso de esta enfermedad, los mecanismos ansiogénicos son diferentes a las formas de ansiedad no social. Las benzodiazepinas son el grupo de medicamentos que más se emplean en el manejo

sintomático de los trastornos por ansiedad (22), y sin embargo tienen un uso muy limitado en la ansiedad social (23). Existen tres subtipos de receptores al ácido gama amino butírico: GABA, GABA-A, GABA-B y GABA-C. De ellos sólo los subtipos GABA-A y GABA-C son ionotróficos, con un canal que permite el paso de cloro, y al ocurrir esto aumentan la hiperpolarización de la membrana neuronal y se ejerce su efecto inhibitorio. No todos los receptores GABA ionotróficos tienen un sitio de unión a las benzodiazepinas. Esto último permite hacer otra subclasificación de estos, en sensibles o no a las benzodiazepinas. Estos últimos son sensibles a neuroesteroides y parece que estos son los que puedan estar participando en los mecanismos fisiopatológicos de la ansiedad social (24).

Modelo neuroendócrino.

Cada vez más, los esfuerzos para elucidar los procesos biológicos que contribuyen a la ansiedad social y la cognición social se centran en el neuropéptido oxitocina. Hasta la fecha, muchos estudios han demostrado que la administración de oxitocina mejora la cognición social.

El neuropéptido oxitocina, es una molécula altamente conservada durante el transcurso de la evolución tanto en mamíferos como en invertebrados, es un importante modulador en procesos sociales y emocionales en muchas especies. Durante la última década, se ha puesto de manifiesto sus efectos en diferentes aspectos del comportamiento social, incluyendo el estrés social y la ansiedad, la memoria social, el fenómeno de afiliación y unión, el reconocimiento de emociones, la mentalización de las mismas, la empatía, y la confianza interpersonal.

El papel de la oxitocina en el contexto del parto y la lactancia ha sido estudiado durante mucho tiempo; sin embargo, dos líneas de investigación han motivado la exploración sobre el papel de la oxitocina en el comportamiento social. En primer lugar, la investigación con animales sobre

el papel de la oxitocina en el comportamiento maternal, reveló que la oxitocina en el sistema nervioso central modula el comportamiento social. En segundo lugar, en la investigación humana, un papel sorprendente por demostró que la aplicación intranasal de oxitocina, originalmente desarrollado para apoyar la lactancia en las madres que amamantan, aumenta la confianza interpersonal.

La oxitocina en los mamíferos, junto con su hermana vasopresina, se sintetiza en las neuronas magnocelulares ubicados en el hipotálamo paraventricular y supraóptico. A partir de ahí, a través de procesamiento axonal, se transporta hacia la pituitaria posterior, donde se almacena en vesículas secretoras para la liberación en el sistema vascular portal para ejercer sus efectos periféricos en los órganos diana, el útero y las glándulas mamarias, y a través de la circulación sanguínea general. Sin embargo, además de esta vía neuroendocrina bien conocida existen otras vías cerebrales.

Las neuronas que producen oxitocina se proyectan directamente desde el hipotálamo a un gran número de regiones del cerebro relacionadas con el procesamiento social y emocional. Fuera de un número de regiones del cerebro anterior, las proyecciones se encuentran sobre todo en la amígdala, el hipocampo y el núcleo accumbens.

A su vez, también existen receptores a estos dos neuropéptidos (OXTR y AVPR-1A / AVPR-1B), que están localizados en las regiones del sistema límbico, y amígdalas temporales, sitios que reciben inervación directa de la neurohipófisis por las colaterales de los axones de las neuronas localizado en los núcleos supra óptico y paraventriculares (27, 28).

Hay otros sitios en donde se produce oxitocina, además del hipotálamo posterior, estos son: el tracto gastrointestinal, el corazón, los testículos, el útero, la placenta, los riñones, páncreas,

timo y tejido adiposo. Las contribuciones de esta llamada oxitocina periférica a los efectos conductuales se desconocen, porque la oxitocina periférica no cruza la barrera hematoencefálica. Por ejemplo la oxitocina central se libera de manera circadiana y con estímulos bien delimitados, vinculados a la reproducción y conducta de maternidad. El coito, la succión del pezón, el trabajo de parto, y también con la interacción social. Mientras que la oxitocina periférica tiene funciones poco claras, por ejemplo en el intestino aumenta la peristalsis (25). Hay algunas evidencias de que la oxitocina periférica puede estar involucrada en conductas de apareamiento. Por ejemplo, en la bradicardia, vasodilatación cutánea, aumento de la capacidad del olfato, en la llamada sensación de “mariposas” del abdomen, cuando se está en presencia de un ser querido, en el orgasmo y eyaculación. Se le ha relacionado al depósito de grasa en caderas y muslos en las mujeres durante las etapas gestacionales (29, 30).

Aunque la distribución exacta de los receptores de oxitocina en el cerebro humano sigue siendo desconocida, estudios de neuroimagen en humanos, han demostrado una impresionante conformidad con respecto al efecto de desafío de oxitocina en la activación cerebral en ciertas áreas durante las tareas cognitivas sociales. En todos estos estudios, se administró oxitocina por vía intranasal, un método conocido para entregar con éxito neuropéptidos en el cerebro 8, aunque aún no queda claro cómo la barrera hematoencefálica es atravesada por estas moléculas. En estos estudios se observa el efecto de la administración de oxitocina intranasal (27 unidades internacionales [UI]) en la activación cerebral durante la percepción de los estímulos socioemocionales, encontrando una atenuación significativa de la activación de la amígdala después de la exposición en comparación con el placebo 9. Además, el acoplamiento funcional entre la amígdala y el tronco cerebral se redujo significativamente. Esos resultados

concuerdan con los estudios en animales que muestran una reducción relacionada con la administración de oxitocina y una reducción del miedo social, los cuales también mostraron ser modulados por la amígdala y las proyecciones descendentes al tronco cerebral 10. Esta primera evidencia de un importante efecto modulador de la oxitocina en la amígdala fue reproducida por una serie de estudios que utilizaron diferentes paradigmas cognitivos o emocionales. Casi todos los estudios encontraron una reducción de la activación de la amígdala después del desafío intranasal con oxitocina.

La evidencia acumulada, demuestra el papel importante de la oxitocina en la modulación de la cognición social y del comportamiento. Esto ha llevado a muchos a sugerir que la administración intranasal de oxitocina puede beneficiar a los trastornos psiquiátricos caracterizados por la disfunción social, como la ansiedad social, los trastornos del espectro del autismo y la esquizofrenia.

La administración intranasal es un método ampliamente utilizado para examinar el efecto de la oxitocina en el comportamiento social y la cognición, en sujetos sanos, así como en las muestras de enfermos psiquiátricos. La oxitocina en humanos aumenta la confianza, la percepción emocional y el comportamiento empático y se continúa investigado como un tratamiento farmacológico potencial para mejorar el funcionamiento social en una variedad de trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo la fobia social y los trastornos del espectro autista.

Los primates no humanos son un modelo importante para comprender el efecto de la oxitocina en la cognición social, sus mecanismos neuronales, y el desarrollo de IN-OT como un tratamiento farmacológico para mejorar los déficits sociales en los seres humanos. Sin embargo, los primates no humanos, e incluso algunas poblaciones humanas, como los niños muy pequeños y los niños, no pueden seguir fácilmente el protocolo de auto-administración

detallada utilizado en la mayoría de los estudios de oxitocina en humanos. Por lo tanto, se evaluó la eficacia de varias rutas la administración de oxitocina, para elevar las concentraciones centrales en los macacos Rhesus. Utilizando rutas intranasales, intravenosas y en aerosol de oxitocina. Se observó que todas las rutas aumentan los niveles plasmáticos de oxitocina, pero sólo la forma en aerosol aumentó también los niveles en líquido cefalorraquídeo (32).

Se ha propuesto que en la ansiedad social pueda existir una metilación del receptor OXTR y que esto explique los problemas en la cognición social. En un estudio, se analizaron a 110 pacientes sin medicarse y un número similar de voluntarios sanos. Los enfermos con se evaluaron mediante las escalas “Social phobia scale” y la escala de interacción social. Se midió también el cortisol salival durante la prueba de estrés social Trier y la modificación de la amígdala mediante estímulos verbales, observando esto, en un equipo de resonancia magnética funcional. Los receptores metilados en pacientes con ansiedad social fueron evaluados por métodos de tipo genético, encontrando que estos pacientes tienen un fenotipo específico para ansiedad social, y se correlacionó con un aumento en la respuesta en la amígdala, con elevación de cortisol salival. Los autores de este estudio proponen que la metilación del receptor OXTR, pueda servir de marcador biológico y ser auxiliares en el diagnóstico de la ansiedad social (33).

En otra publicación, se evaluó la oxitocina en función de su efecto en una tarea de estrés social, en sujetos varones, en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Se estudiaron a 48 participantes quienes se auto administraron oxitocina en spray o placebo, antes de completar una tarea de discurso improvisado (la prueba de estrés social Trier), durante el tiempo de espera, se pidió a los sujetos que usaran el spray. Se midió la mirada mediante la grabación de un video. Después del discurso improvisado los participantes completaron

cuestionarios que evalúan las creencias cognitivas negativas sobre su desempeño en el habla de su presentación. Si bien no hubo un efecto general de la oxitocina en comparación con el placebo si hubo correlaciones positivas significativas entre los niveles de rasgo de ansiedad y autoevaluaciones negativas tras el discurso.

Los análisis exploratorios revelaron que, mientras más alto es la ansiedad como rasgo en las personas, esto se asoció con la percepción cada vez más pobres de rendimiento de los discurso en el grupo placebo, esta relación no se observó en los participantes cuando se auto administraron oxitocina. Estos resultados proporcionan evidencia preliminar que sugiere que la oxitocina puede reducir las autoevaluaciones cognitivas negativas, en los chicos varones ansiosos. Lo anterior. Se suma a un creciente cuerpo de evidencia de que la oxitocina parece atenuar las respuestas cognitivas negativas al estrés en las personas ansiosas (34).

Hay una interacción entre oxitocina y la vasopresina. Los individuos de muchas especies aumentan su proximidad a otras personas en situaciones de agregación (defensiva) amenazante, y con esto logran aumentar sus posibilidades de supervivencia y reducir el impacto psicológico negativo de los factores de estrés. Sin embargo, la neurobiología básica de la agregación defensiva no se entiende bien. En un estudio preclínico con roedores, se examinó el papel de la oxitocina y la vasopresina, en esta respuesta. Los grupos de ratas fueron expuestas a una bola de pelo de gato (un estímulo de amenaza innata). Los efectos moduladores de oxitocina y vasopresina fueron examinados tanto solos, como en combinación con fármacos antagonistas pertinentes. La conducta observada ante esta amenaza innata fue el agrupamiento de las ratas. El antagonista selectivo SR49059 de los receptores AVP-1A (3 mg / kg, ip) disminuyó la conducta de amontonarse. Los efectos de oxitocina fueron bloqueados por el tratamiento previo con SR49059 (3 mg / kg), mientras que los de la vasopresina fueron

prevenidos por el antagonista SSR149415, que también actúa en los receptores AVP-1B (30 mg / kg, ip). La oxitocina no tuvo efecto sobre el agrupamiento de los grupos de cuatro ratas, mientras que la vasopresina aumentó esta conducta, bajo estas condiciones. Estos resultados sugieren una función, hasta ahora no reconocida de la oxitocina que es la de promover la afiliación social en situaciones de amenazas, es decir son ansiolítico ante eventos de amenaza social (35).

La farmacología de estos receptores es promisoría para el manejo del estrés social. Por un lado, la ansiedad social es promovida por la estimulación de los receptores, AVPR1A en roedores en la zona medial de la amígdala. El efecto opuesto se observa con la estimulación de los receptores AVPR-1B. Esto pone de interés, el usar antagonista de este receptor como el SSR149415 en pacientes con fobia social. No se puede descartar que también estén involucrados los receptores de oxitocina en este efecto pues el SSR149415 también actúa sobre ellos (36).

Neuroanatomía de la ansiedad social.

Esta área de estudio ha comprobado el funcionamiento dinámico del cerebro de las personas con ansiedad social en diferentes condiciones, pero en especial ante los paradigmas de exposición a rostros con y sin emociones. Las herramientas más empleadas son la resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones. En un estudio en donde se incluyeron cuatro grupos: voluntarios sanos, pacientes con ansiedad social, pacientes con ataques de pánico, y pacientes con ataques de pánico y ansiedad social, se les expuso a cuatro tipo de rostros: enojo, temor, felicidad y cara neutral. Los pacientes con pánico y fobia social más pánico, mostraron cambios significativos en un aumento de la reactividad de la amígdala (37). Mientras que en otro estudio utilizando la tomografía por emisión de positrones, con

voluntarios sanos y ansiedad social, el resultado fue que en el segundo grupo, la corteza prefrontal en general presenta una desactivación en pacientes con ansiedad social generalizada (38).

En otros estudios se ha descrito un aumento a la respuesta de caras neutras en la amígdala en pacientes con ansiedad social; mientras que en otro estudio se observó una activación significativa en el hemisferios del lado izquierdo en las zonas de la amígdala y el uncus, siendo más significativas las caras de enojo en comparación de las caras felices (39). El grado de activación de la amígdala, en los diferentes estudios de imágenes cerebrales y la ansiedad social, se correlaciona de manera positiva con la severidad de los síntomas de la ansiedad social, evaluados por las diferentes escala para severidad de la ansiedad social, la activación es selectiva a la amígdala, pero no al giro fusiforme, sitio encargado en el reconocimiento de rostros con una conexión bien conocida a la amígdala (40).

El papel relevante de la amígdala en la ansiedad social queda de manera opuesta comprobado, en un síndrome poco frecuente, en donde las personas que lo sufren tienen una ausencia de miedo en general. La enfermedad de Urbach-Wiethe o lipoidoproteinosis, fue descrita inicialmente como hialinosis cutánea y de mucosas por Urbach y Wiethe en 1929. Es una rara alteración que se caracteriza por infiltrados blanco-amarillentos y hialinos en la piel, cavidad oral y laringe. Es un trastorno poco frecuente, del tipo autosómico recesivo, que afecta a ambos sexos por igual y se presenta en la infancia con voz grave y afónica (el 75% de los casos). Las lesiones cutáneas, pápulas o nódulos y cicatrices acneiformes, generalmente aparecen en los primeros años de vida. El signo clásico y más fácil de reconocer es la presencia de una pápula en los párpados. Las placas hiperqueratósicas pueden estar presentes en los sitios expuestos a la fricción como los codos y las rodillas. En algunos casos hay también un endurecimiento de

tejido cerebral en los lóbulos temporales mediales, que puede conducir a la epilepsia y anomalías neuropsiquiátricas. La enfermedad no muestra típicamente un peligro para la vida y los pacientes no muestran una disminución de la duración de la vida.

Prueba de Estrés Social de Trier (PEST) (41, 42).

Esta prueba tiene el siguiente procedimiento:

1. Preparación: Se da a la persona tres minutos de preparación, se le dice que prepare un tema de 5 minutos de algún tema de su elección.
2. Aplicación de la prueba: La cual consiste en cinco minutos de un discurso libre (el tema que ellos quieran desarrollar), posteriormente cinco minutos de operaciones aritméticas simples, y todo esto el frente de una audiencia de personas desconocidas. Las variables a medir se califican con criterios ya establecidos, valorados por tres médicos encargados del protocolo.

Esta PEST, se le considera una evaluación de ejecución forzada. Ha sido evaluada con criterios tradicionales para eventos estresantes agudos, y hay una elevación de las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, respuesta galvánica de la piel aumentada, sequedad de boca; y otros datos particulares de cada sujeto (41, 42).

La PEST, debe de aplicarse con un periodo de reposo de 30 a 45 minutos después de cualquier otro evento, y no tener un efecto residual de alguna prueba previa. No hay variaciones circadianas reportadas para esta prueba, que pueden ser atribuidas a una mayor cantidad de hormonas por la mañana en comparación con la tarde. Sin embargo si se aconseja, que sea siempre en un mismo horario. Una variante de esta prueba, en caso de no contar con suficiente

"público", es la de simular una grabación de un programa de televisión. Esta prueba tiene la posibilidad de ser aplicada nuevamente cuando se considere que el tratamiento ha terminado.

Las sustancias que habitualmente modifican la prueba son la nicotina, cafeína, uso de alcohol y de suplementos dietéticos energéticos (41, 42).

El tratamiento farmacológico de la ansiedad social se ha centrado en los inhibidores selectivos de recaptura de la serotonina (ISRS) e inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y norepinefrina (ISRSN)(43, 44). Esto se ha reforzado por la alta comorbilidad entre esta alteración y la depresión mayor, que se ha reportado hasta de 65 % en forma conjunta con otras alteraciones por ansiedad y adicción a las sustancias, principalmente alcoholismo. (45, 46) Las evidencias genéticas, aunque preliminares, posicionan algunos genes que están involucrados con las catecolaminas, adenosina y la serotonina. En el caso de las catecolaminas con el gene que codifica para la enzima catecol-O-metil transferasa. En el caso de la adenosina, por la respuesta ansiogénica, ante retos con cafeína. El receptor a adenosina A2A, es antagonizado por esta xantina y finalmente en el caso de la serotonina, se discuten dos mecanismos, el vinculado con el subtipo de receptores 5-HT2A y el que se relaciona al sistema de recaptura de serotonina (SERT) (47-49).

El tratamiento de la fobia social con agonistas dopaminérgicos, del tipo del pergolide, anfetaminas, como único tratamiento o por abuso de sustancias, no ha dado buenos resultados (50). Sin embargo en un estudio reciente se documentado un efecto benéfico del metilfenidato, en niños con comorbilidad del síndrome de atención deficiente y ansiedad social. Estos fueron niños de 10 a 18 años de edad, que recibieron el metilfenidato, como único tratamiento por un periodo de 12 semanas, con una mejoría significativa en las escalas de Liewobitz adaptada para niños (51).

No todos los pacientes responden adecuadamente al tratamiento con ISRS y se han hecho algunas combinaciones, además de la psicoterapia cognitivo conductual. Existen estudios controlados con ISRS y benzodiazepinas, que en términos generales disminuye la ansiedad anticipatoria a la exposición de un evento determinado. Sin embargo a muchos clínicos no les atrae la idea del uso de las benzodiazepinas, por su potencial abuso.

Los pacientes con fobia social generalizada, a quienes se les da, por ejemplo escitalopram, tienen una mejoría clínica, con dosis de 20 mg al día, y sin embargo no se cumple con las tareas asignadas en la psicoterapia cognitivo conductual, que consiste en exponerse de manera gradual a las situaciones que les producen ansiedad (52).

JUSTIFICACIÓN

El neuropéptido oxitocina, es una molécula altamente conservada durante el transcurso de la evolución tanto en mamíferos como en invertebrados, es un importante modulador en procesos sociales y emocionales en muchas especies. Durante la última década, se ha puesto de manifiesto sus efectos en diferentes aspectos del comportamiento social, incluyendo el estrés social y la ansiedad, la memoria social, el fenómeno de afiliación y unión, el reconocimiento de emociones, la mentalización de las mismas, la empatía, y la confianza interpersonal. La administración de oxitocina nasal en pacientes con trastorno ansiedad social ha demostrado que mejora la cognición social, y se ha teorizado como un potencial agente terapéutico coadyuvante para las personas con trastorno de ansiedad social.

El presente trabajo pretende sumarse a esta evidencia, demostrando mejoría en la respuesta de pacientes con ansiedad social en la prueba de Triest (PEST) posterior a la administración nasal de oxitocina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, las demandas sociales en los complejos urbanos, universidades, consorcios y comercios, exigen la interacción social afectiva como un valor personal.

Las personas con ansiedad social se caracterizan por un sesgo atencional, una distorsión cognitiva, donde los pacientes se centran en el miedo a la evaluación social con la consecuente evitación de situaciones sociales.

El tratamiento actual para dicho trastorno es a base de ISRS. Sin embargo se ha encontrado evidencia de que a pesar de administrar ISRS a dosis adecuadas, los pacientes no cumplen las tareas de exponerse de manera gradual a las situaciones que les producen ansiedad. Por lo que es importante encontrar nuevas terapias coadyuvantes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La administración de oxitocina nasal en pacientes con ansiedad social, mejora la respuesta de estos en la prueba de PEST?

HIPOTESIS

H1: Los pacientes con ansiedad social, con mayor puntuación en el cuestionario de Leibowitz responderán mejor a oxitocina nasal en la prueba de PEST comparados contra sí mismos cuando reciban placebo.

H0: Los pacientes con ansiedad social, con mayor puntuación en el cuestionario de Leibowitz **NO** responderán mejor a oxitocina nasal en la prueba de PEST comparados contra sí mismos cuando reciban placebo.

OBJETIVOS

- Conocer los efectos ansiogénicos de la oxitocina en pacientes con ansiedad social mediante su administración nasal y posterior aplicación de la prueba de Triest (PEST).
- Conocer si con esta maniobra los pacientes pueden exponerse a las tareas conductuales que su enfermedad les impide realizar

OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
OXITOCINA NASAL	Molécula generada de forma natural por el hipotálamo en la base del cerebro que regula varios procesos fisiológicos como las emociones. La oxitocina en spray es un producto comercial disponible.	CUALITATIVA NOMINAL Presencia- Ausencia	INDEPENDIENTE
ESCALA DE LEIBOWITZ	Escala de severidad para fobia social. Consta de 24 preguntas, cada una de ellas consisten en una situación a considerar y que debe ser puntuada tanto en relación a la ansiedad o el miedo que supone (proporciona una puntuación entre 0 y 3) y la frecuencia con que se evita (nuevamente proporciona una puntuación entre 0 y 3). La puntuación máxima posible es por tanto de 144 y la mínima de 0.	CUANTITATIVA CONTINUA 0 a 144	DEPENDIENTE
PRUEBA DE PEST	Evaluación de ejecución forzada, se calificó cada video con un cuestionario de 10 preguntas, calificado por equipo médico de investigación. Siendo calificación máxima 10, muy ansioso, mínima 0 sin ansiedad.	CUANTITATIVA CONTINUA 0 a 10	DEPENDIENTE

MUESTREO Y MUESTRA

En la mayoría de los estudios revisados donde se hizo manejo con ISRS en ansiedad social, se han empleado en promedio 20 pacientes por grupo, obteniendo una significancia estadística significativa en pruebas no paramétricas. En este estudio se revisaron 26 pacientes con ansiedad social.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Personas entre 18 y 40 años de edad de ambos géneros.
2. Que llenen los criterios diagnósticos del DSM 5 para ansiedad social.
3. Personas que estén clínicamente sanas y que no tengan ninguna comorbilidad psiquiátrica.
4. Que tengan un nivel de escolaridad preparatoria.
5. Que firmen la carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. El diagnóstico de condiciones médicas severas.
2. El diagnóstico de alteraciones psiquiátricas, con excepción de depresión mayor y alteraciones por ansiedad (menos el estrés postraumático y trastorno obsesivo compulsivo). Lo anterior se debe a que es muy difícil encontrar pacientes con ansiedad social, sin otra forma de comorbilidad tipo depresión mayor o ansiedad generalizada.
3. Intolerancia previa a la oxitocina
4. Pacientes con hipertensión no controlada u otro tipo de alteraciones cardiovascular.
5. Pacientes con alteraciones endocrinológicas.
6. Que se les haya tratado en el año previo de la condición motivo del protocolo.

CRITERIOS DE EXPULSIÓN:

- Que no acudan a dos de sus citas de seguimiento.
- La utilización de otro tipo de medicamentos que alteren la respuesta clínica final.

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio experimental, en donde se comparará a los mismos pacientes contra sí mismos, en las dos maniobras de oxitocina vs placebo. Este estudio forma parte de un protocolo en el cual los pacientes con ansiedad social recibirán un tratamiento farmacológico y terapia cognitivo conductual, lo anterior se menciona porque será un beneficio terapéutico para los participantes del estudio.

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Se efectuará la detección de personas con ansiedad social en grupos abierto de estudiantes universitarios mediante el llenado de la **Escala de Miedo a la Evaluación Negativa (Fear of Negative Evaluation Scale, FNES)**, la cual es auto aplicable y nos ayuda a diferenciar de las personas que pudieran tener fobia social a otras con algún otro tipo de ansiedad. Los estudiantes con puntuación de más de 15 puntos se les invitarán a una entrevista clínica, con el psiquiatra responsable del estudio, en la cual se podrá confirmar el diagnóstico de ansiedad social cuando se cumplan los criterios del DSM-5.

Posteriormente, se hará el llenado del **Cuestionario de Leibowitz**. A los alumnos con una puntuación en dicha escala que sugiera ansiedad social con severidad importante (> 50 puntos), se les invitará a participar en el protocolo de ansiedad social. De esta manera obtenemos pacientes con el diagnóstico y con una severidad de un grado parecido.

Prueba de Estrés de Triest (PEST). La prueba se llevará a cabo dentro de un horario matutino y se empleará una cámara de video, que será conectada a la computadora. A los pacientes se les informará que hay un grupo de personas desconocidas viendo la prueba. Esta se llevará a cabo según las especificaciones antes comentadas para la prueba. La prueba se repetirá con

un intervalo de tres días, en la condición basal. En una de estas PEST se aplicara oxitocina nasal y en el otro placebo. En un diseño de cuadrados latinos, en donde los pacientes reciben ambos tratamientos pero en un orden aleatorio y ciego a los evaluadores, y con tres días de diferencia entre la administración nasal de oxitocina o placebo.

PROCEDIMIENTO

Esta tesis forma parte de un protocolo de estudio denominado “Estudio doble ciego controlado de la respuesta de ansiedad social ante el manejo farmacológico con escitalopram y metilfenidato vs escitalopram y placebo”. Colocando esta tesis en el momento de selección de pacientes de dicho protocolo.

En la fase inicial, tratamos de informar a población capacitada en la salud mental para que se familiarizaran con el padecimiento y con el protocolo. Se dieron pláticas en el departamento de psiquiatría y salud mental a los médicos adscritos y a los médicos pasantes, a su vez se invitó a todos los médicos residentes de psiquiatría del hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, a una clase informativa en dicha sede, también se invitó a integrantes de la Asociación Psiquiátrica Mexicana a un cine debate sobre la ansiedad social impartido por el Investigador titular del protocolo. Estas maniobras con el propósito de que dicha población estuviera sensibilizada para detectar posibles candidatos y realizaran referencia a nuestro equipo para poder incluirlos en el protocolo.

Posteriormente se efectuó la detección de personas con ansiedad social en grupos abiertos de estudiantes universitarios y población del hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez (principalmente en el servicio de consulta externa y urgencias), mediante el llenado de la **Escala de Miedo a la Evaluación Negativa (Fear of Negative Evaluation Scale, FNES)**, la cual es

una escala auto aplicable y nos ayuda a diferenciar de las personas que pudieran tener fobia social a otras con algún otro tipo de ansiedad, pudiendo aplicar la misma a grupos grandes sin necesidad de entrevistar a todos personalmente. Los participantes con puntuación de más de 15 puntos se les invitaba a una entrevista clínica en el departamento de psiquiatría y salud mental de la UNAM, en caso de aceptar se agendaba la consulta.

A todos los pacientes captados se les realizaba una entrevista psiquiátrica completa, en quienes se confirmaba el diagnóstico mediante los criterios del DSM V, se les realizaba la **escala de Liebowitz para ansiedad social**, calificando la severidad del padecimiento. Esta es una escala que consta de 24 preguntas, cada una de ellas consisten en una situación a considerar y que debe ser puntuada tanto en relación a la ansiedad o el miedo que supone (proporciona una puntuación entre 0 y 3) y la frecuencia con que se evita (nuevamente proporciona una puntuación entre 0 y 3). La puntuación máxima posible es por tanto de 144 y la mínima de 0.

A los pacientes con una puntuación en dicha escala con severidad importante “moderada a grave” (>50 puntos), se les invitaba al protocolo. En ese momento se les proporcionaba información detallada respecto al protocolo y se les entregaba una copia impresa del consentimiento informado para leer personalmente, se respondían dudas en caso de tenerlas y en caso de aceptar se les solicitaba firmar el mismo, con lo que se daba por finalizada su inclusión al protocolo, a su vez si se negaban a participar se les realizaba referencia al servicio de consulta externa de la unidad psiquiátrica más cercana a su domicilio.

Una vez aceptado y firmado el consentimiento informado, se realizaba una historia clínica médica psiquiátrica completa la cual se guardaba en el expediente personal de cada paciente, incluyendo las escalas ya aplicadas junto con el consentimiento informado, información que se guardó en las instalaciones del departamento de psiquiatría y salud mental, estando solo

disponible para el personal médico participante del protocolo, posteriormente se daba cita para iniciar las pruebas de PEST dependiendo de los horarios disponibles de los participantes.

La prueba se llevaba a cabo dentro de un horario matutino, al llegar los pacientes al consultorio se les aplicaba de manera intranasal la solución A o B, dándose tres disparos en cada narina, posteriormente se les pedía que colocaran la cabeza hacia atrás hasta tener la sensación del líquido en la garganta y luego colocarla de manera natural. Se les solicitaba que salieran un momento a la sala de espera y que prepararan un discurso con duración de 5 minutos del tema de su elección. Se les daba 10 minutos de espera para volverlos a llamar y que la solución fuera absorbida. Al entrar nuevamente se les comunicaba que iniciaran su exposición mientras los grabábamos con una cámara de video y se les comunicaba que el video sería calificado por personas que desconocen, se les grababa por 5 minutos a pesar de terminar antes de tiempo, posteriormente se les preguntaban operaciones aritméticas simples o se les pedía que hablaran sobre su padecimiento frente a la cámara, esto dependía de qué número de prueba fuera (1 o 2). La prueba se repetía con un intervalo de tres días, en la condición basal. En una de estas PEST se aplicaba oxitocina nasal y en el otro placebo. La solución con oxitocina se realizó en un medio con 15 UI de oxitocina en 1 ml.

Los videos fueron calificados por tres médicos del estudio, a partir de un cuestionario con criterios ya establecidos previamente por el personal encargado del estudio, los cuales califican el rendimiento de cada paciente en cada prueba a base de 10 ítems, los cuales a mayor puntuación equivale a un rendimiento más pobre en la prueba de PEST o a más ansiedad en la prueba (se incluye en el anexo).

Se realizó una tabla con el programa Excel donde se colocaba nombre de participante y calificación obtenida en la prueba de PEST (0 a 10), junto con su calificación en el cuestionario

de Liebowitz (0 a 144) y posteriormente se abrió el código de las soluciones A y B para identificar cuál era oxitocina y cuál placebo para ordenar la calificación obtenida en cada prueba y qué solución se administró en la misma (placebo u oxitocina), se muestra a continuación.

PACIENTE	PLACEBO	OXITOCINA	LIEBOWITZ
C. R. F.	5	2	102
F. A. V. N.	6	7	116
T. A. M.	6	6	55
H. G. A. M.	8	4	117
H. M. M.	8	3	113
G. R. P.	8	5	100
L. I. J. C.	6	4	144
L. S. Z. A.	5	8	128
A. V. B.	4	6	129
K. M. S.	7	5	133
N. A. R. B.	2	6	132
D. M. S.	3	8	113
G. G. G.	5	3	113
M. F. Z. A.	4	5	121
R. C. S.	10	7	132
J. D. O.	4	10	99
A. V. A.	4	4	111
R. T. C.	7	4	112
R. S. N. I.	3	7	54
V. E. G. V.	4	2	76
M. F. V. P.	6	3	110
O. B. L.	9	3	119

I. I. C. R.	6	4	92
D. A. L. S.	9	2	128
A. G. J.	9	3	112
M. P. E.	5	3	82

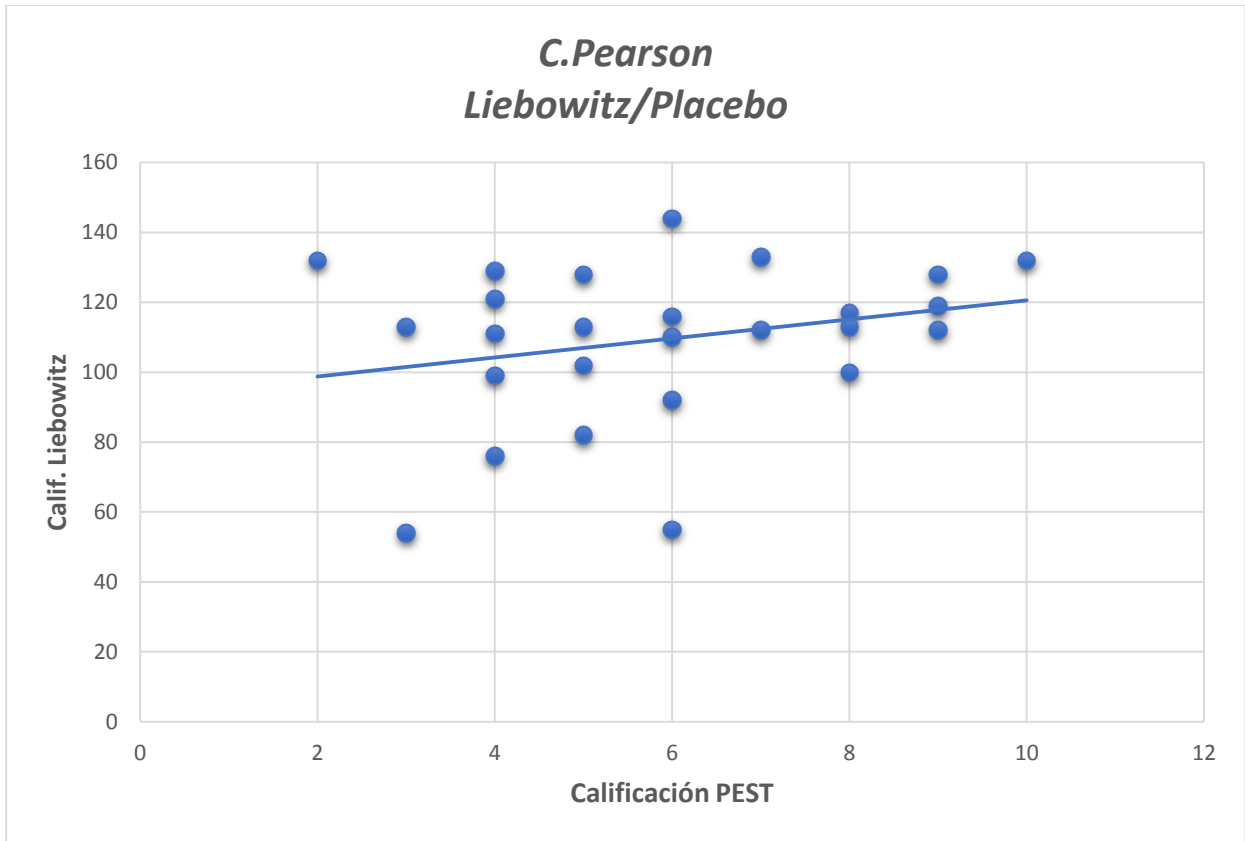
Los videos eran borrados al terminar de calificarse. Posteriormente se realizó el análisis estadístico.

ANALISIS ESTADÍSTICO

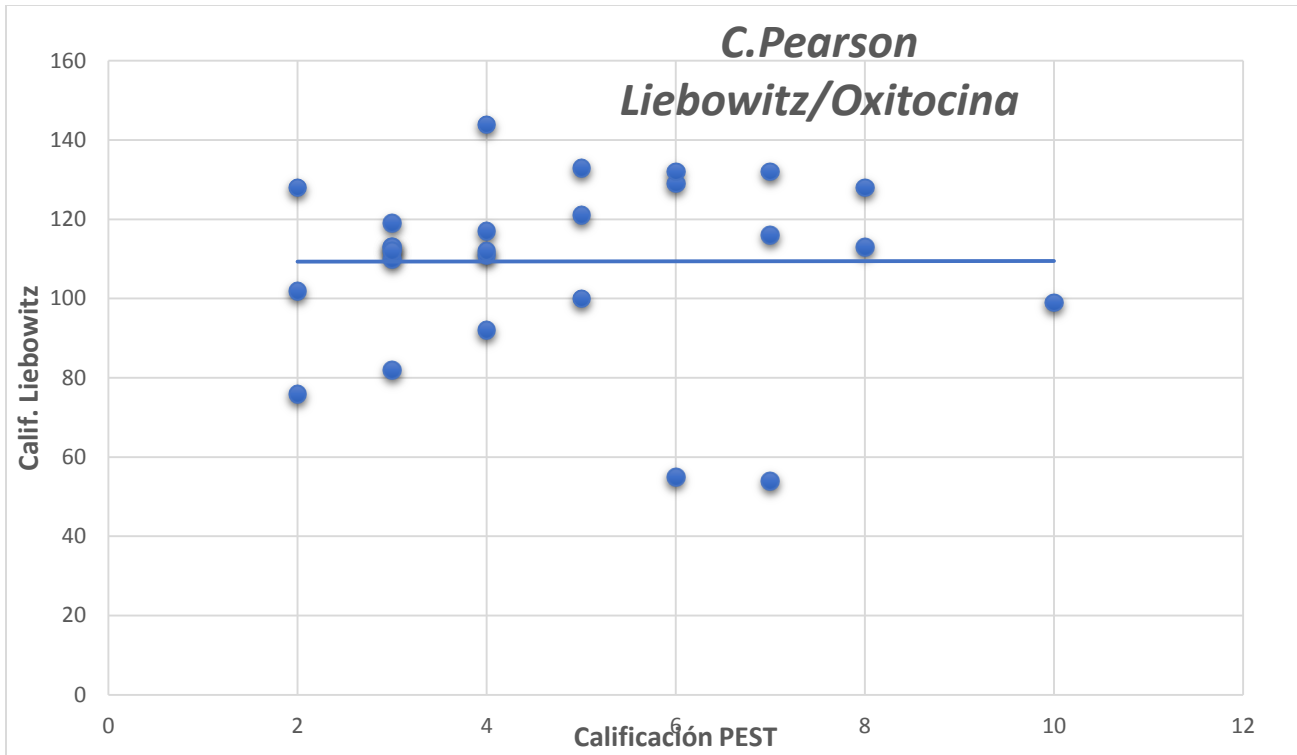
Este estudio finalizó con el análisis de 26 pacientes, todos terminaron la primera fase del proyecto final, quiero decir la toma de los dos videos e iniciaron la toma de medicamentos. No hubo pacientes con criterios de exclusión o que renunciaran hasta esta fase.

Se realizó el análisis estadístico con el programa **Sigmaplot 11**. Se realizó una correlación de Pearson entre los valores obtenidos en la Escala de Liebowitz y su calificación en la prueba de PEST tanto con Oxitocina como con placebo, con los siguientes resultados (se adjunta tabla con gráfica correspondiente):

Correlación de Pearson LIEBOWITZ / PLACEBO	
Coeficiente de correlación	0.259
P	0.202
Muestra	26



Correlación de Pearson LIEBOWITZ / OXITOCINA	
Coeficiente de correlación	0.00174
P	0.993
Muestra	26



Evaluamos los cambios comparando los pacientes contra ellos mismos, con la aplicación de oxitocina contra placebo. Esperábamos una relación inversa con la Oxitocina, quiero decir, una menor calificación en la prueba de PEST con la oxitocina, a su vez que los pacientes con calificación más alta en Liebowitz respondieran con puntajes en PEST más bajos en la aplicación con la Oxitocina.

Sin embargo como observamos en la segunda tabla, **Liebowitz/Oxitocina**, el **coeficiente de correlación de Pearson** como un valor **p=0.993**; lo que nos indica que no existe una relación lineal, ni inversa, entre los cambios producidos entre Liebowitz y calificación en PEST. Contrastando nuestra hipótesis de relación entre las variables.

No obstante, en la primera tabla, **Liebowitz/Placebo**, el **coeficiente de correlación de Pearson** como un valor **p=0.202**; y observamos en la gráfica que existe una tendencia a la

correlación positiva entre las variables, sin embargo ésta no es significativa estadísticamente. Esto corresponde con una ligerísima asociación directa entre los cambios producidos en ambas variables, pero desde el punto de vista práctico es irrelevante.

A continuación realizamos una **Prueba T-student para muestras repetidas** con los siguientes resultados.

Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 Pla	5.8846	26	2.14153	.41999
Ox	4.7692	26	2.12241	.41624

Correlaciones de muestras relacionadas

	N	Correlación	Sig.
Par 1 Pla y Ox	26	-.349	.080

Prueba de muestras relacionadas

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 Pla - Ox	1.11538	3.50231	.68686	-.29923	2.53000	1.624	25	.117

Con estos valores observamos una cercanía más estrecha a la significancia estadística. Hay una tendencia a reducir el nivel de ansiedad en sujetos con mayor ansiedad, o mayor calificación en PEST, sin embargo nuevamente, no es estadísticamente significativo.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Se proporcionó la información adecuada antes de firmar el consentimiento del estudio. Todos los pacientes estarán recibiendo un tratamiento aprobado para la ansiedad social, que es el escitalopram. Se tendrá especial cuidado de evaluar el estado cardiovascular de los pacientes,

y de excitabilidad nerviosa (epilepsia o cuadros convulsivos previos). En caso de encontrar alguna alteración o enfermedad previa, se les enviará al servicio de medicina general más próximo a su domicilio con la referencia adecuada. A su vez en caso de no querer participar en el estudio pero contar con el padecimiento se les envió al servicio de atención psiquiátrica más cercano a su domicilio para continuar con valoración y tratamiento.

Durante la realización de este estudio se tomaron en cuenta los principios de la bioética:

Beneficencia: al realizar la detección de un trastorno de ansiedad social, se abordará de manera integral al paciente, lo que le beneficiará en su pronóstico.

No maleficencia: Ningún paciente será perjudicado de forma alguna, se respetarán sus derechos fundamentales y no serán lastimados de ninguna forma.

Autonomía: El paciente tiene la decisión total acerca de si participa o no en el estudio, y puede abandonarlo en el momento que desee.

Justicia: Todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección pueden participar en el estudio si así lo desean, nadie será discriminado por ninguna condición social.

En cuanto al **riesgo de la investigación de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación**, este estudio se considera como:

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las

membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación.

Es importante señalar que la información que se obtenga será resguardada y únicamente usada para fines de este estudio, y los datos clínicos de los participantes que den un indicio de que es urgente intervenir médicamente serán dados a conocer al participante en ese momento, para que sea canalizado al servicio de atención correspondiente.

Los participantes no recibirán ni realizarán pago alguno por su participación en el estudio.

RESULTADOS

Se realizó la **Escala de Miedo a la Evaluación Negativa (Fear of Negative Evaluation Scale, FNES)** a personas que acudían por molestias relacionadas con su desempeño social, tareas sociales que les ocasionaran malestar o relacionadas, hasta el momento del análisis de esta tesis se efectuaron **88 escalas totales (88 pacientes)**, de las cuales **solo 30 fueron mayores a 15 puntos**, con puntaje suficiente para considerarse con diagnóstico de fobia social, ósea el

34% de la población total tuvo el diagnóstico de fobia social, y fueron invitados a participar en el protocolo.

A estos 30 pacientes se les explico la metodología del estudio y se respondieron sus dudas en entrevista inicial con investigador titular, a su vez se les entregaba el consentimiento informado para que leyeran por sí mismos y se les invitó a segunda entrevista, donde se volvían a aclarar dudas y en caso de aceptar se firmaba en ese momento el consentimiento informado. Hasta el momento solo **26 pacientes aceptaron y firmaron el consentimiento**. De los otros 4 que no aceptaron; 3 referían que por cuestiones personales y familiares deseaban no iniciar manejo farmacológico y se les canalizó al servicio de consulta externa del departamento de psiquiatría de la facultad de medicina de la UNAM donde continúan solo con terapia de grupo impartida en dicha institución (esta decisión se tomó con consentimiento de los pacientes, por localización y su calidad de estudiantes), y solo uno no regreso a la segunda entrevista sin dar motivos ni seguimiento.

A estos 26 pacientes se les realizó la **escala de Liebowitz para ansiedad social**, calificando la severidad del padecimiento. En nuestra población encontramos el **puntaje mínimo de 54 puntos** y **máximo** solo un paciente con puntaje **de 144, media de 109.34 y moda de 113 puntos**. Quiere decir que en nuestra población la gravedad del padecimiento fue de **GRAVE para la mayoría**, lo que es interesante ya que de todos los pacientes valorados, el 34% resulto positivo para fobia social y de estos 22 tuvieron una calificación mayor a 90 puntos, marcado como padecimiento grave, ósea el **73% de los positivos calificaron para severidad grave**, lo que podría indicar que cuando éste padecimiento está presente por lo general se encuentra en estadios graves.

Posteriormente se daba cita para iniciar las pruebas de PEST, los videos fueron calificados por tres médicos del estudio, a partir de un cuestionario con criterios ya establecidos previamente, los cuales califican el rendimiento de cada paciente en cada prueba a base de 10 ítems, a mayor puntuación equivale a un rendimiento más pobre en la prueba de PEST ósea mayor ansiedad. En el grupo de placebo la calificación más alta fue un paciente con calificación de 10, sin embargo las calificaciones más comunes eran 9 y 8, en comparación con el grupo de Oxitocina, donde también hubo otro paciente que calificó con 10, sin embargo las calificaciones más altas fueron de 8 y 7, siendo las calificaciones más comunes valores más bajos, menores de 7, llegando hasta 3 y 2 en mayor número de pacientes, en comparación con el grupo Placebo donde las calificaciones más comunes estaban por arriba de 7, sin embargo ya en el análisis estadístico no encontramos correlación ni significancia estadística, tal vez si hubiéramos calificado algo más objetivo como cortisol en saliva hubiéramos encontrado significancia estadística (como en otros estudios publicados), sin embargo por cuestiones de presupuesto no pudimos costear dicho aparato, sin embargo de manera verbal los participantes referían sensación de mayor tranquilidad con la solución de Oxitocina, a pesar de que su rendimiento no mejorara mucho en la puntuación, se describían como más tranquilos o confiados, lo que podría decirnos que sí existe un efecto sin embargo debemos buscar otra manera de medirlo, volcarlo en algo más objetivo para poder tener significancia estadística en el análisis. A su vez por cuestiones de presupuesto nuestra solución de oxitocina constó de 15 UI, y en la literatura ya expuesta, encontramos estudios con soluciones hechas de hasta 25-30 UI donde se encontró mayor respuesta y significancia estadística, por lo que en otro estudio futuro con mayor presupuesto, podríamos igualar la dosis en la solución, se muestra también la importancia de

encontrar un rango de dosis respuesta para la administración de oxitocina nasal, sin embargo dichas metas rebasan los objetivos de este estudio.

DISCUSIÓN

De manera observacional, encontramos que los participantes de género femenino, reportaban verbalmente mayor efecto en la administración intranasal de oxitocina, disminuyendo la ansiedad sentida por los mismos, sin embargo aunque refirieran menor ansiedad, esto no significaba una mejor exposición en su calificación en la prueba de PEST. Llama la atención la respuesta dependiente del género, ya que recientemente se encontró que el efecto de la oxitocina es distinto dependiendo del género, mejorando la memoria ejecutiva en ratas femeninas en comparación con ratas masculinas, donde se encontró mejoría en otro aspecto neuronal (58). Lo que nos da más preguntas, tal vez para un nuevo estudio donde podamos analizar los resultados separando grupos por género realizando una misma tarea, ya que en nuestro estudio actual, aunque contamos con 11 pacientes masculinos y 12 femeninos, necesitamos reevaluar la metodología o encontrar otro mecanismo para calificar el resultado de PEST y que sea estadísticamente significativo para poder comparar nuevamente nuestras poblaciones, como ya mencione, sabemos que existe un cambio, sin embargo no hemos sido capaces de calificar este efecto con un resultado lo suficientemente objetivo para obtener significancia estadística.

Con respecto a la teoría existente y el pensamiento acerca de la oxitocina en las últimas décadas, los efectos observados no son plenamente explicados por los mecanismos de acción de la oxitocina ya conocidos. En primer lugar, los hallazgos son consistentes con la idea de que solo afecta el circuito de miedo/amenaza (cortico-amígdala) pero no hemos estudiado los efectos en otro ámbito; ya que como mencioné, las pacientes femeninas describían sentirse

“mejor”, “más tranquilas”, “más serenas” o con una sensación de “mayor paz”, pero desafortunadamente eso no era consistente con lo que calificábamos en la prueba de PEST, por lo que me atrevo a mencionar que al cambiar la metodología del estudio podríamos encontrar efecto en otra área, ya sin calificar solo la conocida como miedo/amenaza, porque la prueba de PEST es una ejecución forzada y solo muestra afectación del circuito miedo/amenaza.

Quiero decir que los efectos observados de la administración de oxitocina eran únicos a los estímulos de valencia negativa y la evitación del comportamiento presentado por los pacientes. Sería importante valorar su efecto con respecto a estímulos positivos en los mismos pacientes o compararlos con un grupo que no presente fobia social para estudiar el efecto de la oxitocina en individuos “sanos”. De hecho, informes anteriores han documentado que los estímulos desagradables tienden a ser calificados como más excitantes que los estímulos agradables, y esto puede estar relacionado con una mayor relevancia motivacional para negativos o desagradables con respecto a estímulos positivos o agradables (59).

Algo muy importante es que el mensaje de que el trastorno de ansiedad social puede tratarse con éxito es importante desde una perspectiva de salud pública, y sin duda sería un buen tema para una campaña pública educativa. Muchos pacientes con trastorno de ansiedad social tienen dificultades para aceptar que tienen un problema de salud mental y necesitan ayuda, evolucionando incluso con otros trastornos como depresión o ataques de pánico. Hacer que estas personas sean conscientes de que existen tratamientos eficaces es ciertamente importante, y nosotros como personal médico debemos seguir investigando para encontrar nuevos esquemas de tratamiento, recordando que para la aprobación de medicamentos, solo se necesita evidencia a corto plazo. Sin embargo, para ayudar realmente a los pacientes y

reducir su angustia, se necesitan urgentemente ensayos a largo plazo sobre medicamentos y psicoterapia.

CONCLUSIÓN.

En conjunto, la administración intranasal de oxitocina redujo la ansiedad sentida de los pacientes al exponer frente a la cámara, sin embargo no mejoró la calificación en la prueba de PEST de los participantes, y en el análisis estadístico no se encontró correlación estadísticamente significativa.

Estos efectos se observaron de manera más visible entre los pacientes con puntuación mayor en la escala de Liebowitz, sin embargo no fue estadísticamente significativo.

A la luz de la fundamental importancia evolutiva de la oxitocina para la conducta y la adaptación, los presentes resultados obligan a un cuidadoso reexamen de los supuestos cardinales sobre su naturaleza y función. De hecho, la función evolutiva y los mecanismos biológicos subyacentes de la acción de la oxitocina, incluidos los efectos sociales y no sociales deben seguir en estudio y los presentes hallazgos también pueden ayudar a guiar estos avances.

Todos podemos relacionarnos, de alguna manera, con el desafío al que se enfrentan los pacientes que sufren trastorno por fobia social: las relaciones son complicadas, si no tensas. Esta es una parte central de la experiencia humana (y por eso, gran parte del arte refleja las complejidades de las relaciones). Para algunas personas, la dificultad para navegar por el vínculo social puede causar angustia o deterioro en la función hasta el punto de la patología. Si bien los psicoterapeutas han intentado comprender los complicados mecanismos de apego durante muchos años, es relativamente reciente que los científicos han comenzado a comprender los sistemas neurobiológicos responsables del comportamiento social.

Debido a su papel en tantos aspectos del funcionamiento social, los investigadores han considerado que el sistema oxitocinérgico es un objetivo principal para el tratamiento de enfermedades que implican un comportamiento social aberrante. Dos de los ejemplos más estudiados, además del de la fobia social, son individuos con trastorno del espectro autista e individuos con trastorno límite de la personalidad, aunque hay que tener en cuenta que la investigación adicional sugiere que la oxitocina puede desempeñar un papel destacado en otros trastornos, como la esquizofrenia y el trastorno de estrés postraumático (3).

En conclusión, los datos extensos de los últimos 30 años señalan cada vez más el papel central que juega la oxitocina en una variedad de comportamientos sociales. La oxitocina parece ser clave para establecer y mantener vínculos sociales, tanto en la edad adulta como durante los períodos formativos de la vida temprana. Puede regular la actividad de la amígdala al facilitar la inhibición a través de interneuronas gammaaminobutíricas, lo que altera la respuesta al miedo y la interpretación de las señales sociales (10). También tiene interacciones complejas con el circuito de recompensa social, los sistemas opioides y endocannabinoides endógenos, y el microbioma (19). La investigación hasta la fecha sugiere que múltiples factores parcialmente elucidados contribuyen a los efectos finales de la oxitocina, incluyendo el sexo, la condición psiquiátrica y la experiencia de vida temprana. Si bien existe una considerable emoción sobre el valor de traducción de esta investigación, los ensayos hasta la fecha todavía no han estado a la altura. Sin embargo, la esperanza sigue siendo fuerte, en que la investigación adicional identificará enfoques oxitocinérgicos que puedan ayudar a atenuar la morbilidad significativa relacionada con el comportamiento social aberrante.

BIBLIOGRAFÍA

1. McKay D: Current perspectives on the anxiety disorders: implications for DSM-V and beyond. New York, Springer; 2009.
2. Robinson TM: Social anxiety: symptoms, causes, and techniques. New York, Nova Science Publishers; 2010.
3. Brunello N, den Boer JA, Judd LL, Kasper S, Kelsey JE, Lader M, Lecrubier Y, Lepine JP, Lydiard RB, Mendlewicz J, Montgomery SA, Racagni G, Stein MB, Wittchen HU. Social phobia: diagnosis and epidemiology, neurobiology and pharmacology, comorbidity and treatment. *Journal of affective disorders*. 2000; 60:61-74.
4. Carre A, Gierski F, Lemogne C, Tran E, Raucher-Chene D, Bera-Potelle C, Portefaix C, Kaladjian A, Pierot L, Besche-Richard C, Limosin F. Linear association between social anxiety symptoms and neural activations to angry faces: from subclinical to clinical levels. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2014; 9:880-886.
5. Liebowitz MR, Ninan PT, Schneier FR, Blanco C. Integrating neurobiology and psychopathology into evidence-based treatment of social anxiety disorder. *CNS spectrums*. 2005; 10:suppl13 11-11; discussion 12-13; quiz 14-15.
6. Thornton-Wells TA, Avery SN, Blackford JU. Using novel control groups to dissect the amygdala's role in Williams's syndrome. *Developmental cognitive neuroscience*. 2011; 1:295-304.
7. Morris CA. The behavioral phenotype of Williams's syndrome: A recognizable pattern of neurodevelopment. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2010; 154C:427-431.
8. Ginsburg GS, Grover RL. Assessing and treating social phobia in children and adolescents. *Pediatric annals*. 2005; 34:119-127.
9. Cholemkery H, Mojica L, Rohrmann S, Gensthaler A, Freitag CM. Can autism spectrum disorders and social anxiety disorders be differentiated by the social responsiveness scale in children and adolescents? *Journal of autism and developmental disorders*. 2014; 44:1168-1182.
10. Beidel DC, Turner SM, and American Psychological Association.: Shy children, phobic adults: nature and treatment of social anxiety disorder. 2nd ed. Washington, DC, American Psychological Association; 2007.
11. Kinast K, Peeters D, Kolk SM, Schubert D, Homberg JR. Genetic and pharmacological manipulations of the serotonergic system in early life: neurodevelopmental underpinnings of autism-related behavior. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2013; 7:72.
12. Riby DM, Hanley M, Kirk H, Clark F, Little K, Fleck R, Janes E, Kelso L, O'Kane F, Cole-Fletcher R, Allday MH, Hocking D, Cornish K, Rodgers J. The interplay between anxiety and social functioning in Williams's syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014; 44:1220-1229.
13. Simpson HB: Anxiety disorders: theory, research, and clinical perspectives. Cambridge, Cambridge University Press; 2010.
14. Raleigh MJ, Brammer GL, McGuire MT, Yuwiler A. Dominant social status facilitates the behavioral effects of serotonergic agonists. *Brain research*. 1985; 348:274-282.
15. Asher J, Michopoulos V, Reding KM, Wilson ME, Toufexis D. Social stress and the polymorphic region of the serotonin reuptake transporter gene modify oestradiol-induced changes on central monoamine concentrations in female rhesus monkeys. *Journal of neuroendocrinology*. 2013; 25:321-328.
16. Lanzenberger RR, Mitterhauser M, Spindelegger C, Wadsak W, Klein N, Mien LK, Holik A, Attarbaschi T, Mossaheb N, Sacher J, Geiss-Granadia T, Kletter K, Kasper S, Tauscher J. Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder. *Biological psychiatry*. 2007; 61:1081-1089.
17. Van Ameringen M, Mancini C. Pharmacotherapy of social anxiety disorder at the turn of the millennium. *The Psychiatric clinics of North America*. 2001; 24:783-803.
18. Lemke MR. Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002; 63:300-304.
19. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Unal A. Efficacy of citalopram and moclobemide in patients with social phobia: some preliminary findings. *Human psychopharmacology*. 2002; 17:401-405.
20. Axelby CP: Social phobia: etiology, diagnosis, and treatment. New York, Nova Biomedical Books; 2009.
21. Luty SE, Joyce PR, and Mulder RT. Comparison between noradrenergic and serotonergic medications using the social adjustment scale: is drive enhancement necessary for recovery of social functioning? *Journal of psychopharmacology*. 2001; 15:257-264.
22. Blanco C, Schneier FR, Schmidt A, Blanco-Jerez CR, Marshall RD, Sanchez-Lacay A, Liebowitz MR. Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Depression and anxiety*. 2003; 18:29-40.
23. Morales M, Varlinskaya EI, Spear LP. Anxiolytic effects of the GABA (A) receptor partial agonist, L-838,417: impact of age, test context familiarity, and stress. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2013; 109:31-37.

24. Sripada RK, Marx CE, King AP, Rampton JC, Ho SS, Liberzon I. Allopregnanolone elevations following pregnenolone administration are associated with enhanced activation of emotion regulation neurocircuits. *Biological psychiatry*. 2013; 73:1045-1053.
25. Neumann ID, Landgraf R: *Advances in vasopressin and oxytocin: from genes to behaviour to disease*. 1st ed. Amsterdam; Boston, Elsevier; 2008.
26. Marazziti D, Abelli M, Baroni S, Carpita B, Ramacciotti CE, Dell'osso L. Neurobiological correlates of social anxiety disorder: an update. *CNS spectrums*. 2014:1-12.
27. Viviani D, Terrettaz T, Magara F, and Stoop R. Oxytocin enhances the inhibitory effects of diazepam in the rat central medial amygdala. *Neuropharmacology*. 2010; 58:62-68.
28. Yao Y, Fu LY, Zhang X, van den Pol AN. Vasopressin and oxytocin excite MCH neurons, but not other lateral hypothalamic GABA neurons. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2012; 302:R815-824.
29. Pedersen CA: *Oxytocin in maternal, sexual, and social behaviors*. New York, N.Y., New York Academy of Sciences; 1992.
30. Choleris E, Pfaff DW, Kavaliers M: *Oxytocin, vasopressin, and related peptides in the regulation of behavior*. Cambridge, Cambridge University Press; 2013.
31. Quintana DS, Alvares GA, Hickie IB, Guastella AJ. Do delivery routes of intranasally administered oxytocin account for observed effects on social cognition and behavior? A two-level model. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2015; 49C:182-192.
32. Dal Monte O, Noble PL, Turchi J, Cummins A, Averbeck BB. CSF and blood oxytocin concentration changes following intranasal delivery in macaque. *PLoS one*. 2014; 9:e103677.
33. Ziegler C, Dannlowski U, Brauer D, Stevens S, Laeger I, Wittmann H, Kugel H, Dobel C, Hurlmann R, Reif A, Lesch KP, Heindel W, Kirschbaum C, Arolt V, Gerlach AL, Hoyer J, Deckert J, Zwanzger P, Domschke K. Oxytocin Receptor Gene Methylation: Converging Multilevel Evidence for a Role in Social Anxiety. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015.
34. Alvares GA, Chen NT, Balleine BW, Hickie IB, Guastella AJ. Oxytocin selectively moderates negative cognitive appraisals in high trait anxious males. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37:2022-2031.
35. Bowen MT, McGregor IS. Oxytocin and vasopressin modulate the social response to threat: a preclinical study. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2014; 17:1621-1633.
36. Veenema AH, Neumann ID. Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours. *Progress in brain research*. 2008; 170:261-276.
37. Demenescu LR, Renken R, Kortekaas R, van Tol MJ, Marsman JB, van Buchem MA, van der Wee NJ, Veltman DJ, den Boer JA, Aleman A. Neural correlates of perception of emotional facial expressions in out-patients with mild-to-moderate depression and anxiety. A multicenter fMRI study. *Psychological medicine*. 2011; 41:2253-2264.
38. Van Ameringen M, Mancini C, Farvolden P, Oakman J. The neurobiology of social phobia: from pharmacotherapy to brain imaging. *Current psychiatry reports*. 2000; 2:358-366.
39. Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *The American journal of psychiatry*. 2007; 164:318-327.
40. Cooney RE, Atlas LY, Joormann J, Eugene F, Gotlib IH. Amygdala activation in the processing of neutral faces in social anxiety disorder: is neutral really neutral? *Psychiatry research*. 2006; 148:55-59.
41. Roelofs K, Elzinga BM, Rotteveel M. The effects of stress-induced cortisol responses on approach-avoidance behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30:665-677.
42. Roelofs K, van Peer J, Berretty E, Jong P, Spinhoven P, Elzinga BM. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis hyperresponsiveness is associated with increased social avoidance behavior in social phobia. *Biological psychiatry*. 2009; 65:336-343.
43. Gorman JM, Kent JM. SSRIs and SNRIs: broad spectrum of efficacy beyond major depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 1999; 60 Suppl 4:33-38; discussion 39.
44. Stein MB, Seedat S, Gelernter J. Serotonin transporter gene promoter polymorphism predicts SSRI response in generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology*. 2006; 187:68-72.
45. Camuri G, Oldani L, Dell'Osso B, Benatti B, Lietti L, Palazzo C, Altamura AC. Prevalence and disability of comorbid social phobia and obsessive-compulsive disorder in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2014:1-7.
46. Fracalanza K, McCabe RE, Taylor VH, Antony MM. The effect of comorbid major depressive disorder or bipolar disorder on cognitive behavioral therapy for social anxiety disorder. *Journal of affective disorders*. 2014; 162:61-66.
47. Domschke K, Deckert J. Genetics. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2010; 2:63-75.

48. Domschke K, Stevens S, Beck B, Baffa A, Hohoff C, Deckert J, Gerlach AL. Blushing propensity in social anxiety disorder: influence of serotonin transporter gene variation. *Journal of neural transmission*. 2009; 116:663-666.
49. Domschke K, Dannlowski U. Imaging genetics of anxiety disorders. *NeuroImage*. 2010; 53:822-831.
50. Villarreal G, Johnson MR, Rubey R, Lydiard RB, Ballanger JC. Treatment of social phobia with the dopamine agonist pergolide. *Depression and anxiety*. 2000; 11:45-47.
51. Golubchik P, Sever J, Weizman A. Methylphenidate treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder and comorbid social phobia. *International clinical psychopharmacology*. 2014; 29:212-215.
52. Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2005; 186:222-226.
53. Liebowitz MR. Social phobia. *Modern problems of pharmacopsychiatry*. 1987; 22:32-54. Association AP: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th, editor, American Psychiatric Association; 2013.
55. Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ, Franklin ME, Compton JS, Zhao N, Connor KM, Lynch TR, Gadde KM. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Archives of general psychiatry*. 2004; 61:1005-1013.
56. Vasile RG, Bruce SE, Goisman RM, Pagano M, Keller MB. Results of a naturalistic longitudinal study of benzodiazepine and SSRI use in the treatment of generalized anxiety disorder and social phobia. *Depression and anxiety*. 2005; 22:59-67.
57. Savaskan E, Muller SE, Bohringer A, Schulz A, Schachinger H. Antidepressive therapy with escitalopram improves mood, cognitive symptoms, and identity memory for angry faces in elderly depressed patients. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2008; 11:381-388.
58. Douglas A, Monks, Joseph F, Lonstein, Marc Breedlove. Got milk? Oxytocin triggers hippocampal plasticity. *Nature, Neuroscience*. Volume 6, no. 4. April 2013.
59. Jing-Jing Zheng, Shu-Jing Li, Xiao-Di Zhang, Wan-Ying Miao, Dinghong Zhang, Haishan Yao¹ & Xiang Yu. Oxytocin mediates early experience-dependent cross-modal plasticity in the sensory cortices. *Nature, Neuroscience*. Volume 17, No. 3. March 2014.

ANEXOS

Facultad de Medicina



Facultad de Medicina
Departamento de Psiquiatría y Salud Mental



¿CREES

TENER FOBIA SOCIAL? PERO TE DA MIEDO PREGUNTAR...

Puedes saberlo contestando la siguiente escala

*LA PARTICIPACIÓN EN ESTE PROTOCOLO Y EN LA RESPUESTA DE ESTA ESCALA ES VOLUNTARIA

*La siguiente escala (FNL) es parte del proyecto de estudio 066/2016. Responsable: Dr. Rafael Salín Pascual Investigador Titular C-TC.

Nombre: _____ Teléfono _____

CONTESTA LA SIGUIENTE ESCALA:

Para cada aseveración conteste si aplica o USTED, contestando (V) si es verdadero o (F) si es falso.

1. Rara vez me preocupo acerca de si parezco tonto a los ojos de otras personas. ____
2. Me preocupo de lo que otras personas piensan de mí aun cuando sé que no hace ninguna diferencia lo que opinen de mí. ____
3. Me pongo tenso y nervioso cuando sé que alguien me está evaluando. ____
4. Estoy despreocupado, aun cuando sé que las personas se están formando una opinión desfavorable de mí. ____
5. Estoy muy preocupado cuando sé que cometí algún error social. ____
6. La opinión que gentes importantes tienen sobre mí no me preocupa. ____
7. Estoy a menudo temeroso de que pueda aparecer ridículo o de que pueda hacer una tontería. ____
8. Reacciono muy poco cuando otra gente no aprueba mi manera de ser. ____
9. Con frecuencia estoy temeroso de que otras personas noten mi nerviosismo. ____
10. La opinión de otros tiene poco impacto en mí. ____
11. Si alguien me está evaluando, pienso que me va a suceder lo peor. ____
12. Rara vez me preocupa el tipo de impresión que hago en alguna persona. ____
13. Me da miedo que otros no me aprueben. ____
14. Me da miedo que la gente me detecte fallas. ____
15. La opinión de otras gentes no me preocupa. ____
16. No me molesto demasiado si no les agrado a otras personas. ____
17. Cuando estoy hablando con otras personas, me preocupa lo que estarán pensando de mí. ____
18. Siento que cualquiera puede cometer errores en el trato social, entonces ¿para qué me preocupo? ____
19. Habitualmente me preocupo sobre el tipo de impresión que causo en las personas. ____
20. Me preocupa mucho lo que mis superiores piensan de mí. ____
21. Si sé que alguien me está juzgando, esto tiene poco efecto en mí. ____
22. Me preocupa de que los otros piensen que no valgo la pena. ____
23. Me preocupa muy poco lo que los otros piensan de mí. ____
24. Algunas veces me digo: "Te preocupas mucho de lo que piensan los demás de ti". ____
25. Me preocupa el que pueda decir o hacer cosas tontas. ____
26. A menudo estoy indiferente a la opinión de los demás. ____
27. A menudo tengo confianza de la opinión que otros tienen de mí. ____
28. A menudo deseo que las personas importantes para mí, no piensen mucho en mí. ____
29. A menudo me es indiferente la opinión que otros tengan de mí. ____
30. Me pongo tenso y nervioso si sé que estoy siendo evaluado por mis superiores. ____

Ésta es una escala de tamizaje para detectar fobia social. Si algo de esto te causa malestar o fallas en tu desempeño o conoces a alguien que esté en esta situación, búscanos en el departamento de psiquiatría y salud mental (cubículo 1 psicofisiología) o escríbenos al email: fobiasocialunam@gmail.com

ESCALA DE LIEBOWITZ

Nombre: _____ Edad: _____ Escolaridad: _____ Estado civil: _____

AFIRMACIONES	Miedo o ansiedad	Evitación (0 – 100 %)
1. Llamar por teléfono en presencia de otras personas		
2. Participar en grupos pequeños		
3. Comer en lugares públicos		
4. Beber con otras personas en lugares públicos		
5. Hablar con personas que tienen autoridad		
6. Actuar, hacer una representación o dar una charla ante un público.		
7. Ir a una fiesta		
8. Trabajar mientras te están observando		
9. Escribir mientras te están observando		
10. Llamar por teléfono a alguien que no conozco		
11. Hablar con personas que no conozco demasiado		
12. Conocer a gente nueva		
13. Orinar en servicios públicos		
14. Entrar en un salón o auditorio cuando ya hay gente.		
15. Ser el centro de atención en un evento		
16. Intervenir en una reunión.		
17. Hacer un exámen o prueba escritos		
18. Expresar desacuerdo o desaprobación a personas que no conozco		
19. Mirar a los ojos a personas que no conozco		
20. Exponer un informe o clase en grupo		
21. Intentar establecer una relación con alguien atractivo		
22. Devolver una compra en una tienda		
23. Dar una fiesta u organizar una fiesta		
24. No poder resistir a la presión de un vendedor insistente		
TOTAL		

	Miedo o Ansiedad 0 = Nada de miedo o ansiedad 1 = Un poco de miedo o ansiedad 2 = Bastante miedo o ansiedad 3 = Mucho miedo o ansiedad	Evitación 0 = Nunca evito (0 %) 1 = En ocasiones evito (20 a 30 %) 2= Frecuentemente evito (31 a 70 %) 3 = Siempre lo evito (71 – 100 %)
--	---	--

EVALUACIÓN DE VIDEOS CON OXITOCINA O PLACEBO
PROTOCOLO DE ANSIEDAD SOCIAL

Paciente: _____

Fecha: _____

1. Porcentaje de tiempo (en el lapso de 5 minutos) que ve a la cámara o al investigador aproximadamente: _____ (menos de 50 % será igual a calificación de 1) _____
2. Actitud corporal forzada: inmóvil sin expresiones faciales, si gesticular con las manos, con facies inexpresiva o mirada al suelo) (más del 50 % de la entrevista igual a 1). _____
3. Discurso difícil, con altos y pausas prolongadas, confuso, y terminar antes de tiempo (califica 1). _____
4. Congelamiento o pausas prolongadas de más de 10 segundos (califica 1) _____
5. Facies ansiosa en algún punto de la entrevista (califica 1) _____
6. Movimientos o congelamiento de las manos califica 1 _____
7. Dificultades para restar (saltarse decenas o hacer pausas o contar con los dedos = 1) _____
8. No darse cuenta de los errores en la sustracción (calificar 1) _____
9. Pausas de más de 5 segundos (1) _____
10. Sudoración notable de las manos en la entrevista (1) _____

TOTAL: _____

Calificaciones totales mayores a 5 se consideran entrevista con ansiedad clínicamente significativa. Se procederá a cotejar las calificaciones con las fechas y las infusiones empleadas.

Facultad de Medicina



Facultad de Medicina Departamento de Psiquiatría y Salud Mental



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: ESTUDIO DOBLE CIEGO CONTROLADO DE LA RESPUESTA EN ANSIEDAD SOCIAL ANTE EL MANEJO

FARMACOLÓGICO CON ESCITALOPRAM Y METILFENIDATO, VS ESCITALOPRAM Y PLACEBO.

Investigador principal: DR. En C.M. RAFAEL J. SALÍN PASCUAL

Sede donde se realizará el estudio: DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

- A. En este estudio se propone potenciar el efecto de un medicamento, el escitalopram, que ya se utiliza para la enfermedad que le hemos diagnosticado, motivo por el cual se le ha invitado al estudio y que se conoce como ansiedad social o fobia social. Este tipo de potenciación se hace con otro medicamento llamado metilfenidato, el cual se emplea para**

otro tipo de alteraciones psiquiátricas y cuyo efecto neto final es el de ser estimulante del sistema nervioso.

- B. Por ser un estudio controlado en donde un grupo recibirá la combinación de tratamientos, y otro solo escitalopran y capsulas de placebo (azúcar), no podremos saber en el periodo del estudio, que combinación recibirá.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos

Objetivos:

1. Evaluar el beneficio de combinar dos medicamentos: escitalopram y metilfenidato en personas que como usted has sido diagnosticados con ansiedad social.
2. Conocer los posibles efectos benéficos contra la ansiedad social de la hormona oxitocina, la cual será utilizada en una sola ocasión para poder conocer si la administración nasal de la misma atenúa las manifestaciones clínicas de la ansiedad social y poder saber si hay subgrupos de personas que tengan una respuesta de reducción de ansiedad, aunque momentánea con esta sustancia.
3. Evaluar variables vinculadas al estrés antes y después del tratamiento farmacológico-. Estas variables son la frecuencia cardiaca (el ritmo de su corazón), el ritmo de su respiración, los cambios en la sudoración de las palmas de sus manos (respuesta galvánica de la piel), y los niveles de una hormona que aumenta con el estrés, llamada cortisol, esta se recabará con un algodón limpio, colocado en el interior de su boca, entre las encías y una de sus mejillas. Esto se hará en dos ocasiones antes del estudio con los medicamentos y dos más al finalizar el estudio.
4. Conocer con cuál de las dos maniobras farmacológicas, Usted podrá exponerse a las tareas conductuales que la ansiedad les impide realizar. Esta parte implica que usted sepa que recibirá un entrenamiento en terapia cognitivo conductual.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que la combinación es escitalopram y metilfenidato pueden aumentar el nivel de exposición a las tareas que se evitan. Esta es la clave del estudio, que pueda percatarse de que si es capaz de desarrollar las mismas interacciones sociales que el resto de las personas, y que en la medida que se exponen baja la ansiedad anticipatoria, de la expectativa que generan a ponerse en ridículo,

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y psiquiátricos.

Una vez aceptado en el estudio y que haya forado la presente forma de consentimiento informado, se le efectuará una historia clínica psiquiátrica y un examen médico general. Exámenes de laboratorio y gabinete (Química sanguínea, biometría, general de orina).

Se le aplicaran unas escalas clínicas que nos permiten evaluar la severidad del problema por el que acude al estudio, y consisten en una serie de preguntas, realizadas por los psiquiatras del estudio.

Evaluación de la respuesta a la prueba de Prueba de Estrés de Tier (PEST)

Esta evaluación de la PEST, se hará en condiciones basales, en dos días distintos, y después de las 12 semanas de tratamiento. En la prueba se medirán variables fisiológicas como frecuencia cardiaca, respiratoria, respuesta galvánica de la piel, temperatura, y niveles de cortisol en saliva. En una de estas PEST se aplicara oxitocina nasal y en el otro placebo (solución salina).

Tratamiento psicofarmacológico.

Se le asignará a un grupo que recibe escitalopram y metilfenidato o a un segundo grupo con escitalopram y placebo, Usted y el médico que lo evaluará en cada consulta por espacio de 12 semanas no sabrá del tipo de tratamiento que recibe, con la finalidad de que su evaluación no sea sesgada.

A lo largo de las doce semanas, se le propondrá que lleve un diario cognitivo-conductual centrado en una serie de 10 tareas, que organizará de la menos difícil, aunque si le generen ansiedad, hasta las tareas que le sea imposible, por el momento llevar a cabo, pues le induce un nivel de ansiedad máximo. Los pacientes acudirán a consulta y evaluación cada dos semanas. Se les aplicara la prueba de Liebowitz para ansiedad social y en avance en su tabla de exposición graduada. Se le dedicará un espacio de 30 minutos a tratar de instrumentar las estrategias de exposición graduada, en las tareas específicas a desarrollar.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este es un estudio con dos medicamentos que se utilizan en la clínica, que sin embargo pudieran tener una reacción particular, que en medicina se llama idiosincrática, en personas específicas. La frecuencia de aparición de las mismas es mínima, y sin embargo se le proporcionará el correo electrónico y los teléfonos celulares de los médicos que participen en el estudio.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

6. ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. Sin embargo, por ser un estudio de los llamados “doble ciego”, el tipo de tratamiento que ha recibido solo será posible conocerlo hasta que finalice el estudio.

- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y de Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio: Teléfono: 5623 2136
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

He explicado al Sr(a). _____ La naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha