



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**RESPUESTAS EMOCIONALES ATÍPICAS EN EL MODELO DE  
TREIT Y EL EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE DIAZEPAM Y  
FLUMAZENIL EN ÉSTAS.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**LUIS MANUEL PINACHO GARCIA.**

**DIRECTOR: DR. JOSE ALFREDO SALDÍVAR GONZÁLEZ.**

**REVISORES: DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO.**

**MTRO. MANUEL GONZÁLEZ OSCOY.**

**DR. ANTONIO PAULINO ZAINOS ROSALES.**

**MTRA. MARÍA TERESA GUTIÉRREZ ALANÍS.**



**MÉXICO DF. 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **Agradecimientos.**

La vida parece una obra de actos, personajes entran a escena mientras otros salen, pero hay personajes que nos acompañan a lo largo de esta aventura llamada vida, a esos personajes que depositaron su confianza y que me demostraron su apoyo es a quien dedico este trabajo y doy agradecimientos.

A mi madre, no sólo darme la oportunidad de experimentar la vida sino que a me apoya e impulsa día a día para vivirla con responsabilidad, respeto y libertad. A mis hermanas por compartir la vida como el equipo que somos. A mis siete sobrinos que uno por uno me han enseñado a no olvidar lo que se es niño y ver que la vida no es tan complicada como parece.

Al Dr. Saldívar, por haberme abierto las puertas de su laboratorio, por tener confianza en mí, por apoyarme en los tópicos que el bien maneja y compartirme su enriquecedora experiencia profesional, pero sobre todo por creer en mí.

Un ser individuo sin una buena red de amigos no puede sobrellevar de la manera mejor manera la vida, por eso agradezco contar con una magnífica red de amigos, que me brindan en todo momento el ánimo y energía para lograr lo que me propongo. Le agradezco a mi amigo Jaime por sus asesorías, a mi amiga Araceli por las charlas acerca de nuestros proyectos, a Alejandro por estar siempre cuando lo necesito, A Irma por el interés que demuestra en todo lo que hago.

Tengo que mencionar a dos personas que han estado conmigo en los momentos más significativos de mi vida, a Susana que me alentó a lo largo de todo de esta etapa de mi vida profesional, insistiendo siempre en que puedo lograr todas mis metas e impulsándome para continuar con mi desarrollo personal y profesional. A Lidia tengo que reconocer lo mucho que ha confiado en mí, agradecerle que comparta la emoción de la culminación de este trabajo y el entusiasmo que me inyecta para seguir adelante.

Al Dr. Fructuoso por la paciencia de revisar esta tesis y compartir tiempo y experiencias de sus investigaciones, de orientarme y saber lo mucho que puede aportar un psicólogo a la ciencia.

Al Mtro. Manuel por no sólo revisar la tesis sino por asesorarme a lo largo de la carrera en los temas del sistema nervioso y conceptos clínicos, agradecer que siempre tuvo el tiempo para resolver el cúmulo de dudas que me surgían durante y después de la carrera.

Al Dr. Antonio por aceptar ser parte de los sinodales y brindarme su tiempo para saber algo más de la investigación en temas de fisiología.

A la Mtra. Teresa por llevarnos de la mano en los demás de psicofisiología y por aceptar ser sinodal en la presentación de esta tesis.

Tengo que agradecer a la Sra. Bertha el apoyo y la paciencia que tuvo para conmigo en el laboratorio de neuropsicofarmacología. También a la Dra. Marín por la calidez en su trato, el apoyo en los momentos de reflexión y por su ejemplo de profesionalismo.

## **ÍNDICE:**

<b>RESUMEN</b>	1
<b>INTRODUCCIÓN.</b>	2
<b>ANSIEDAD.</b>	6
Definiciones de ansiedad.	7
Reseña histórica.	10
Epidemiología.	13
Clasificación de los trastornos de ansiedad. Tabla DSM IV.TR	16
Tabla CIE-10	17
Trastorno mixto ansioso depresivo	18
Tratamiento de la ansiedad farmacológico y psicoterapéutico.	19
Terapia cognitiva conductual.	20
<b>NEUROBIOLOGIA.</b>	25
Neuroanatomía.	25
Sistema límbico.	26
Hipotálamo.	28
Núcleo amigdalino.	29
Hipocampo.	31
Corteza cerebral.	32
Tallo cerebral.	33
<b>NEUROQUIMICA:</b>	34
Neurotransmisores.	35
Acido gamma amino butírico.	36
Receptores.	38

<b>PSICOFARMACOLOGIA.</b>	39
Concepto e historia de la psicofarmacología.	39
Historia de las benzodiazepinas.	45
Benzodiazepinas.	47
Ligando para los receptores a benzodiazepinas.	50
Flumazenil.	51
Conceptos de farmacología.	52
Farmacocinética:	52
Administración.	52
Biotransformación.	53
Distribución.	53
Farmacodinamia.	54
Agonismo, antagonismo.	55
<b>MODELOS ANIMALES DE ANSIEDAD:</b>	56
<b>HIPOTESIS</b>	57
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	58
Sujetos y procedimientos.	61
Enterramiento condicionado defensivo.	60
<b>RESULTADOS.</b>	63
<b>DISCUSION.</b>	74
<b>CONCLUSION.</b>	81
<b>BIBLIOGRAFIA.</b>	82
Abreviaturas.	90

## RESUMEN

De acuerdo con datos de la OMS, en el mundo 450 millones de personas padecen algún trastorno mental, de estos trastornos destaca el de ansiedad pues 121 millones de personas padecen este trastorno. A pesar de la gran importancia clínica de este padecimiento, el conocimiento de los mecanismos que participan en la mediación de la ansiedad es aun incompleto. Existe alguna evidencia clínica y experimental acerca de un efecto paradójico de las benzodiazepinas. También, se ha reportado la conformación atípica del receptor benzodiazepínico en condiciones experimentales. En el presente estudio nos propusimos analizar la posibilidad de encontrar un efecto ansiogénico inducido por la administración de diazepam (Dz). Además, estudiamos el efecto de la administración de Flumazenil (Fz) sobre el eventual efecto ansiogénico de la administración de diazepam. Usamos ratas Wistar de 250-300 gr. de peso con acceso a agua y comida a libre demanda. Los sujetos fueron alojados en un cuarto con el ciclo de luz-oscuridad invertido. Los experimentos se realizaron en un cuarto oscuro. Usamos el modelo de enterramiento defensivo (ED) para la determinación de los niveles de ansiedad. El diazepam fue diluido en metilcelulosa 5% administrado intraperitonealmente a 1, 3 y 5 mg/kg 30 min antes de realizar los experimentos, Flumazenil fue diluido en solución salina y Tween 80, 2 gotas/ml, administrado 15 min. antes de la medición de la conducta. El análisis de los resultados se llevó a cabo mediante la aplicación de una ANDEVA, seguido de la U de Mann Whitney. La administración de diazepam produjo una reducción de la conducta de enterramiento. En este análisis se incluyeron a todos los sujetos estudiados. Dentro de este grupo se encontró una subcategoría de animales que presentaban valores inusualmente altos de conducta de enterramiento. Con el propósito de estudiar esta subcategoría, los sujetos de estos grupos se agruparon de la siguiente manera: 1) en el grupo control, salina y control de Fz se eligieron los sujetos que presentaban > 190 segundos de conducta de enterramiento (CE), 2) para los grupos tratados con Dz 1 mg/kg y Dz + Fz se seleccionaron los sujetos que presentaban > 85 segundos de CE, 3) para los grupos de Dz 3 mg/kg y Dz +Fz se seleccionaron los sujetos de > 50 segundos de CE y 4) en los grupos de Dz 5 mg/kg y Dz +Fz se incluyeron los sujetos de > 15 segundos de CE. Una vez agrupados de esta manera, observamos que en los grupos control y solución salina se encontraba sujetos paradójicos para la CE. Además obtuvimos un efecto ansiogénico inducido por la administración de Dz a 1 y 3 mg/kg de Dz en un grupo de ratas. Por otra parte en el análisis clásico encontramos que la administración de Fz bloquea el efecto clásico de Dz. Sin embargo, cuando los sujetos se agruparon de acuerdo con los criterio mencionados más arriba, Fz no disminuyó la conducta paradójica, aunque si fue capaz de reducir la proporción de sujetos con CE paradójica. Los resultados se discuten términos de la posibilidad de que un grupo de sujetos presenten una conformación anómala del receptor benzodiazepínico. En esta conformación atípica la administración de Dz es capaz de producir un efecto ansiogénico. Además, es notable la proporción de individuos que presenta esta característica conductual, toda vez que es notablemente parecida a la prevalencia de trastornos de ansiedad a lo largo de la vida. Es necesario continuar con estos estudios con el fin de determinar si acaso este fenómeno se encuentra relacionado con la mediación de la ansiedad en humanos.

## INTRODUCCION.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO por sus siglas en ingles) 25% de la población mundial padece o padecerá en algún momento de su vida un trastorno mental, de estos un 10% de la población adulta lo presenta en un momento dado (prevalencia). Un dato preocupante es que sólo una minoría de las 450 millones de personas que padece un de estos trastornos, cuenta con atención profesional para tratar su padecimiento, y es que a pesar de ser las enfermedades mentales una de las 10 primeras causas de discapacidad, los gobiernos no destinan los suficientes recursos para atender esta problemática.

Los trastornos mentales no son exclusivos de algún grupo o segmento de la población, más bien son de carácter universal pues afecta a personas en todos los países y sociedades del mundo. Pueden aparecer en cualquier etapa de la vida de hombres y mujeres. Y no se restringe al estilo de vida urbano, ya que aunque en menor proporción, aparecen también en el medio rural, sin embargo no se puede soslayar la contribución del ritmo acelerado de vida, la competencia social, la industrialización etc., para detonar la prevalencia de los trastornos. Además de la estigmatización que se le da a estos pacientes y el cambio en la dinámica familiar (OMS, 2001).

La OMS define un trastorno mental y conductual: como afecciones de importancia clínica, que se caracterizan por alteraciones en el proceso de pensamiento, de la afectividad o emociones, del comportamiento, acompañados de angustia personal, alteraciones del funcionamiento o ambos.

En este sentido se aclara que no son las variaciones de la "normalidad", sino que son fenómenos claramente anormales y/o patológicos. Ahora bien un solo signo de anormalidad no indica un trastorno, este debe ser recurrente y duradero, causar angustia y afectar varias esferas de la vida del individuo. Por último en los trastornos mentales se observan signos y síntomas específicos que suelen seguir una evolución más o menos previsible (si no hay intervención terapéutica) (OMS, 2001).

Para no confundir a los trastornos con ciertas costumbres culturales, políticas y sociales, existen descripciones clínicas y de diagnóstico plasmadas en el DSM-IV-TR y EL CIE10.

En México contamos con datos de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (ENEP, 2003). Esta información indica que uno de los principales padecimientos mentales corresponde a la ansiedad, más aun, éste es uno de los que con más frecuencia fue reportado: 14.3 % de la población.

El problema de la ansiedad es de primer orden tanto mundial como en nuestro país, se calcula que unas 14 millones de personas la padecen en sus diferentes subtipos (tabla DSM IV-R y CIE 10. Véase página tablas 1 y 2).

Entre los tratamientos para la ansiedad destacan dos: uno es la terapia cognitiva conductual (Beck, 1976). Y el otro es el uso de la farmacoterapia, en este rubro las benzodiazepinas son los fármacos más usados desde hace 50 años, esto se debe a su buen perfil terapéutico aprovechando su uso en el trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad anticipatoria, angustia, etc. (Charney *et al.*, 2006). Sin embargo como cualquier fármaco éstos tienen sus inconvenientes pues se pueden presentar casos de tolerancia y dependencia, además de un efecto paradójico (Carissa *et al.*, 2004). Este fenómeno es descrito como un aumento de ansiedad en vez de ansiólisis.

Cabe destacar que en la regulación de la ansiedad están implicadas varias estructuras cerebrales y procesos bioquímicos, es por eso que se abordarán de manera detallada con el propósito de ilustrar tanto cuanto sea posible, las particularidades conocidas, hasta hoy de la neurobiología de la ansiedad. También de manera ilustrativa se tocará la historia de la psicofarmacología pues resulta de la mayor importancia para entender los avances en el conocimiento del funcionamiento del sistema nervioso (SN).

Por último, es necesario subrayar que las explicaciones relacionadas con los aspectos moleculares que participan en la mediación de la ansiedad, son básicas para comprender con mayor precisión este fenómeno. En este trabajo, se hará especial énfasis en el receptor GABA<sub>A</sub>, pues éste es el blanco de unión de varios ligandos endógenos y farmacológicos. Este receptor puede presentar diferentes conformaciones, además puede tener una distribución heterogénea en el SN y comportarse de manera atípica (Burt, 2003).

Estos cambios en la funcionalidad del receptor pueden ocurrir ante la presencia de un ligando endógeno como el DBI (*diazepam binding inhibitor*) (Costa y Guidotti, 1991; Payeur y cols, 1992), al Diazepam (Burt, 2003). O también por la administración del antagonista del receptor de las Benzodiazepinas el Flumazenil, en la conformación de las subunidades de este receptor (Zheng *et al*, 2003).

## **ANSIEDAD.**

El problema de la ansiedad es muy antiguo, su origen filogenético lo podemos ubicar en los mismos inicios de la humanidad (Stein y Hollander 2004). En el proceso de evolución de la especie humana el miedo y el dolor han jugado un papel importante para la supervivencia, advirtiendo de posibles peligros a nuestro organismo para evitarlos o enfrentarlos con las mejores respuestas (Stein y Hollander 2004). El miedo activa el sistema de lucha o huida, mediante cambios en el organismo que permitieron a nuestros antepasados y aun a nosotros en la actualidad enfrentar eventos amenazadores (Snyder, 1996).

Zumaya (1999) refiere que la ansiedad es una de las emociones más básicas y no es exclusiva de los humanos, sino que las respuestas de tipo ansioso se pueden encontrar en la mayoría de las especies animales.

De tal suerte, parece que la ansiedad representa una ventaja para responder ante situaciones de reto, amenazantes o simplemente de cambios a lo largo de la vida. Se puede hablar de ansiedad normal y patológica, la primera es común que nos acompañe en el transcurso de nuestras vidas, como en los eventos de cambio, en los momentos de enfrentar sucesos novedosos, en la búsqueda de identidad, de sentido a la vida, en los momentos de pérdida, o enfrentar situaciones de vejez o muerte, es decir es común y normal presentar ciertos niveles de ansiedad en estos casos. Sin embargo, la ansiedad patológica; es una respuesta inadecuada a un estímulo que muchas veces ni siquiera se sabe si existe en realidad o bien se magnifica el alcance o consecuencias de éste estímulo (Kaplan *et al.*, 1999).

## Definición

Al hablar de ansiedad nos encontramos con una variedad de definiciones, sin embargo los elementos comunes a esta experiencia ansiosa son; un estado emocional tenso, que se manifiesta por una diversidad de síntomas simpáticos como dolor torácico, palpitations, dificultad para respirar, sudoración, etc. Un estado doloroso e incomodo de la mente, esto es; se anticipa a que algo malo va a ocurrir. Existen miedos y aprensiones, los peligros son muchas veces mal evaluados y el individuo se cree con poca capacidad para afrontar la situación (Freeman y Di Tomasso, 2004)

Los síntomas de la ansiedad se manifiesta a través de tres sistemas: el mental, el físico somático y el conductual, en el primero se manifiesta el nerviosismo, pensamientos como: *me está pasando algo malo o algo malo va a ocurrir*. En el somático, los síntomas son; mareos, sudoración, nauseas, palpitations, opresión en el pecho entre otros. Mientras en el conductual es el moverse continua e inquietantemente para así evitar los estímulos que se perciben como aversivos (Zumaya, 1999)

La ansiedad es una respuesta emocional, un estado de angustia producido por temor ante una amenaza de peligro. La ansiedad es importante para la supervivencia y es normal ante estímulos amenazantes que suponen un riesgo, peligro o desafío real. Pero suele ser patológica cuando la sensación de miedo, angustia y deseos de huir, no pueden ser identificados claramente, se presentan de manera crónica y producen disfuncionalidad laboral, social o familiar (Saldívar-González y col., 1999).

Para Uriarte (2005) La ansiedad representa una respuesta normal cuando se da en situación de amenaza, ésta puede ser con la presencia o ausencia de personas, objetos, condiciones o lugares, es decir por la existencia de amenazas o carencia de seguridad. Cuando la ansiedad persiste, se torna excesiva, indiscriminada e inclusive se da ante amenazas no reales, deja de ser un mecanismo adaptativo e impide el desarrollo de la persona. En esta situación es imprescindible la intervención terapéutica.

La experiencia ansiosa varía de un individuo a otro, su severidad puede ser desde una ligera incomodidad, o bien trasladarse al extremo de terror o pánico; Varía también en su duración ya que puede ser desde breve y pasajera o quedarse instalada por episodios crónicos. Zumaya (1999) aclara que aunque es una sensación desagradable en términos reales no resulta ser peligrosa, ya que no existe una sola persona que no haya experimentado en cierto grado un poco de ansiedad, pero reitera que lo preocupante es cuando rebasa el umbral y se convierte en pánico, es cuando puede llegar a hacer estragos en la autoestima y capacidad para desarrollarse en las diferentes esferas de la vida de quien la padece.

En situaciones de peligro el sistema nervioso se prepara para emitir respuestas en tres direcciones para hacerle frente a la situación; puede suceder que luche, huya o bien se quede paralizado (Freeman y Di Tomasso, 2004). La ansiedad resulta muy útil en algunos casos ya que, permite almacenar en la memoria los peligros a los que nos hemos enfrentado y a los que suponemos nos enfrentaremos; prepara además al organismo para los riesgos, ya sea por medio de la huida, la lucha o para elaborar estrategias frente a amenazas potenciales (Uriarte, 2005).

Zumaya menciona (1999) que todas las personas hemos tenido una experiencia de tipo ansioso a lo largo de nuestras vidas, pero se experimenta de manera variada, tenemos que hay desde una leve incomodidad, por ejemplo al enfrentarnos a una situación de reto, hasta una con singular severidad, donde se puede llegar al extremo de sentir terror o pánico. Puede variar en el tiempo en que la percibimos o padecemos ya que puede ser de una duración breve y momentánea o bien quedarse instalada por periodos constantes. Cuando es inmediata o breve se dan respuestas de lucha o huida (RLH) todo con el fin de proteger al organismo.

## **Breve historia:**

A lo largo de la historia el término de ansiedad ha tenido varias formas antes de adoptar la palabra como actualmente la conocemos. En la antigua Grecia (1100 -146 a. C.) ya se contaba con palabras designadas para describir la melancolía, histeria y paranoia pero no para la ansiedad. Es en la Grecia moderna (1831) cuando se aplica la palabra *anesuchia* cuyo significado era: sin tranquilidad, sin calma. En la época de Cicerón (146 a. C.- 46 a. C.), los romanos ocuparon el término *anxietas*, indicando un estado duradero de medrosidad, el término difería de *angor*, el cual estaba más relacionado con el estado momentáneo de miedo intenso, muy similar a lo que hoy se conoce como angustia (Vallejo y Gastó, 2000).

En la Edad Media y el Renacimiento se asociaba la ansiedad al término de melancolía, pues los clínicos de ese tiempo encontraban con frecuencia, personas melancólicas que presentaban síntomas de ansiedad patológica, un ejemplo de ello era el mal de amores (Vallejo y Gastó, 2000).

El termino ansiedad se incorpora hasta el siglo XVIII, significaba por esa época la distinción de cómo se reaccionaba ante un fracaso sentimental, problemas económicos, y otros. La diferencia radicaba en una reacción normal frente a una excesiva, comparándolas con otras personas que experimentaban la misma circunstancia (Stone, 2002).

A principios del siglo XIX se origina un cambio en la salud mental, la atención se dirige de las manifestaciones somáticas a las causas de origen psicológico, este cambio de enfoque logra un interés más específico en los procesos mentales que subyacen a los estados de ansiedad (Stone, 2002).

La palabra ansiedad deriva de la raíz latina *anxietas* que significa congoja o aflicción, (Cia, 2007) nos dice que consiste en un estado de malestar psicofísico, que tiene como características principales; turbación, zozobra y una inseguridad por algo que se experimenta como una amenaza inminente. La angustia es una palabra que viene de la raíz latina *angor* o bien del griego *angina*, ambas significan; estrangulamiento, constricción o sofocación, estrechez. La angustia se manifiesta como un temor a lo desconocido, tiene una gran importancia clínica ya que para considerar una angustia normal, esta tiene que desaparecer una vez que se resuelve las preocupaciones que la originaron. Muy distinto resulta el desarrollo de una angustia patológica, ya que esta suele ser desmedida, persistente, con una visión del futuro cargada de malos presagios, que aun sin conocerlos con exactitud restringen la libertad y el completo desarrollo del individuo. (Stone, 2002).

Cía (2007) describe como en los últimos cien años se le dio a la ansiedad diferentes nombres, de acuerdo con sus manifestaciones clínicas, por ejemplo se le nombro como síndrome de Da Costa, disfuncionalidad cardiaca, corazón irritable, síndrome por esfuerzo, fatiga nerviosa, taquicardia nerviosa, etc. Como se puede observar los primeros investigadores se concentraron en los síntomas somáticos, en particular cardiovasculares y respiratorios. En la actualidad además de estos puntos se abordan; la sensación de terror, descontrol, miedo a "volverse loco" y el sensación de muerte que se sufre durante esos estados.

Para Sigmund Freud (Citado en Cía, 2007) la ansiedad tenía que ver con una frustración de la libido y se tornaba en patológica cuando su origen era por trastornos en el funcionamiento sexual, el llamo a este cuadro "neurosis de angustia". Esta teoría libidinal fue acompañada después por otros elementos, se pensó que la ansiedad era una reacción psicológica del Yo, ante los peligros y amenazas del exterior. Se entiende en esta teoría que el Yo se sentía amenazado por las fuerzas instintivas del ello. Los psicoanalistas actuales lo resumen de la siguiente manera: el síntoma de la ansiedad es una señal dirigida al Yo de un impulso inaceptable que intenta adquirir una representación consciente y liberarse. Si las defensas del Yo logran actuar con éxito desaparecerán los síntomas, sin embargo de no hacerlo el individuo presentará síntomas psiconeuróticos. En este último caso aparecerán diferentes mecanismos de defensa los cuales son inconscientes, ejemplo de ello son las aspectos de la vida mental, pesadillas, fantasías, etc., que son el resultado de *formas transaccionales*, estas formas representan simbólicamente el compromiso entre el deseo prohibido y la defensa contra el mismo.

Cabe mencionar que en el enfoque psicodinámico se diferencian cuatro tipos de ansiedad: 1. La ansiedad del súper Yo. 2. La de castración 3. La de separación y 4. La impulsiva o del ello.

Otra teoría importante es la que toma a la ansiedad como un rasgo de personalidad. En esta se distinguen el estado ansioso (*anxiety state*) y el rasgo ansioso. En cuanto al rasgo se menciona que varios de los trastornos de la personalidad se acompañan de este rasgo ansioso, mientras que el estado es la reacción emocional varía dependiendo el cambio de situación (Sprelberger, 1970). Con esta distinción el autor desarrolló una prueba: *state trial anxiety inventory* (STAI).

## **EPIDEMIOLOGIA**

En México según cifras de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (ENEP, 2003) 28.6 % de la población presentó alguno de los trastornos del CIE en algún momento de su vida, donde el 13% los padeció en los últimos 12 meses y un 5.8 % en las últimos 30 días. Entre los trastornos más frecuentes el de ansiedad es el de mayor prevalencia pues representa un 14.3 %. Seguidos por el trastornos por abuso de sustancias 9.2% y los trastornos afectivos 9.1%.

La evocación natural de la ansiedad no significa necesariamente que se atraviesa por un trastorno con implicaciones clínicas importantes, líneas arriba ya se mencionó que puede ser un momento por el cual la mayoría de las personas pasamos, sin embargo para delimitar y diferenciarlo de un verdadero trastorno de ansiedad nos basamos en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-IV-TR (2000), este manual especifica los criterios diagnósticos para definir un síndrome o un patrón conductual y psicológico con repercusiones clínicas. Para clasificarlo como trastorno debe cumplir con una duración, una frecuencia, un número e intensidad de síntomas deben ser lo suficientemente significativos para interferir en la buena calidad de vida de la persona (APA, 2000).

Es entonces que la ansiedad para efectos clínicos no se toma como un trastorno único, más bien éste forma parte de un espectro de trastornos de ansiedad. Para ilustrar esta variedad de trastornos de la ansiedad, se reproduce a continuación una tabla extraída del DSM-IV-TR de la *American Psychiatric Association (APA, 2000)*.

De la misma forma se presenta una tabla de la décima versión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud CIE-10, o ICD, por sus siglas en inglés (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Publicada por la OMS o WHO por sus siglas en inglés. Capítulo V, código F00-f99, trastorno mentales y del comportamiento.

- El **trastorno de ansiedad generalizada** se caracteriza por la presencia de ansiedad y preocupaciones de carácter excesivo y persistente durante al menos 6 meses.
  
- El **trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica** se caracteriza por síntomas prominentes de ansiedad que se consideran secundarios a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad subyacente.
  
- El **trastorno de ansiedad inducido por sustancias** se caracteriza por síntomas prominentes de ansiedad que se consideran secundarios a los efectos fisiológicos directos de una droga, fármaco o tóxico.
  
- El **trastorno de ansiedad no especificado** se ha incluido en esta sección con el objetivo de poder acoger aquellos trastornos que se caracterizan por ansiedad o evitación fóbica prominentes, que no reúnen los criterios diagnósticos de los trastornos de ansiedad específicos ya mencionados (bien síntomas de ansiedad sobre los que se dispone de una información inadecuada o contradictoria). Debido a que el trastorno por ansiedad de separación (que se caracteriza por la aparición de ansiedad coincidiendo con la separación de las figuras paternas) suele aparecer en la infancia, se incluye en la sección «Otros trastornos de la infancia, la niñez o la adolescencia». La evitación fóbica que se limita exclusivamente al contacto sexual genital con parejas sexuales se denomina trastorno por aversión al sexo y se encuentra recogido en la sección «Trastornos sexuales y de la identidad sexual»

**F40 Trastornos de ansiedad fóbica**

F40.0 Agorafobia.

F40.1 Fobias F40 Trastornos de ansiedad fóbica

F40.0 Agorafobia.

F40.1 Fobias sociales.

F40.2 Fobias específicas (aisladas).

F40.8 Otros trastornos de ansiedad fóbica.

F40.9 Trastorno de ansiedad fóbica sin especificación.

**F41 Otros trastornos de ansiedad.**

F41.0 Trastorno de pánico (ansiedad paroxística episódica).

F41.1 Trastorno de ansiedad generalizada.

F41.2 Trastorno mixto ansioso-depresivo.

F41.3 Otro trastorno mixto de ansiedad.

F41.8 Otros trastornos de ansiedad especificados.

F41.9 Trastorno de ansiedad sin especificación. sociales.

F40.2 Fobias específicas (aisladas).

F40.8 Otros trastornos de ansiedad fóbica.

F40-49 Trastornos

F40 fóbica F40.9 Trastorno de ansiedad fóbica sin especificación

## **Trastorno mixto ansioso depresivo.**

La tabla del DSM IV no incluye a al trastorno mixto ansioso- depresivo, lo agrega en su apéndice y se apega a lo descrito en la *International Classification of Diseases* (ICD-10), donde se incluye este cuadro clínico. Los investigadores hablan de pacientes con trastorno de pánico que presentan síntomas depresivos en un 40 a 80%, mientras que los pacientes deprimidos presentan un episodio de pánico en 25% de los casos (Jarne et al, 2006).

El cuadro de este trastorno incluye la presentación de síntomas ansiosos; fatiga, irritabilidad, etc., junto con síntomas de depresión; desesperanza, baja autoestima, llanto fácil, etc. En este cuadro ni la depresión ni la ansiedad son predominantes como entidad única, la clínica nos muestra que en cuanto más leve sean los síntomas de la ansiedad o de la depresión más difícil es separarlos y por tanto encontrarnos en un trastorno mixto ansioso depresivo. De tal forma, si aumenta uno o el otro se puede argumentar que nos encontramos en un trastorno adaptativo (Jarne et al, 2006)

## **Tratamiento:**

Evaluar a un paciente con ansiedad es distinguir si la ansiedad es normal o patológica, una forma práctica de hacer esta distinción es preguntar al paciente a sus familiares o personas más cercanas a él, cómo evalúan su padecimiento, es decir cómo están sus estados internos, conductas y si le permite un óptimo funcionamiento en sus actividades cotidianas. Un buen especialista no perderá de vista que la ansiedad puede estar relacionada con otras patologías medicas y otros trastornos mentales, en especial el depresivo (Uriarte, 2005).

Al momento de elegir el tratamiento se debe tomar en cuenta las características del trastorno de ansiedad del que se trate, también el tiempo que se ha padecido y las frecuencias de aparición entre otras, para eso se tiene una cantidad de psicofármacos muy variados, por ejemplo; las benzodiazepinas y los ansiolíticos no benzodiazepínicos, los antidepresivos, reguladores del estado de ánimo, la mayoría de los antihistamínicos, los antagonistas  $\beta$  adrenérgicos y en algunos casos los antipsicóticos (Kaplan *et al*, 1999) .

Si bien existen varios tratamientos para manejar la ansiedad patológica, lo más conveniente es la combinación de psicoterapia y farmacoterapia, además de un círculo de apoyo. La psicoterapia cognitiva conductual y el tratamiento con fármacos ansiolíticos son de los tratamientos más eficaces para el tratamiento de estos trastornos (Taylor, 2002). Del tratamiento farmacológico destaca la familia de las benzodiazepinas (Zohar, 2003).

## **Terapia cognitiva conductual:**

Un punto importante en la manera en que nos manejamos los humanos tiene que ver en como adquirimos, procesamos, almacenamos y recuperamos la información, que a su vez pueden ser procesos plenamente conscientes o bien que pueden suceder de manera no del todo consciente, donde el trabajo de memoria resulta de una importancia mayor. Así tenemos que se puede entender a estos procesos como cognitivos, y quien ha aportado muchos de los datos fuertes en este tema es la ciencia de la cognición. **La terapia cognitiva conductual (TCC)** se basa en este método cognitivo, sus postulados básicos nos dicen: 1. Las cogniciones influirán en nuestras emociones y conductas. 2. La aparición de pensamientos irracionales deriva en conductas problemas. 3. El objetivo de este tratamiento es, eliminar o reducir los pensamientos irracionales que producen los síntomas manifiestos (Vallejo, 2006).

De los precursores de esta terapia encontramos a Aaron T. Beck. Él formuló los métodos para enfrentar atribuciones y actitudes incorrectas que se asociaban a la indefensión aprendida y a la depresión (Barlwo & Durand, 2001). También Albert Ellis participa de manera importante con un método al que denominó Terapia Racional Emotiva. En ésta se identifican las creencias irracionales, ya que Ellis pensaba que éstas eran el motivo real de los sentimientos y pensamientos desadaptativos (Barlwo & Durand, 2001).

En la terapia cognitivo-conductual se analizan con detalle los procesos de pensamiento que el individuo elabora, en especial en los pacientes ansiosos, deprimidos o inclusive en los estresados. Por lo regular se hace que el paciente verifique sus propios pensamientos, frecuentemente se hace cuando los síntomas de malestar están presentes. Los objetivos de la terapia cognitiva son dos puntos. Uno; clarificar y modificar las atribuciones, actitudes y pensamientos irracionales, esto en el aspecto cognitivo, y dos; en el aspecto conductual, evitar en la medida de lo posible esas situaciones ansiógenas o depresoras, aumentar la actividad del individuo y/o mejorar las relaciones sociales (Beck, 1976).

La terapia surgió al notar como los pensamientos negativos se arraigan en el individuo y promueven el desarrollo de la depresión o ansiedad. Por lo tanto se les enseña a los pacientes a examinar con cuidado sus procesos de pensamiento cuando están deprimidos o cuando están en un proceso ansioso, y es en esos momentos que se pueden reconocer los errores cognitivos (Vallejo, 2006). La tarea no resulta fácil ya que ese tipo de pensamientos se presentan de manera automática y muchas veces rebasan la conciencia del paciente, cosa que para ellos resulta natural. Entonces se les señala que este tipo de pensamientos puede ser el origen de su padecimiento (ansiedad/depresión) (Beck, 1991). El tratamiento implica corregir los errores cognitivos para reemplazarlos por pensamientos y/o valoraciones menos depresivas o angustiosas, es decir más acorde. Poco después la terapia se centra en los pensamientos negativos subyacentes, como por ejemplo la forma de ver la vida. Esto no solo se hará en consulta sino que será una tarea que se prolongará a las diversas esferas del individuo en su vida cotidiana (Beck, 1991).

La posición del terapeuta es de tipo socrático donde se tiene que trabajar en conjunto terapeuta–paciente, con el fin de descubrir esos patrones de pensamiento y los procesos que lo generan, estos terapeutas deben estar capacitados y formados en este método pues tendrán que instruir al paciente para que supervisen su propio pensamiento aun fuera del consultorio, tratarán de modificar la conducta del individuo mediante tareas (actividades) asignadas para realizar en casa, en este renglón es importante la parte del tratamiento llamada evaluación de hipótesis, donde se le sugiere al paciente contemple una situación, una hipótesis y al final hacerle ver que no era tan catastrófica como lo había planteado. El apoyo que brinda el terapeuta tiene gran importancia ya que se le da al individuo una serie de actividades para devolverles la seguridad en sus acciones. (Barlwo & Durand, 2001)

La terapia cognitiva conductual (TCC), presenta como todo tratamiento algunas ventajas y algunos inconvenientes. Su ventaja inmediata radica en que no presenta efectos adversos en lo que respecta a la parte somática, otra ventaja importante es que se adquieren capacidades para enfrentar y controlar los miedos, pero la mayor ventaja radica en que esta terapia es a corto plazo; de 10 a 20 sesiones (Vallejo, 2006).

## **Estrés**

El fisiólogo Claude Bernard (1813-1878) describe como los organismos multicelulares mantienen su medio interno, garantizando la estabilidad de todas sus células. Con estas observaciones formula la ley fisiológica: *la constancia del medio interno es la condición indispensable de la vida autónoma*. De ella deriva el concepto de homeostasis. Basado en este concepto Cannon (1871-1945) usa el término estrés, como un evento que atenta contra la homeostasis del organismo. Lo hace cuando por casualidad descubre la relación entre los estados emocionales y la secreción de adrenalina, el estrés es entonces un evento que atenta contra la homeostasis del organismo. Tiempo después explicaba que la respuesta lucha o huida era una respuesta a una situación que se percibía como peligrosa, en la que se liberaban adrenalina y noradrenalina por la corteza de las glándulas suprarrenales y en las terminaciones nerviosas periféricas y centrales (López-Ibor, 1999).

Hans Selye (1907-1982) encuentra que el organismo responde de manera muy similar frente a cualquier situación extraordinaria, (ataque-huida, shock, fatiga aumento de la temperatura y otros), es decir; la situación la amenaza de cualquier tipo atenta contra el equilibrio interno del organismo. Selye define al estrés como *la respuesta inespecífica del organismo a toda exigencia hecha sobre él* (Selye, 1936). De acuerdo con Selye, la respuesta inusual ante estímulos extraordinarios es neurohumoral e inespecífica. Además sugiere que las variaciones ambientales no causan estrés por si solas, sino más bien el sujeto tiene que detectarlas como amenazantes. De las primeras respuestas a lo que se percibe como hostil son las de tipo psicológico, cuando el individuo se encuentra ante una situación nueva a la cual debe adaptarse, éste la percibe como una amenaza y surge la ansiedad. (López-lbor, 1999).

Selye (1976) menciona un **síndrome general de adaptación**, que es un sistema donde el organismo hace su máximo esfuerzo para adaptarse a la situación. Este sistema se desarrolla en tres fases, **alarma, resistencia y agotamiento**. En la primera, el cuerpo se prepara para una actividad vigorosa, esta etapa es de breve duración. Si el estrés dura un poco más aparece la etapa de resistencia, aquí el cuerpo tolera y /o resiste a los estímulos estresantes por más tiempo. Sin embargo, si esta situación se prolonga, el organismo cae en la tercera etapa: el agotamiento. En esta fase el organismo es incapaz de responder a las demandas del estímulo que produjo las modificaciones neurohumorales de alarma y resistencia, y además no puede responder a ningún otro estímulo que demande una respuesta extraordinaria.

## **NEUROBIOLOGIA DE LA ANSIEDAD.**

### **Neuroanatomía.**

Las emociones son sensaciones subjetivas que forman parte de la experiencia humana normal y varios de los padecimientos psiquiátricos más devastadores tienen que ver con estos trastornos emocionales y/o afectivos (Purves *et al.*, 2007). Así que los datos que aportan las neurociencias nos dan idea de cuáles son las estructuras implicadas en la conducta emocional. En este sentido, se ha descrito que las estructuras del sistema límbico son responsables de estas conductas emocionales, en especial la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo. A estas hay que agregar estructuras corticales como la corteza prefrontal (Sánchez y Román, 2004).

Para describir las bases neurales de las emociones es conveniente distinguir la experiencia emocional y la expresión de la emoción (Bear, 2002). En ocasiones, con objeto de distinguir las usamos el término emoción para referirnos al estado corporal y el de sentimiento para la sensación consciente. Se observa entonces que el sentimiento consciente se encuentra mediado por la corteza cerebral, la corteza del cíngulo y por los lóbulos frontales. En la mediación de la parte emocional participan un conjunto de respuestas periféricas autónomas, endócrinas y del sistema músculo-esquelético, donde participan de manera activa estructuras como el núcleo amigdalino, hipotálamo y tronco encefálico (Kandel *et al.*, 2000)

En el desarrollo de la ansiedad o el miedo las aferencias sensitivas conducen información percibida por medio de los órganos de los sentidos: olfato, vista, tacto y audición. Además de la información visceral que genera el mismo organismo. Ambos flujos de información hacen escala en la parte dorsal del tálamo, después se envían a la corteza cerebral y de esta canalizarse a sus regiones primarias, por ejemplo a la visual en la corteza occipital. Cabe señalar que la información olfatoria entra directamente a la amígdala y que la información visceral lo hace al núcleo paragigantocelular y al núcleo del tracto solitario ubicados en el tallo cerebral, llegando al *locus coeruleus* para seguir su camino a la corteza cerebral (Bremner y Charney, 2002)

### **Sistema límbico:**

El termino sistema límbico hace referencia a un conjunto de estructuras cerebrales que participan en las respuestas fisiológicas de estímulos de carácter emocional. Aunque existe cierta controversia acerca de si se debe o no nombrar a un sistema límbico como tal, para fines de ubicación anatómica el concepto resulta de utilidad práctica.

El primero en usar este término fue el médico francés Paul Broca (1824-1880) “*le grand lobulo limbique*” y refirió que estaba formado por una triada de estructuras que formaban un borde por debajo de la corteza cerebral. El termino viene de *Limbus* que significa contorno, y son el bulbo olfatorio, el giro cingulado (*cingulus* del latín cinturón) y el hipocampo o paleocorteza las que forman ese contorno. Posteriormente Tuner lo nombro rinencéfalo pues consideraba estas estructuras estaban más relacionadas con la función olfatoria. Pero es hasta las observaciones del estadounidense James Papez (1883-1958) cuando se le adjudica a estas estructuras su participación en las emociones. El relaciona las conexiones del hipotálamo en las conexiones con las demás estructuras del sistema límbico en el procesamiento de la información emocional, se integra entonces el hipotálamo a este sistema emocional (Purves *et al.*, 2007).

Por mucho tiempo se le atribuyó a esta estructura el inicio de la respuesta de defensa pero con el tiempo se ha documentado que es la amígdala quien la inicia y el hipotálamo el responsable de los cambios vegetativos que acompaña a esta conducta (Sánchez y Román, 2004).

**El hipotálamo** es una de las figuras más importantes para explicar la conducta y el comportamiento, ya que es un centro de integración del sistema límbico, es esencial para la respuesta a las emociones; afectos y sentimientos, tan variados como miedo, rabia, sorpresa, alegría o tristeza generadas por estímulos tanto internos o externos (Bear, 2007).

A través de la acción de sus efectores; autónomo, endocrino y somático el hipotálamo (también la amígdala) integra las emociones tan variadas y útiles para la preservación del individuo y de la especie tales como la ingesta de alimentos, la lucha, huida y reproducción (Agueda del abril, 2005).

El hipotálamo se puede dividir en el área preóptica, y las zonas lateral, medial y periventricular. La estimulación de la zona caudolateral producen manifestaciones que se asocian a la ansiedad; aumento de la actividad del componente simpático del sistema autónomo, incremento de los comportamientos agresivos, hambre y elevación de la temperatura corporal (Bear, 2007). Está conectado con zonas como hipocampo, amígdala, calota del tronco encefálico, varios núcleos talámicos, núcleos septales e incluso con áreas neocorticales. Con pocas excepciones, estas conexiones son recíprocas (Purves *et al.*, 2007).

## **Núcleo amigdalino:**

Por su forma de almendra esta estructura recibe el nombre de amígdala del griego *amygdáre*; almendra. Ubicada por debajo de la corteza cerebral en el lado medial, consta de un complejo de núcleos que de una manera general se dividen en tres grupos, basolateral, cortico-medial y núcleo central (Bear, 2007). Los estados emocionales aprendidos como el miedo y la ansiedad ingresan al núcleo basolateral, esta información se complementa con las respuestas innatas y en conjunto permiten la expresión de la mejor conducta en la situación suscitada.

De los estudios con pacientes con lesión en la amígdala se sabe que esta estructura participa en la asociación de estímulos sensoriales y el afecto, generando las distintas emociones de las que destacan el miedo, la ira o el asco (Sánchez y Román, 2004).

El núcleo amigdalino recibe proyecciones corticales procedentes de las áreas de asociación sensorial y recibe aferencias del tálamo (Le Doux, 1987). Estas conexiones córtico-amigdalinas y tálamo-amigdalinas hacen posible el matiz emocional de los estímulos. De tal suerte, para los estímulos sensoriales simples el procesamiento emocional corre a cargo de la conexión tálamo-amígdala, en tanto que la conexión tálamo-corteza procesará la información sensorial pero sin darle ese componente afectivo. Ahora la información más compleja que se elabore en la corteza será dotada de un componente emocional gracias a la conexión con la amígdala.

Estos sucesos ocurren en el tiempo de modo regular, por tal razón se asume que puesto que la vía talámica amigdalina es más corta, es activada antes que la talámico-cortical, entonces la información más simple prepara a la amígdala para recibir la información más compleja proveniente de la corteza y así darle un carácter afectivo emocional (Le Doux, 1989).

La extirpación de la amígdala en humanos hace que se torne más difícil provocar miedo y agresividad en los pacientes, donde inclusive se reduce la hiperactividad y se da un mejor control de la conducta emocional (Halgrem, 1981). La lesión bilateral de la amígdala produce un efecto de docilidad y sosiego, de una disminución de la activación vegetativa. Otra función que se ve alterada en la lesión amigdalina es la capacidad para reconocer expresiones emocionales (Young *et al.*, 1995).

En resumen la amígdala participa en la percepción y expresión de las emociones, si se lesiona decae dicha función, en cambio si se estimula puede exacerbarse o bien expresarlas o percibir las. Es una estructura clave en la adquisición de temores y a su vez de extinguirlos. Al ser estimulada experimentalmente o por un foco epileptógeno se logra provocar miedo y aprensión, además junto con la corteza temporal inferior elabora respuestas adaptativas (Kandel *et al.*, 2000). Tiene una participación en la mediación del placer. Mediante un proceso de aprendizaje en el condicionamiento de contexto o preferencia, es decir se recuerdan los lugares que pueden asegurar la supervivencia y se evita los ambientes aversivos o peligrosos. Este condicionamiento se puede dar para preferencia de parejas, alimentos e inclusive para algunas drogas como los estimulantes (Kandel *et al.*, 2000).

## **Hipocampo:**

El hipocampo deriva del telencéfalo, es decir embriológicamente fue formado por la corteza más arcaica (*paleocortex*) y diferentes procesos lo llevaron a un lugar mesial y basal. Esta estructura se compone de hipocampo retrocomisural (HR) o hipocampo propiamente, hipocampo supracomisural (HS) e hipocampo precomisural (HP) (Castro y cols 2007).

El hipocampo es una estructura que participa ampliamente en la memoria y es vulnerable al estrés, junto con su corteza adyacente intervienen en la función de la memoria declarativa, esto es, de recuerdos de hechos, además de contribuir en la integración de elementos a la memoria y darle significado a los episodios dentro del espacio y tiempo. En animales se ha visto que una lesión de esta estructura impide la formación de memoria de contexto, del marco en que se tiene el estímulo. Ahora cuando la información se almacena por largo tiempo se piensa que esta se desplaza del hipocampo a las regiones neocorticales, en el lugar donde llegan las primeras impresiones sensoriales (Squire y Zola-Morgan, 1991).

## **Corteza cerebral.**

La corteza cerebral es la parte evolutivamente más reciente se divide en cuatro lóbulos, cada lóbulo recibe el nombre de los huesos craneales que lo cubren: frontal, parietal, temporal y occipital. Cuenta con circunvoluciones y cisuras y es en la corteza donde se procesa la información más compleja, y lo hace a través de capas interconectadas, divididas en seis, de acuerdo con la forma de las neuronas que la componen: molecular, granulosa externa, piramidal externa, granulosa interna, piramidal interna, multiforme (Amaral, 2000).

Un aspecto importante de la respuesta al peligro es el componente cognitivo, es decir, procesar la información y situar el objeto peligroso o amenazante en espacio y tiempo. La corteza parietal participa en determinar como está situado en el espacio un objeto. Además la corteza parietal, hipocampo y corteza adyacente tienen conexiones con la parte posterior del cuerpo calloso, juntos participan en el procesamiento de información viso- espacial (Vogt y cols, 1992).

Ubicada en la parte más anterior de la corteza cerebral e inmediatamente junto a la corteza motora y premotora se encuentra la corteza prefrontal. Ocupa el mayor espacio de los lóbulos frontales se distingue de las demás regiones por su inervación dopaminérgica y por sus aferencias talámicas (Davidson, 2000). Atendiendo a su función topográfica se puede dividir en tres regiones: dorsolateral, orbitofrontal y medial. Las dos últimas se han relacionado más directamente con el significado emocional de la información (Kaufer y Lewis, 1999).

La participación de la corteza pre- frontal incluye además la cognición, y la memoria, junto con la corteza parietal comparten conexiones recíprocas con las estructuras subcorticales arriba mencionadas. La corteza prefrontal dorsolateral tiene funciones entre las que destacan la memoria declarativa y operativa, además de la planificación de acciones (Goldman-Rakic, 1988).

### **Tallo cerebral:**

Esta estructura es la más inferior y antigua del encéfalo, su importancia radica en que es la sede de núcleos relevantes; como los **núcleos de Rafe**; serotoninérgicos, el **locus coeruleus**; noradrenérgicos, que estimulan a al sistema límbico provocando el síndrome de adaptación. Además de núcleo caudal del puente que esta involucrado con la sensación de susto, el núcleo estriado que provoca el temblor, el área ventro tegmental, relacionada con el estado de alerta. Además la sustancia gris periacueductual responsable de las conductas de escape y/o inmovilidad y el núcleo parabranchial el cual provoca la hiperventilación (Amaral, 2000).

## Neuroquímica de la ansiedad.

Por mucho tiempo se pensó que el neurotransmisor responsable de la ansiedad era exclusivamente la noradrenalina (NA). Sin embargo, en la actualidad se sabe que otros neurotransmisores como; GABA, serotonina (5HT) y otras sustancias como el cortisol, participan en la mediación y regulación de las respuestas relacionadas con la ansiedad. Por ejemplo, es en el tallo cerebral donde se concentra la mayor actividad noradrenergica en el *locus coeruleus*. En el hipotálamo se liberan hormonas importantes para la organización de respuestas en situaciones de emergencia (Sáinz e Ibañez, 2002)

Ante una situación de alarma el organismo desata un conjunto de reacciones al detectar una amenaza del medio ambiente (o su medio interno). Esta respuesta se inicia en el cerebro estimulando al hipotálamo (H) que a su vez induce la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), la liberación de este factor es estimulada también por noradrenalina, serotonina, acetilcolina y el neuropéptido Y. La modulación inhibitoria está a cargo en primera instancia del ácido gama amino butírico (GABA) y las endorfinas. La CRH viaja por el sistema porta-hipofisario para unirse a receptores específicos de la hipófisis, allí estimula la salida de hormona Adrenocorticotrófica (ACTH) y de  $\beta$  endorfinas. La ACTH se dirige por el torrente sanguíneo a la corteza suprarrenal que produce y libera cortisona o corticosterona. Existe una vía paralela del hipotálamo a la corteza suprarrenal pero ésta estimula la secreción de adrenalina. Ambas vías cuentan con un sistema de retroalimentación negativa para la modulación del ciclo (Mucio, 2007).

## **NEUROTRANSMISORES.**

Las células nerviosas se comunican a través de la transmisión sináptica. En este proceso interviene la liberación de sustancias llamados neurotransmisores, por la célula presináptica. Éstos, se unen a receptores localizados en la membrana de la célula postsináptica. El resultado de esta unión puede dar lugar al disparo de un potencial de acción (excitación) o a la no aparición de éste (inhibición). Estos procesos dependerán del tipo de neurotransmisor y de receptor. Como ejemplo tenemos al Glutamato como neurotransmisor excitatorio y GABA y glicina como inhibitorios. Para un funcionamiento normal del sistema nervioso resulta esencial la inhibición de la excitabilidad eléctrica. (Drucker, 2005)

La transmisión química (sinapsis) se divide en dos etapas una pre-sináptica y otra post-sináptica. La primera incluye la síntesis de los neurotransmisores, el almacenamiento y liberación del transmisor, la segunda conlleva a la interacción transmisor-receptor post-sináptico y la eliminación del neurotransmisor de la hendidura sináptica. Para considerar a una sustancia como un neurotransmisor debe cumplir algunas condiciones, estas son: debe ser liberada por una neurona, en respuesta a una despolarización. Debe afectar a una célula postsináptica de una manera única, esto se logra con receptores específicos para la sustancia y están ubicados generalmente en la célula postsináptica, esta puede ser neurona, glándula o musculo (Purves, 2007).

Cabe señalar que también hay auto-receptores, en este caso los receptores se ubican en la misma neurona que libera al transmisor. Existen dos grandes clasificaciones de neurotransmisores en cuanto a su tamaño; por un lado tenemos los neuropéptidos, polímeros cortos formados por cadenas de 3-36 aminoácidos que se consideran grandes y por el otro tenemos a los aminoácidos de molécula pequeña (las aminas biológicas), los primeros se almacenan en vesículas grandes de núcleo denso (Schwartz, 2000).

**Acido gama amino butírico (GABA).** Este neurotransmisor es el inhibidor más importante en el sistema nervioso central (SNC). Es un aminoácido con el grupo amino situado en el carbono gama. En el cerebro es sintetizado a partir del acido glutámico: es interesante subrayar que éste es un neurotransmisor excitador (Cooper *et al.*, 2003).

La enzima descarboxilasa del acido glutámico (GAD) es la encargada de transformar el Glutamato a GABA, se requiere para lograr esto el cofactor fosfato de piridoxal (vitamina B<sub>6</sub>). Por esta razón una disminución de la piridoxina interfiere en la producción de GABA, ya que altera la capacidad funcional de la GAD. Cuando existe un error innato para metabolizar correctamente la piridoxina se pueden presentar crisis convulsivas, confusión mental e irritabilidad, razón por la cual se tiene que administrar altas dosis de vitamina B<sub>6</sub> al paciente para controlar los problemas antes descritos (Cooper *et al.*, 2003).

Por otro lado la enzima encargada de catabolizar el GABA es la Transaminasa del GABA (GABA-T), mediante la inhibición de esta enzima se aumenta la concentración de este neurotransmisor (Cooper *et al.*, 2003). En la terapéutica se han usado sólo los inhibidores de esta enzima: ácido valpróico que disminuye de manera reversible la función de la GABA-T, tiene usos antiepilépticos y en el trastorno bipolar. La Vigabatrina, es un antiepiléptico muy potente y actúa como antagonista irreversible de la GABA-T.

Al mediar el GABA la mayor parte de las inhibiciones en el SNC, la inhibición debe ser regulada de manera rigurosa pues en exceso conduce a la pérdida de conciencia e inclusive al coma, y por el contrario al ser insuficiente conduce a convulsiones (Bear, 2007).

## RECEPTORES

Los receptores postsinápticos los podemos agrupar en dos familias: una es la de los **receptores ionotrópicos** (del griego; *tropos* moverse en respuesta a un estímulo) o también denominados canales iónicos regulados por ligando, estos receptores cuentan con dos dominios funcionales; uno extracelular donde se acopla el neurotransmisor y otro de expansión de la membrana formando el canal iónico, así que una sola unidad cumple la función de fijación y expansión. La otra familia es la de **receptores metabotrópicos** o receptores acoplados a proteína G, en este caso los receptores son proteínas monoméricas que participan en la transmisión de señales mediante la formación de segundos mensajeros (AMP cíclico, Trifosfato de inositol (PIP<sub>3</sub>) Diacilglicerol (DAG), calcio (Ca<sup>2+</sup>) y magnesio Mg<sup>+</sup>) dependiente de uno a mas pasos metabólicos. Cuentan con un dominio extracelular para la fijación del neurotransmisor y uno intracelular para unirse a la proteína G (Purves *et al.*, 2007).

## **NEUROPSICOFARMACOLOGIA.**

Para definir a la psicofarmacología encontramos una serie de conceptos, unos autores se basan en la aportación que ha dado esta disciplina para desentrañar las funciones del sistema nervioso, otros, se enfocan a los procesos químicos que generan los fármacos: Otros autores dan igual importancia a las interacciones químicas y los resultados de estas para sondear el amplio funcionamiento del sistema nervioso (SN), por último tenemos a los autores que ponderan las observaciones clínicas para dar una concepción a la materia.

Se puede decir entonces que La **psicofarmacología**: es la disciplina científica que se centra en el estudio de los fármacos que actúan modificando la conducta y el estado mental, por la acción de estos (fármacos) sobre el estado funcional del sistema nervioso central y periférico. Es una materia de carácter multidisciplinario que en su interés agrupa a farmacólogos, psiquiatras, bioquímicos y psicólogos, todos con el fin de analizar sustancias que modifican funciones del sistema nervioso mismas que se manifiestan en la conducta del individuo (Shepherd, Lader y Rodnight, 1972)

## **Historia:**

A lo largo de la historia de la humanidad se han utilizado diferentes sustancias naturales para el alivio de diferentes enfermedades, reflejando las ideas referentes a la época y cultura donde se usaron. Sin embargo es hasta principios del siglo XIX cuando hay un cambio en la manera de ver a la enfermedad mental y al rechazo social respecto a la locura. Muchas culturas pensaban que el origen de las enfermedades eran de origen sobrenatural, que las enfermedades mentales y la locura eran producto de posesiones demoniacas. Se pensaba entonces que los remedios medicinales tenían la función de expulsar esas fuerzas malignas del cuerpo (Martínez, 1998; Sneader, 1990). Observamos entonces como la historia de la psicofarmacología va ligada a la historia de la locura y como en el siglo XIX y el primer tercio del XX ocurren acontecimientos que construyen los cimientos de la psicofarmacología moderna.

Uno de los primeros cambios fue la forma en hacer investigación, en aclarar lo útil de los remedios usados en ese momento, conociendo la base de los efectos curativos de hierbas y plantas, además de crearse los primeros laboratorios que sintetizaron sustancias para uso medicinal y recreativo; ejemplo de ello es el aislamiento de la morfina en 1806 por Sertürner. En 1826, Balard descubre la bromina y con esta se desarrolla el hidrato de cloral por Leibing en 1832. , En 1860 Neimann identifica el principio activo de la hoja de la coca; la cocaína. En 1864 Baeyer sintetiza el ácido barbitúrico (Lehmann, 1993 y Maehle, 1996).

Descubrir los principios activos permitió manejar las sustancias en sus dosis con exactitud, lo que derivó en mejorar los márgenes de seguridad, sin embargo también surgieron casos donde el consumo fue poco controlado y trajo como consecuencia los primeros casos de tolerancia, adicción y muerte por sobredosis, en este caso hablamos de sustancias como la morfina, heroína, cocaína, cloroformo, barbitál, hidrato de cloral (Escohotado, 1999).

El siglo XIX es también el tiempo donde se realizan los primeros estudios tendientes a analizar los efectos de las sustancias psicoactivas, algunos toman esta época como el inicio de la psicofarmacología moderna. Ejemplos de estos trabajos fueron los de Sigmund Freud en los que describe las utilidades de la cocaína como estimulante, antiasmático, afrodisíaco y anestésico. La recomendaba para el tratamiento del alcoholismo y la adicción a opiáceos. En este punto hay que tomar en cuenta el contexto histórico, pues no se contaba con la información sobre los riesgos de esta sustancia, de su poder adictivo específicamente, ya que en la época actual difícilmente se tomaría como primera opción para el tratamiento de adicciones (Baldessarini, 1996).

Otra aportación fue la de Emil Kraepelin (1856-1926) un discípulo de Wilhelm Wundt (1832-1920) quien, interesado por estudiar la acción de sustancias psicoactivas en procesos intelectuales básicos, crea el primer laboratorio de psicofarmacología, sus resultados se publican como investigaciones de la línea de farmacopsicología, haciendo hincapié en la utilidad para la psicología el estudiar estas medicinas de la mente (Baldessarini, 1996).

El estudio con animales es otra gran contribución que se da por esas fechas, fue el farmacólogo Match quien junto con sus colaboradores le dan impulso a esta forma de hacer investigación, ellos ocuparon varios modelos experimentales entre las que destacan; la observación del sujeto en laberinto y diversas respuestas condicionadas asociadas a la recompensa (Healy, 1993). En aquella fecha se usaron estas pruebas para experimentar con sustancias de la mente, refiriéndose a la farmacología conductual, actualmente esta última ocupa un lugar central en la investigación sobre psicofármacos.

A partir de 1950 se dan una serie de descubrimientos experimentales y clínicos que van a fortalecer el desarrollo de la psicofarmacología, en este contexto se inician innovadoras investigaciones que se enfocan en encontrar sustancias más efectivas para el tratamiento de la enfermedades mentales, además de que con la ayuda de estos compuestos cambia la manera de atención psiquiátrica y se elaboran más certeramente la hipótesis de las etiologías de las diferentes psicopatologías. En este contexto histórico aparecen un par de sustancias que cambiarán la forma de ver el tratamiento psiquiátrico, una es la **clorpromacina** y la otra el **haloperidol**, ambas sustancias son útiles para el tratamiento de la esquizofrenia, la primera es una feniatoquina, se descubre por los efectos antihistamínicos de la promacina, una vez que le añadieron clorina obtuvieron la clorpromacina; este psicofármaco resulto ser efectivo como antipsicótico, en especial en los estados maniacos y confusionales agudos (Barcia, 1998).

El haloperidol por su parte se descubre con los trabajos de Janssen en 1953, el trabajaba con derivados anticolinérgicos, uno de ellos la normeperidina una butirofenona que mostró importantes efectos narcóticos lo cual motivó el desarrollo de nuevos compuestos entre los que destacó el R1625 O Butirofenona nº 45: Haloperidol, en estudios con animales y humanos demostró su eficacia en el tratamiento del delirium tremens, en la historia es el neuroléptico más vendido. La Reserpina más que un valor clínico funcionó para sentar las bases de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia, además sirvió para analizar los bajos niveles de serotonina y correlacionar estos descubrimientos neuroquímicos con la psiquiatría (Healy, 1998).

Con los beneficios que trajo el descubrimiento de la clorpromacina se comienza la tarea de modificar la estructura química de estos psicofármacos y crear nuevas formas activas, así en 1951 es desarrollado el primer antidepresivo tricíclico; la **imipramina**, se logra sustituyendo el puente de sulfuro de la cadena de fenotiacina por un puente de etileno, su resultado fue un débil antihistamínico con propiedades sedantes y anticolinérgicas, útil en la depresión endógena y retardo motor (Domino, 1999). Con los antidepresivos tricíclicos se deduce que inhibían la recaptación de noradrenalina, esta observación se utiliza también en 1968 para describir la inhibición de recaptación de serotonina, de la cual surge el fármaco prototipo la fluoxetina un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) (Domino, 1999).

El desarrollo de los antidepresivos inhibidores de la mono-aminoxidasa (IMAO) se da por una observación que no iba dirigida a la depresión, más bien fue al notar los efectos de fármacos contra la tuberculosis, y es cuando se sintetizan derivados de la hidracina, isoniacida y la iproniacida que estos fármacos además de ser potentes antituberculosos le daba al paciente una mejoría en el estado de animo. En 1956 se demuestra que la iproniacida es eficaz en el tratamiento de la depresión (Sandler, 1990). De las investigaciones con los antidepresivos tricíclicos y los IMAO se desarrolla la teoría monoamiminérgica de la depresión, esta teoría ha tenido modificaciones pero sin duda sigue vigente.

Las sales de litio son inmersas en el tratamiento psiquiátrico después de los trabajos de J. F. Cade, ya que el demuestra que el litio producía amansamiento en cobayas salvajes o agresivos, es en 1965 cuando el mismo Cade junto con Ayd y Shou demuestran la cualidad anti-maníaca del litio el cual inicia su comercialización en la década de los 70 (Tansey, 1998).

## Historia de las benzodiazepinas

Snyder (1996) nos da una retrospectiva de cómo inicia y se desarrolla la farmacología para tratar la ansiedad. En 1901 aparecen en escena los primeros fármacos barbitúricos y durante la primera mitad del siglo XX se solía prescribir ese tipo de medicamentos a los pacientes que referían estados de ansiedad, ya que dependiendo de las dosis clínicas estos los sedaban y tranquilizaban pero sin sumirlos de todo en el sueño, sin embargo este tipo de fármacos eran de carácter adictivo y su uso debía restringirse a casos particulares como agotamiento o crisis.

Es entonces cuando se inicia la búsqueda de fármacos que actuaran específicamente sobre los mecanismos de la ansiedad. Fue en 1945 cuando Frank Berger farmacólogo checo buscando un medicamento que atacara a las bacterias resistentes a la penicilina, inyectó un compuesto a ratones para comprobar su eficacia en su lucha contra las bacterias, sin embargo lo que encontró fue que la sustancia paralizaba a los ratones por un relajamiento muscular de sus extremidades, pero permanecían despiertos y con atención a su entorno. Berger postuló la idea de usar este fármaco en trastornos musculares y fue así que nació el **Mefenesin**, con buenos resultados como relajante muscular, pronto se relacionó a este nuevo fármaco con una posible reducción de la ansiedad sin llegar a dormir al paciente, iniciándose la tarea de buscar derivados del mefenesin (Snyder, 1996).

Con este aliciente económico es la compañía farmacéutica Roche la primera en lograr sintetizar dos compuestos como el clordiazepoxido y diazepam. Su descubrimiento fue en cierta medida por suerte. Roche tenía como estrategia ir sintetizando sustancias química al azar y probarlas con ratones y ratas, pues no conocían el sustrato molecular de la ansiedad. Se desconocía también el mecanismo de acción del meprobamato (Ayd, 1991).

En la década de los sesenta se conocieron los potentes efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas, mismas que desplazaron a sustancias como los barbitúricos, sin embargo aun que se sabía muy poco de su mecanismo de acción enseguida se estableció la relación de benzodiazepinas con el receptor GABA (Guidotti, 1982), pero es hasta 1977 cuando se descubre en tejido cerebral un lugar altamente específico de fijación para las benzodiazepinas, en asociación con el receptor GABA<sub>A</sub>, pero formando una entidad distinta a éste (Squires y Braestrup, 1977).

## Benzodiazepinas (Bz).

Son una familia de sustancias estrechamente ligadas entre sí. Su nombre lo reciben por su estructura química: tres anillos: un anillo benceno, anillo diazepínico heptagonal (este anillo puede tener dos átomos de nitrógeno en posición 1,4 BZD y 1,5- BZD) y un anillo sustituto 5-aril. Son sustancias liposolubles, de fácil cristalización y de carácter básico (salvo oxacepam y lorazepam) y pueden alterarse con la exposición a la luz.

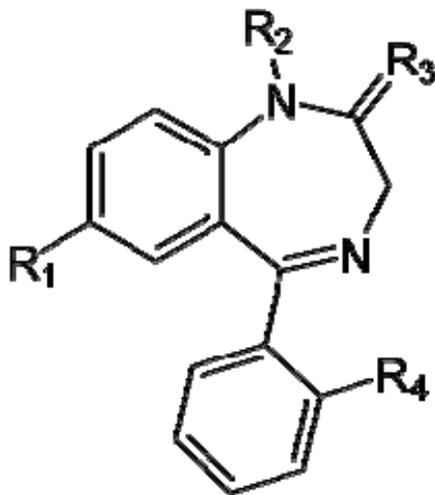


Figura 1.1 Núcleo estructural de las benzodiazepinas.

La mayoría de las Bz tienen perfiles farmacológicos similares y a medida que aumenta la dosis estas pueden actuar como: ansiolíticas, sedantes o hipnóticas, además pueden ser relajantes musculares y anticonvulsivantes (Snyder, 1996).

El receptor GABA<sub>A</sub> es un canal transmembranal a través del cual fluyen iones cloruro (Cl<sup>-</sup>) hacia el interior de la célula nerviosa. El complejo del canal gabaérgico está constituido, de cinco subunidades proteicas que se ensamblan entre sí para formar el ionóforo transmembrana. Se conocen subtipos diferentes, para cada subunidad; seis para la subunidad  $\alpha$  ( $\alpha_{1-6}$ ), tres para la  $\beta$ , ( $\beta_{1-3}$ ) y tres para la subunidad  $\gamma$  ( $\gamma_{1-3}$ ). Además se han descrito otras subunidades únicas conocidas como  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$  y  $\theta$ . Esta gran capacidad para formar diferentes ensamblajes permite un gran rango de variabilidad estructural y funcional en términos fisiológicos y farmacológicos. Existe evidencia que indica que las benzodiazepinas se unen a un sitio localizado en las inmediaciones de las subunidades  $\alpha$  y  $\gamma$  así ambas determinan el sitio de acción farmacológico (Burt, 2003).

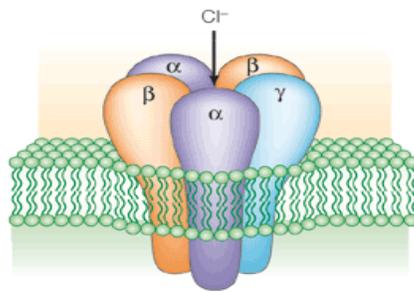


Figura 1.2

Recientemente se ha sugerido que bajo ciertas circunstancias experimentales y patológicas la estructura del receptor GABA<sub>A</sub> puede conferirle un modo de funcionamiento atípico. En esta conformación el agonismo directo puede funcionar como agonista inverso produciendo efectos opuestos. Este fenómeno se ha observado después de la supresión de la administración crónica de alcohol (Cagetti, 2003), y por la administración crónica de anticonceptivos orales (Follesa, 2002). Por otra parte, se sabe que es posible la activación constitutiva del receptor en ausencia de agonista como resultado de cambios conformacionales de éste, debido a mutaciones génicas que inducen la activación permanente del receptor (Lefkowitz, 2000). Con base en la evidencia anterior, se ha sugerido la posibilidad de que la modificación de la estructura del receptor GABA<sub>A</sub> participe en los mecanismos de mediación de las respuestas ansiosas.

Las benzodiazepinas que se usan en humanos, tienen la capacidad de incrementar la afinidad de GABA por su receptor, lo cual a su vez produce un aumento de la unión ligando/receptor. El efecto inhibitorio neto se debe al aumento del flujo de cloro al interior de la célula nerviosa. Entonces, las benzodiazepinas ejercen su efecto inhibitorio sólo mediante la acción del ácido  $\gamma$ -amino butírico, es decir "*dependen de la liberación presináptica de GABA*" (Charney et al., 2006). Los barbitúricos actúan, a dosis bajas de manera similar al de las Bz, incrementan la afinidad del receptor GABA<sub>A</sub>. Sin embargo, a dosis altas son capaces de activar directamente el receptor, sin mediación del ácido  $\gamma$ -amino butírico. En este último punto radica la seguridad del uso de benzodiazepinas pues sus efectos dependen de la liberación presináptica de GABA, sin el neurotransmisor, no producirán efecto alguno sobre el receptor.

Por su parte los barbitúricos a dosis altas activan de manera directa al receptor y provocan una profunda depresión del centro respiratorio (Charney et al., 2006).

### **Ligando para receptores de benzodiazepinas:**

Encontramos tres tipos de interacciones entre ligandos –receptores de benzodiazepinas, agonistas: que facilitan la acción del GABA, presentándose en los sitios de receptor Bz, esto sucede con las benzodiazepinas. Fármacos como el **Zolpidem y Zaleplón** no pertenecen a la familia de las benzodiazepinas, pero actúan de igual manera como agonistas selectivos de subtipo del receptor Bz. Se proponen ligandos agonistas endógenos para los receptores Bz, ya que se han aislado en animales estos compuestos químicos similares a las Bz, siendo que estos animales nunca han estado expuestos a dichos fármacos. También se han detectado moléculas en el encéfalo humano con alta afinidad al receptor Bz. Estas endozepinas facilitan la apertura de la canal de cloro mediada por GABA.

Antagonistas: son tipificados por el derivado benzodiazepínico sintético; flumazenilo, que bloquea las acciones de Bz y zolpidem, pero no de los barbitúricos, meprobomato y etanol. Existen compuestos endógenos antagonistas uno de ellos es el inhibidor de la fijación al diazepam (DBI, *diazepam binding inhibitor*) también puede bloquear la interacción Bz-receptor. Y los agonistas inversos, actúan como moduladores alostéricos negativos de la función del receptor GABA. Su interacción con los receptores Bz pueden producir ansiedad y convulsiones, estas acciones han sido demostradas para varios compuestos:  $\beta$  carbolinas, además de sus acciones directas, estas moléculas pueden bloquear los efectos de las Bz (Trevor y Way, 2004).

## **Flumazenil:**

Este fármaco es un derivado de la 1,4- Benzodiazepina, es una imidiazobenzodiazepina, tiene la característica de poseer alta afinidad al receptor benzodiazepina (Bz), actuando como antagonista competitivo, tanto en la unión y los efectos alostéricos de las Bz y otros ligandos. Este fármaco antagoniza los efectos electrofisiológicos del agonista de benzodiazepinas agonistas inversos o de las  $\beta$  carbolinas (Trevor y Way, 2004).

La principal indicación del flumazenilo es en el caso de sobredosis de Bz, y para la reversión de los efecto sedantes originados por estos compuestos (Bz) cuando se utilizan durante la anestesia o bien en procedimientos diagnósticos.

Aunque el efecto clásico reportado para flumazenilo es el bloqueo de los efectos de la administración de Bz, además de un efecto convulsivante a dosis altas. Es importante señalar que los resultados de estudios de flumazenilo en animales reportan efectos aparentemente contradictorios. Se ha reportado que a dosis bajas se comporta como agonista inverso, mientras que a dosis altas se advierten efectos leves del tipo de las Bz (Hoffman EJ, Warren EW, 1993). Estos datos confusos reflejan el desconocimiento de la dinámica estructural y funcional del complejo receptor GABA/Bz.

## Conceptos de farmacología.

Para entender la terapéutica farmacológica hay que abordar la interacción que el fármaco tiene con el organismo, esta interacción entre el organismo y el fármaco se divide en dos clases, por un lado la **farmacocinética** que se refiere a los procesos que el organismo ejerce sobre el fármaco, estos son; la absorción, distribución y eliminación del fármaco. La otra interacción es la **farmacodinámica** o **farmacodinamia** aquí se trata de las acciones que el fármaco ejerce en el organismo (Buxton, 2006).

### Farmacocinética:

Para que un fármaco logre los efectos deseados debe conseguir niveles adecuados en el sitio de acción, este proceso se inicia desde la **administración**, la cual puede ser por diversas vías: vía enteral (oral), sublingual (debajo de la lengua). Por vía rectal, subcutánea, vía parenteral: inyecciones; intramuscular (IM), intravenosa e inclusive intraarterial, intraperitoneal (IP), intrarraquídea. Por vía pulmonar; esto a través de la inhalación. Por una aplicación local directa a las mucosas o a la piel (cutánea) (Buxton, 2006).

Después de la administración viene el proceso de absorción. Éste da los grados de biodisponibilidad, concepto entendido como la fracción del fármaco inalterado que llega a la circulación sistémica. La absorción dependerá tanto de la vía de administración como de las características del mismo fármaco, como por ejemplo que un fármaco sea lipofílico y se dificulte su absorción. El medicamento antes de llegar a la circulación sistémica pasara al hígado si fue administrado por vía oral. Otro importante factor para la biodisponibilidad es la fijación del fármaco a proteínas plasmáticas (albumina, glicoproteína  $\alpha_1$  ácida por ejemplo) (Buxton, 2006).

### **Biotransformación.**

Casi la mayor parte de esta biotransformación se da entre la circulación sistémica y la excreción renal, se da en dos fases. La fase I: transforman el fármaco en un metabolito más polar, y casi siempre son inactivos, pero en algunos casos solo se modifica su actividad.

La fase II: un sustrato endógeno se combina con el fármaco para formar un conjugado más polar. Este proceso de metabolización se da en muchos casos en el intestino (clonazepam por ejemplo), pero el órgano que más metaboliza es el hígado con su grupo de enzimas, la hemoproteína citocromo P450 o CYP.

**Distribución:** es entendida como la cantidad de fármaco que se encuentra en el organismo y la concentración que el fármaco tiene en el plasma.

Vida media:  $T_{1/2}$  es el tiempo que se necesita para que la concentración del fármaco se reduzca a la mitad en el plasma o cuerpo (Buxton, 2006)..

## **Farmacodinamia.**

Los fármacos ejercen su acción cuando se unen a unas proteínas diana en la célula, este tipo de proteínas son denominados **receptores**. Estos receptores se sitúan mayoritariamente en la superficie celular, en la membrana plasmática y los menos en el interior del citosol (en el núcleo).

Dichos sitios de unión actúan como diana de los fármacos, pero en realidad son sitios de unión para moléculas naturales, es decir para **ligandos endógenos**; neurotransmisores, hormonas, mediadores como histaminas o prostaglandinas. Entonces la función de un fármaco estriba en iniciar, reactivar o retardar eventos fisiológicos naturales, modulando de alguna manera los procesos naturales ya sea estimulando o inhibiendo una función ya existente en el organismo (Katzung, 2005).

Un receptor interactuara con el fármaco si esta última molécula reúne los requisitos estructurales necesarios que el receptor exige para acoplarse, los requisitos son: el tamaño, carga eléctrica, composición atómica y forma, hablamos entonces que el fármaco tiene **especificidad al receptor** (Katzung, 2005).

Una vez que la molécula farmacología se une a el receptor esta puede actuar de dos formas: como agonista si activa una respuesta celular o antagonista si es que no se produce una activación, sin embargo puesto que la molécula **agonista o antagonista** ocuparan un sitio de unión en el receptor, la situación es graduada, esto es puede haber variantes de estos dos conceptos (Buxton, 2006).

Una molécula puede actuar como agonista pero de manera parcial, es decir, en un agonista total la respuesta a un fármaco es la respuesta máxima que se da en un tejido mientras que el **agonista parcial** dará una respuesta sub-máxima. Estas respuestas están medidas por la ocupación y concentración del fármaco, expresado de manera cuantitativa es el concepto de **eficacia**; que es la potencia del complejo fármaco-receptor para desencadenar una reacción tisular (Katzung, 2005).

**Agonistas inversos.** Son sustancias que producen activación negativa del receptor, es decir por debajo de su actividad constitucional.

### **Antagonismo:**

Un antagonista se une selectivamente a un receptor sin activarlo, pero al ocuparlo evita la unión o bien desplaza a un agonista. A este tipo de antagonista se le llama **antagonista competitivo**, la competencia agonista-antagonista es un fenómeno reversible. En este punto la eficacia máxima ( $E_{max}$ ) o bien el máximo nivel de ocupación de receptores ( $B_{max}$ ), la cantidad formada por el complejo fármaco-receptor,  $[FR]$  es igual a las cantidades del fármaco y receptor libres  $[F] + [R]$ . En este punto, los elementos de la ecuación se encuentran en estado de equilibrio; es decir  $[F] + [R] = [FR]$ , y esta a su vez es  $[F] + [R] \rightleftharpoons [FR]$ , La curva de ocupación de receptores o bien el efecto de un agonista en presencia de un antagonista competitivo requiere de una dosis superior a aquella que se produjo sin la presencia del antagonista (Katzung, 2005).

## **MODELOS ANIMALES DE LA ANSIEDAD:**

Con el surgimiento de nuevas sustancias con características ansiolíticas, se toma la tarea de crear pruebas o modelos animales, con el fin de predecir como funcionarían estas nuevas sustancias ya que como sabemos esto no se puede hacer directamente con humanos. A la par, estos modelos sirvieron para entender los mecanismos neurales a través de los cuales influye determinada sustancia, en el caso de nuestro tema las pruebas permitieron una aproximación a las bases biológicas de la ansiedad (Corsi, 2004).

### **De los modelos de ansiedad más importantes tenemos:**

#### I Modelos con estímulos aversivos no naturales.

1. Pruebas de conflicto.
2. Conducta de enterramiento defensivo
3. Estereotipias provocadas por anfetaminas
4. Respuesta emocional condicionada
5. Prevención pasiva.
6. Condicionamiento aversivo a los sabores

#### II. Modelo con estímulos aversivos naturales

1. Interacción social
2. Conducta exploratoria
3. Conducta agresiva
4. Laberinto en cruz

## **HIPOTESIS:**

1. Existe evidencia que sugiere que el receptor GABA/Benzodiazepínico puede presentar una conformación atípica. La ansiedad puede estar relacionada con la conformación atípica de este receptor en un grupo de sujetos.
2. Por otra parte se sabe que en algunos sujetos las benzodiazepinas producen respuestas ansiogénicas.
3. Por tanto, la administración de Diazepam puede producir una respuesta atípica en la conducta de enterramiento defensivo, en un subgrupo de ratas.

## **OBJETIVOS**

1. Determinar mediante un análisis diferencial de la conducta de enterramiento en animales control y solución salina, la existencia de un subgrupo de sujetos que muestren conducta de enterramiento atípica.
2. Determinar que la administración de Diazepam puede producir una respuesta atípica en algunos sujetos, en la conducta de enterramiento.
3. Determinar que la administración de Flumazenil reduce la proporción de animales con conducta de enterramiento atípica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Sujetos:**

Se usaron ratas Wistar macho con un peso de 250 a 300 gr., los animales provenían del bioterio central de la Facultad de Medicina. Después, se alojaron en el bioterio del departamento de farmacología, con el ciclo de luz/oscuridad invertido de 12 hrs. (2000:0800). Los animales se mantuvieron en un régimen de agua y comida a libre demanda, en condiciones de temperatura y humedad controlada. Los experimentos fueron realizados de acuerdo con las reglas del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M, para la experimentación con animales de laboratorio y según las normas de La Secretaría de Salud para la Investigación Científica con animales. Se trabajo con un total de 161 sujetos.

### **Materiales:**

#### **Fármacos:**

Se utilizaron dos fármacos: 1. Diazepam (la forma comercial solución inyectable, 10 mg/2 ml) de los laboratorios Hoffman la Roche., diluido en solución de metilcelulosa al 5%. 2. Flumazenil de la Firma Sigma Aldrich, San. Louis Missouri, EUA. Diluidos en Solución salina más Tween 80 (2 gotas/ml). Los fármacos fueron administrados por Vía intraperitoneal (IP) a un volumen de 1 ml/kg. Se usaron jeringas para insulina de punta ultra fina.

## **Procedimiento.**

Los animales usados en el presente trabajo procedían del bioterio central de la facultad de medicina. Se trasladaban en cajas jumbo en grupos de seis sujetos por caja (habitualmente 2 cajas). Una vez en nuestro bioterio, los animales permanecían durante 5 días con el propósito de habituarse al ciclo luz/oscuridad invertido (12/12). La luz se encendía a las 2000 y se apagaba a las 0800. Los experimentos se llevaron a cabo en cuarto oscuro, iluminado con luz roja tenue, contigua a la sala de alojamiento. Los sujetos se colocaban en cajas de alojamiento individual (24x 34x16 cm.) durante 72 horas antes de realizar los experimentos. Los experimentos se realizaron en los horarios de 13:00 pm a 14:00 pm en laboratorio de Neurofarmacología. Se llevaron a cabo experimentos con cuatro sujetos por día.

Los experimentos se realizaron con el propósito de analizar la conducta de enterramiento. Las variables estudiadas fueron: la conducta de enterramiento expresada en segundos  $\pm$  EE, la latencia de enterramiento en segundos,  $\pm$  EE, la altura de recubrimiento del aserrín en cm  $\pm$  EE de la caja y el número de choques que los animales recibieron. El diazepam se administro a dosis de 1, 3 y 5 mg/kg. El Flumazenil se administró a 10mg/kg. La conducta de enterramiento del grupo de sujetos control fue estudiada sin que esos tuvieran dosis farmacológica. Otro grupo de animales recibió un tratamiento de solamente solución salina.

Diazepam y la solución salina, se administraron IP 30 minutos antes de analizar la conducta en el modelo de enterramiento defensivo. En el caso del flumazenil, éste se administro 15 minutos después de la aplicación de diazepam, para observar sus efectos antagonistas.

### **Enterramiento Defensivo Condicionado (EDC).**

Entre otros, el modelo de Enterramiento Defensivo Condicionado (EDC) ha probado su utilidad para estudiar la farmacología de la ansiedad (Treit, 1981) y la neurobiología de las respuestas emocionales en la rata (Saldivar-González et al., 1995; Saldivar-González et al., 1996; Saldivar-González *et al.*, 1999).

El EDC se basa en una conducta filogenéticamente determinada que se observa de manera natural en roedores cuando estos enfrentan un estímulo adverso (Treit, 1981; Pinel and Treit, 1983 Treit, 1985). El estímulo puede ser un olor desagradable, una fuente de luz brillante, un objeto extraño cualquiera o un choque eléctrico (Saldivar-González et al., 1995; Saldivar-González et al., 1996; Saldivar-González *et al.*, 1999).



**FIGURA 1.3.** Esta imagen muestra como se realiza la prueba de enterramiento condicionado. La fotografía incluye al animal, la caja de acrílico y el electrodo.

En este modelo (Pinel et al, 1978, 1980, 1983, 1989, 1990, Rodgers, 1997), los animales son aislados del grupo 72 horas antes. El experimento inicia al colocar en una caja de acrílico (27 x 16 x 23 cm.) con un electrodo energizado (0.3 mA) que emerge de una pared frontal. Una vez dentro de la caja, el sujeto recibe un choque eléctrico cada vez que toca el electrodo, Después de unos segundos el animal despliega una serie de movimientos estereotipados del cuerpo, las extremidades y la cabeza para ocultar al electrodo con el aserrín. La prueba dura 10 min. durante los cuales se mide el tiempo efectivo que el animal ocupa con la intención de ocultar el electrodo con viruta de la caja.

Los registros de la conducta se hizo de la siguiente manera: 1.- Los movimientos que el animal realiza, en particular el tiempo que pasan los animales enterrando el electrodo, el tiempo se contabiliza en su totalidad ya que por lo regular lo hace en intervalos. 2.- El número de choques que recibe el sujeto. 3.- Adicional a la actividad de enterramiento se midió la latencia: tiempo medido a partir de cuándo se da el primer choque con el electrodo e inicia la conducta de enterramiento.

### **Estadística.**

En el presente trabajo los resultados fueron analizados mediante la aplicación de una análisis de varianza (ANDEVA) para lo cual se utilizó la prueba de Kruskal Wallis. Después de analizar los resultados con la ANDEVA, se aplicó la U de Mann Whitney para las comparaciones pareadas (Martín y luna del castillo, 2004).

## RESULTADOS

La figura número 2.1 muestra el efecto típico de diazepam (Dz) 1, 3 y 5 mg/kg., administrado por vía intraperitoneal (IP) sobre la conducta de enterramiento (CE) expresada en segundos  $\pm$  EE de todos los sujetos de cada grupo, en figuras posteriores se hará una diferenciación (tabla 3.). El diazepam se administro 30 min. antes de llevar a cabo la prueba conductual, (Kruskal Wallis ANDEVA,  $H = 54.9218$ , gl. 5,  $p \leq 0.001$ ). En esta figura se puede observar el efecto clásico de la administración de diazepam sobre la conducta de enterramiento. Este efecto consiste en una disminución de la CE (Fig. 1). Además, se puede apreciar que este efecto se comporta de manera dosis dependiente (Fig. 1).

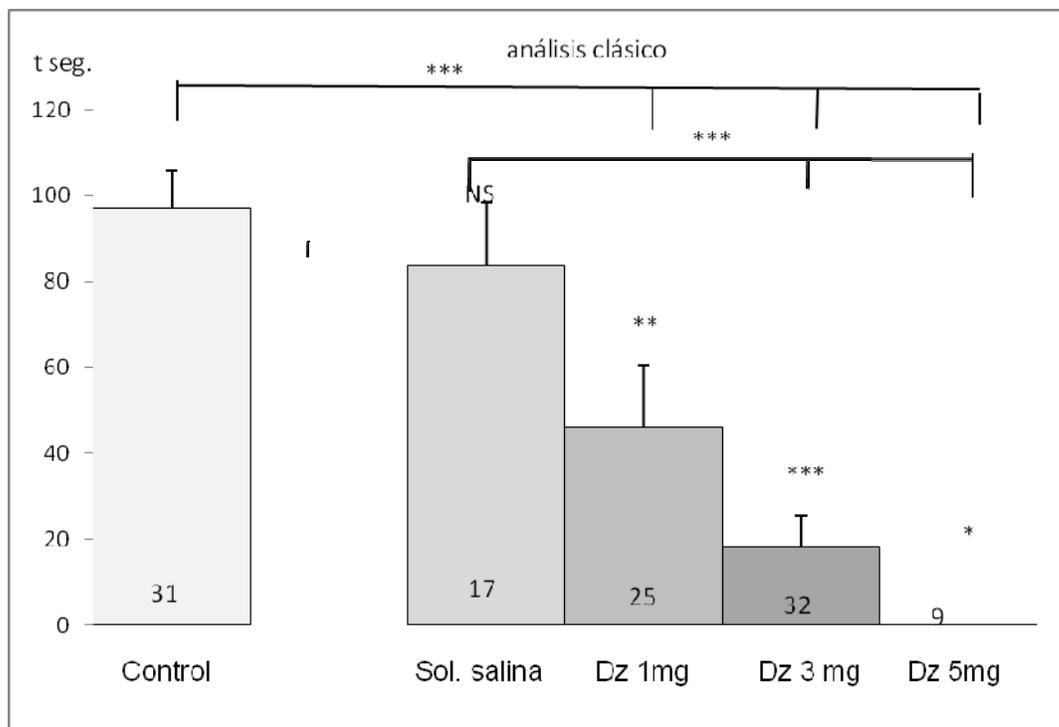


Figura 2.1. En esta figura se presentan los resultados de la conducta de enterramiento (CE) expresada en segundos  $\pm$  EE, que incluye a todos los individuos tratados con Diazepam 1, 3 y 5 mg/kg La barra a la izquierda representa el grupo control, enseguida los grupos; salina, diazepam 1, 3 y 5 mg/kg . Prueba U de Mann Whitney. NS no significativo, \*  $p \leq 0.005$ , \*\*  $p \leq 0.01$ , \*\*\*  $p \leq 0.001$ .

En la figura 2.2 se presenta la CE de aquellos animales en los que la administración de diazepam (1 y 3 mg/kg) mostró una conducta defensiva CE estándar o típica, expresada en segundos  $\pm$  EE. Se puede observar que en este grupo aparecen sólo 24, 15, 20 y 20 sujetos para los grupos control, salina, diazepam 1 y 3 mg/kg respectivamente. Es decir 7, 2, 7 y 12 sujetos menos para cada grupo de los que se muestran en la figura uno. Los animales, no incluidos en este análisis son los sujetos que mostraron una conducta de enterramiento inusualmente alta (ver tabla, 3 abajo). Es necesario mencionar que en esta gráfica no aparece el grupo de 5 mg/kg toda vez que los animales tratados a esta dosis no mostraron conducta de enterramiento, debido a que esta dosis produce en la efecto sedante, miorelajante, y en algunos casos hipnótico (Kruskal Wallis ANDEVA,  $H = 52.277$ , gl. 5,  $p \leq 0.001$ ).

**Clasificamos a los sujetos como paradójicos de acuerdo con los siguientes criterios:**

1.	para los grupos control, salina y flumazenil	> 190 segundos
2.	para el grupo Dz 1 mg/kg	> 85 segundos
3.	para el grupo Dz 1 mg/kg + Fz 10mg/kg	> 85 segundos
4.	para el grupo Dz 3 mg/kg	> 50 segundos
5.	para el grupo Dz 3 mg/kg+ Fz 10mg/kg	> 50 segundos
6.	para el grupo Dz 5 mg/kg	> 15 segundos
7.	para el grupo Dz 5 mg/kg+ Fz 10mg/kg	> 15 segundos

**Tabla: 3. Criterios para clasificar a los animales paradójicos.**

Figura 2.2 Se quitan de la grafica los animales considerados paradójicos.

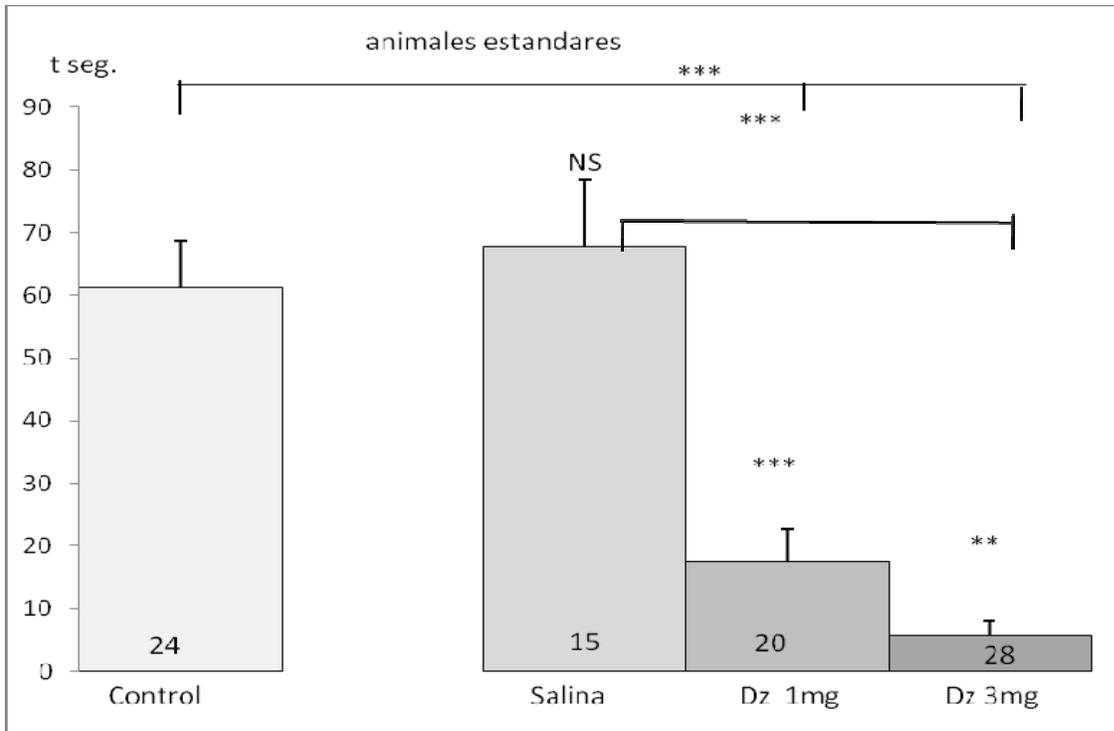
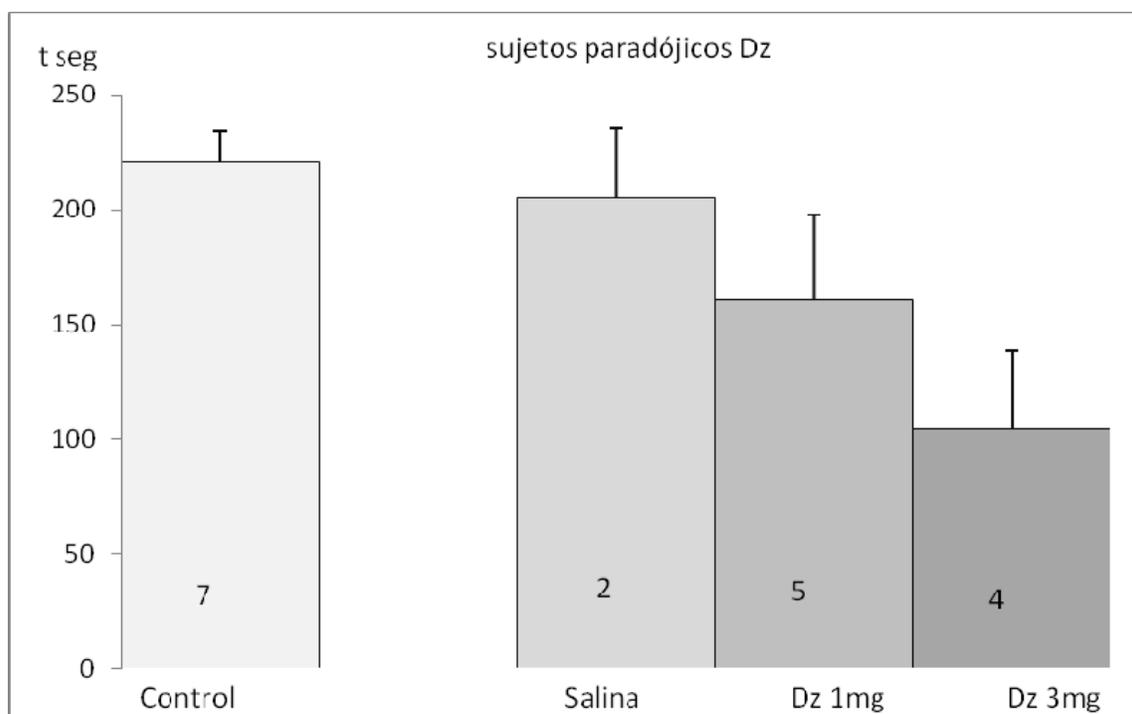


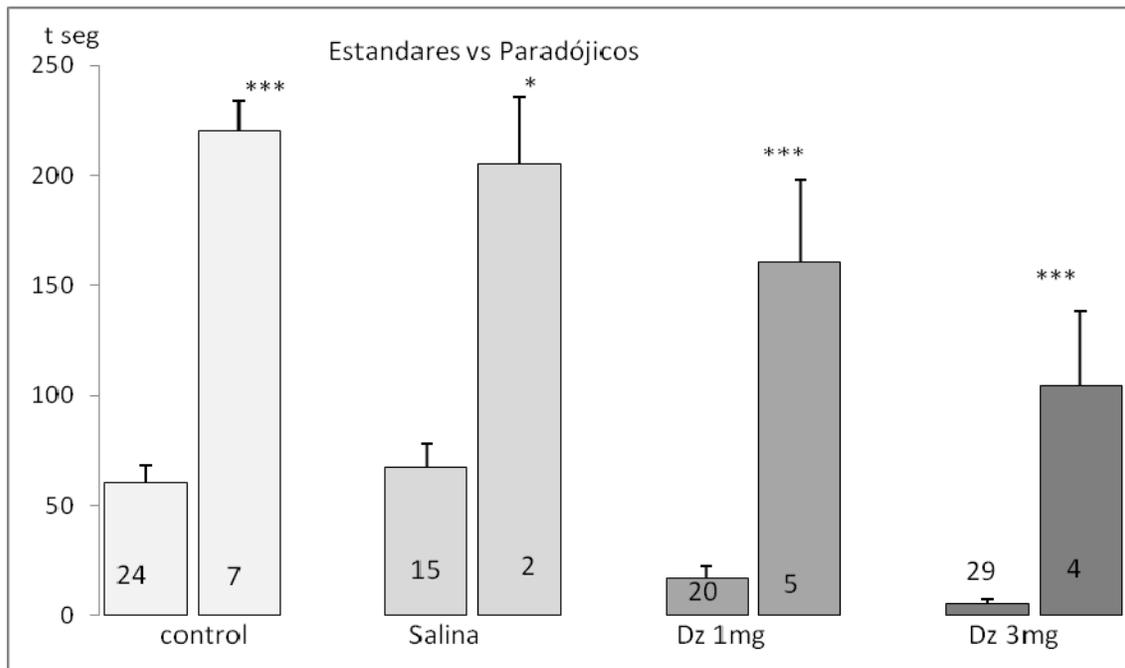
Figura 2.2. Representa los valores en segundos de la CE expresada en segundos  $\pm$  EE, en esta figura se excluyen los individuos considerados paradójicos. La barra a la izquierda representa el grupo control, enseguida los grupos; salina, diazepam 1 y 3 mg/kg. Prueba U de Mann Whitney. No significativo, \*\*  $p \leq 0.01$ , \*\*\*  $p \leq 0.001$ .

En la figura 2.3 se presentan los valores de la CE en el subgrupo de animales que mostraron una conducta de enterramiento inusualmente alta o paradójica. Para tal efecto es necesario ver el rango de la conducta de enterramiento expresada en segundos. Los sujetos fueron clasificados de acuerdo con los siguientes criterios: de la tabla número 3. En esta gráfica se puede observar valores notablemente altos de CE comparados con los valores mostrados en la gráfica 1 y aún más altos si se compara con los valores de la gráfica dos (Kruskal Wallis ANDEVA,  $H = 6.308$ , gl. 5,  $p \leq 0.09$ .)



**Figura 2.3. Representa los valores en segundos de la CE expresados como la media  $\pm$  EE, de los grupos clasificados como paradójicos, Son sujetos tratados con Diazepam 1, 3 mg/kg, control y solución salina.**

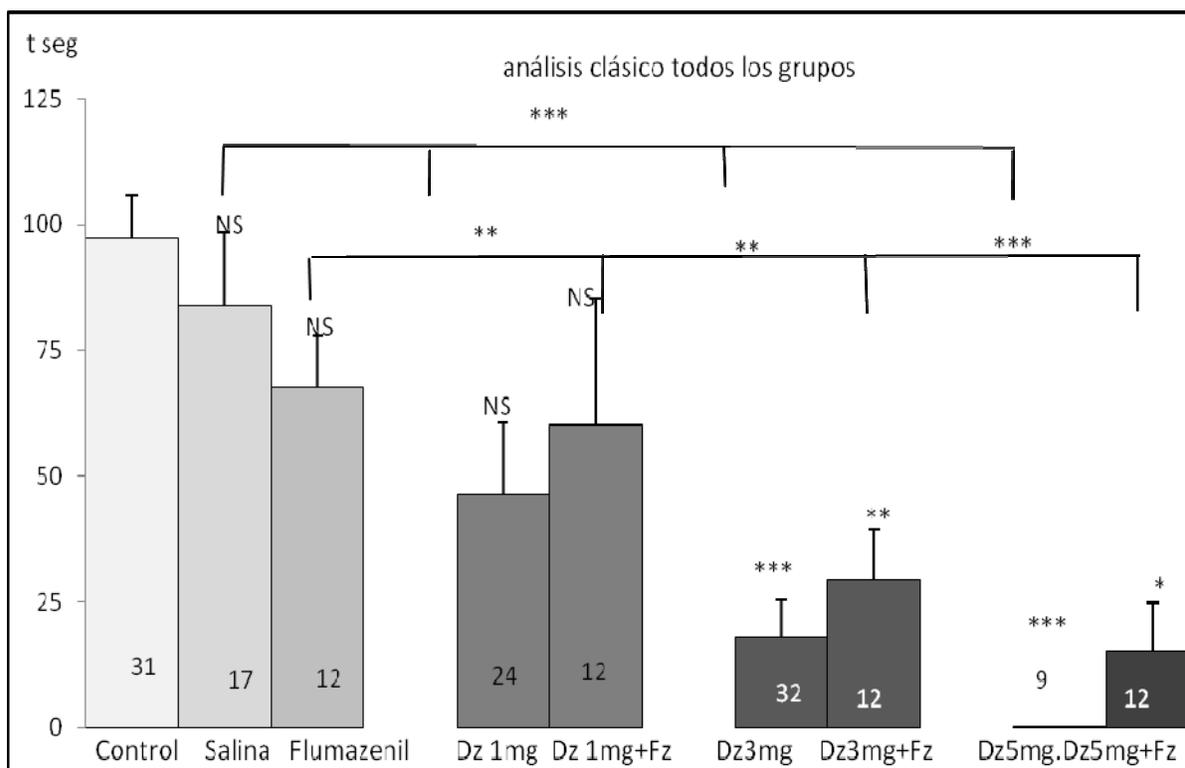
En la figura 2.4 se presentan los valores de la conducta de enterramiento de los grupos de animales paradójico versus la CE de los animales estándar (media  $\pm$  EE). Es interesante señalar la enorme diferencia que existe entre el grupo de animales que mostraron conducta de enterramiento estándar y los sujetos atípicos. La diferencia entre el grupo control de animales paradójicos comprados contra los sujetos estándar es de 72 %, de 67 % para los animales tratados con solución salina, de 90 % para los sujetos tratados con Dz 1 mg, y de 95 % para los tratados con 3 mg. En esta figura no se muestra el grupo de 5 mg/kg ya que a esta dosis el efecto produjo un efecto sedante (como se menciona líneas arriba).



**Figura 2.4.** En esta figura se muestra la conducta de enterramiento CE media  $\pm$  EE expresada en segundos en el efecto de la administración de diazepam 1 y 3 mg/kg, comparando los grupos estándar (barras de la izquierda) contra los sujetos paradójicos (barras de la derecha). Prueba U de Mann Whitney, \*  $p \leq 0.05$ , \*\*\*  $p \leq 0.001$ .

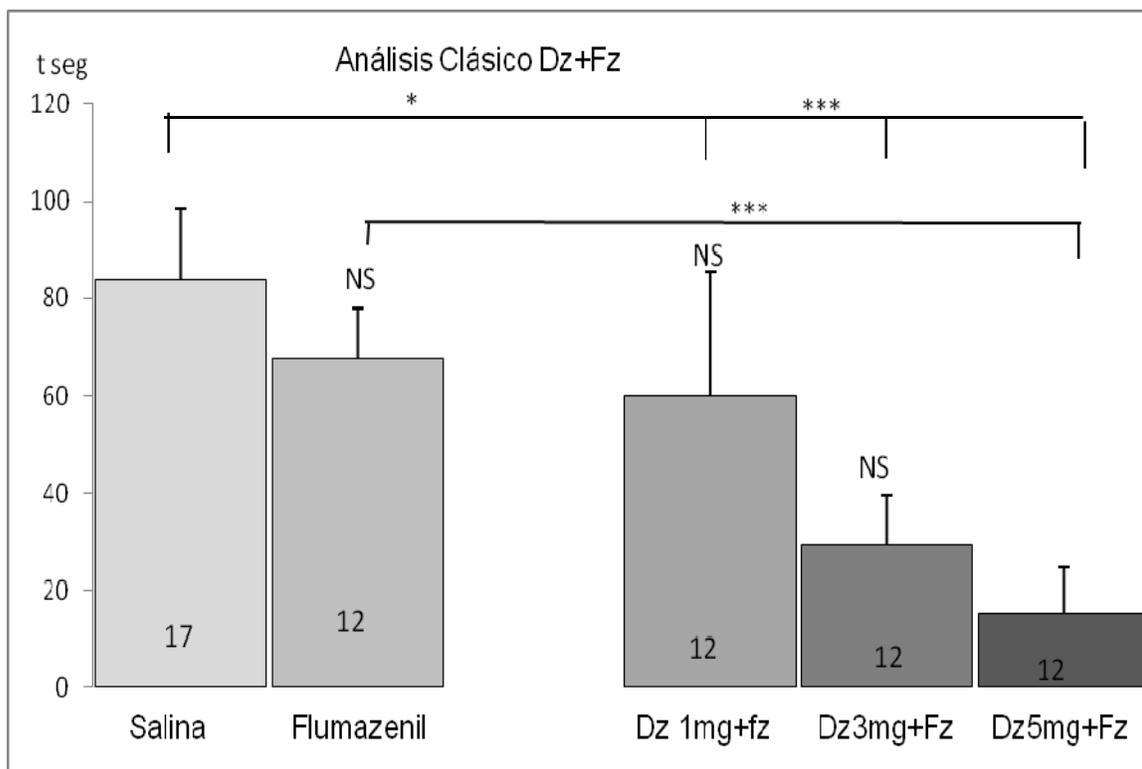
En la figura 2.5, se presenta el efecto de la administración intraperitoneal de flumazenil (Fz) 10 mg/kg administrados por vía intraperitoneal sobre la acción inducida de Dz 1, 3 y 5 mg/kg, sobre la conducta de enterramiento (CE) expresada en segundos  $\pm$  EE en todos los sujetos de cada grupo, es decir un análisis clásico. El diazepam se administro 30 min. antes de llevar a cabo la prueba conductual, mientras que la latencia de acción para flumazenil fue de 15 min (Kruskal Wallis ANDEVA,  $H = 69.355$ ,  $p \leq 0.001$ , gl, 8). En esta figura se puede observar que los grupos control, solución salina y flumazenil no muestran diferencias significativa entre sí. Sin embargo, se puede notar una tendencia a la disminución en los grupos de solución salina y de flumazenil (barras grises a la derecha). En esta misma gráfica se aprecia que la administración de diazepam a la dosis de 1 mg/kg indujo una reducción en la conducta de enterramiento cuando se comparó contra el grupo de solución salina. Una reducción más prominente se observa en el grupo tratado con 3 mg/kg de diazepam. Es importante señalar que la dosis de Dz a 5 mg/kg derivó en una abolición completa de la conducta de enterramiento. La coadministración de flumazenil no fue capaz de revertir la disminución en la conducta de enterramiento por la administración de diazepam a 1 mg/kg, cuando se comparó contra el grupo diazepam 1 mg y con el grupo control de flumazenil, aunque es posible observar una tendencia al bloqueo en la reducción de la conducta de enterramiento. En los grupos de 3 y 5 mg/kg, la administración de flumazenil fue capaz de revertir de manera significativa la reducción en la conducta de enterramiento observada después de la administración de diazepam.

Sin embargo este efecto permaneció por debajo de los niveles de conducta de enterramiento cuando la comparación se hizo contra el grupo control de flumazenil. Es decir el bloqueo de flumazenil sobre el efecto de reducción de la conducta de enterramiento no alcanzo los niveles de los control y solución salina (Fig. 2.5)



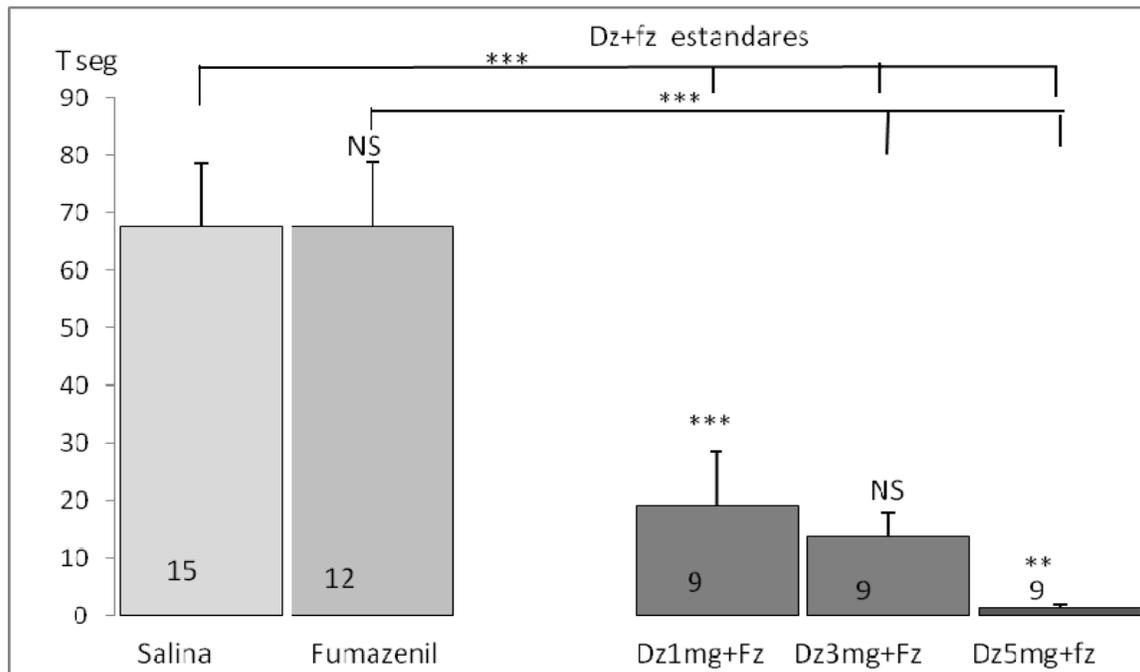
**Figura 2.5.** En esta figura se presentan los resultados de la conducta de enterramiento (CE) expresada en segundos  $\pm$  EE, que incluye a todos los individuos. Sujetos tratados con Diazepam 1, 3 y 5 mg/kg y Dizepam más Fz 10 mg. (Dz 1 mg, Dz 3mg y Dz 5 mg y Dz 1 mg + Fz, Dz 3 mg + Fz y Dz 5 mg + Fz) Las barras a la izquierda representan los grupos control, salina y flumazenil (Fz): Junto a los grupos tratados con diazepam aparecen los grupos de diazepam más flumazenil (Dz 1 mg + Fz, Dz 3 mg + Fz y Dz 5 mg + Fz). Prueba U de Mann Whitney. NS, no significativo, \*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.01$ , \*\*\*  $p \leq 0.001$

En la figura 2.6 presenta un análisis clásico de el efecto de flumazenil (Fz) 10 mg/kg administrados por vía intraperitoneal (IP), sobre el efecto de diazepam (Dz) 1, 3 y 5 mg/kg, sobre la conducta de enterramiento (CE) expresada en segundos  $\pm$  EE en todos los sujetos de cada grupo. La prueba conductual se llevó a cabo 30 min. de la administración de diazepam, mientras que la latencia de acción para flumazenil fue de 15 min. (Kruskal Wallis ANDEVA,  $H = 20.901$ ,  $p \leq 0.0003$ , gl,5).



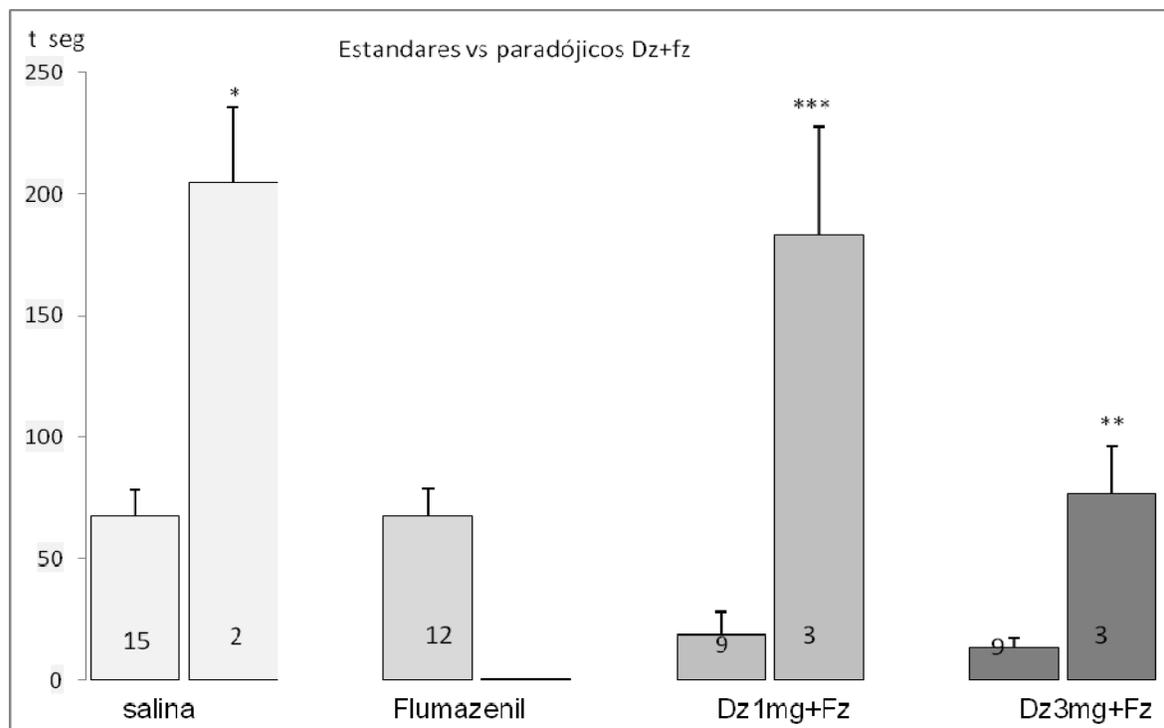
**Figura 2.6.** En esta figura se presentan los resultados de la conducta de enterramiento (CE) expresada en segundos  $\pm$  EE, que incluye a todos los individuos. Sujetos tratados con Diazepam 1, 3 y 5 mg/kg y Fz 10 mg. (mg y Dz 1 mg + Fz, Dz 3 mg + Fz y Dz 5 mg + Fz) Las barras a la izquierda representan los grupos salina y flumazenil (Fz): Enseguida los grupos tratados los grupos de diazepam más flumazenil (Dz 1 mg + Fz, Dz 3 mg + Fz y Dz 5 mg + Fz). Prueba U de Mann Whitney. NS, no significativo, \*  $p \leq 0.05$ , \*\*\*  $p \leq 0.001$

En la figura 2.7 se presenta el efecto de flumazenil (Fz) 10 mg/kg, sobre la conducta de enterramiento (CE) expresada en segundos  $\pm$  EE (Kruskal Wallis ANDEVA,  $H = 32.847$ ,  $p \leq 0.000$ , gl, 5), sobre la disminución de la conducta de enterramiento producida por la administración de diazepam a 1, 3 y 5 mg/kg. En esta figura se excluyeron todos aquellos individuos que presentaron una conducta de enterramiento atípica (tabla. 3) y se presentan los sujetos que mostraron la CE estándar. En esta figura se puede apreciar que la administración de flumazenil no fue capaz de revertir la disminución en la conducta de enterramiento inducida por la administración de diazepam (Fig. 7).



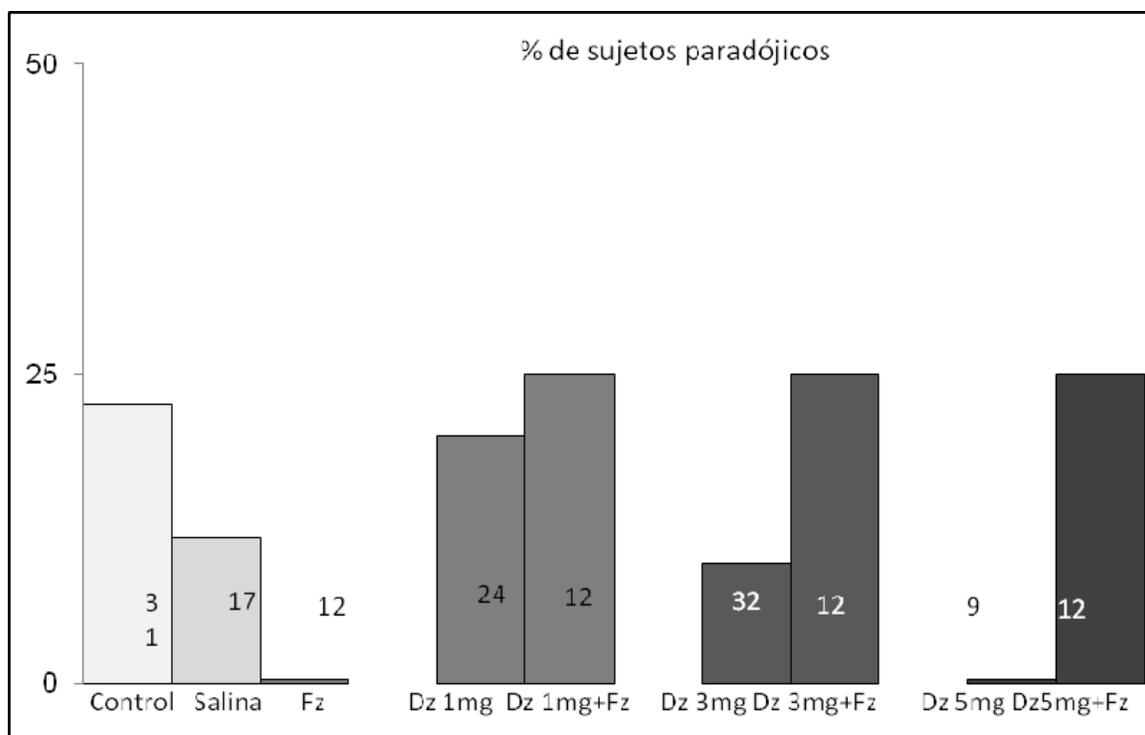
**Figura 2.7.** En esta figura se presentan los resultados de la conducta de enterramiento (CE) expresada en segundos  $\pm$  EE, en esta figura se excluyen los individuos considerados como paradójicos. Sujetos tratados con Diazepam 1, 3 y 5 mg/kg y Fz 10 mg. (mg y Dz 1 mg + Fz, Dz 3 mg + Fz y Dz 5 mg + Fz) Las barras a la izquierda representan los grupos salina y flumazenil (Fz): Enseguida los grupos tratados los grupos de diazepam más flumazenil (Dz 1 mg + Fz, Dz 3 mg + Fz y Dz 5 mg + Fz). Prueba U de Mann Whitney. NS, no significativo, 0.05, \*\*  $p \leq 0.01$ , \*\*\*  $p \leq 0.001$

En la figura 2.8 se presenta el efecto de flumazenil (Fz) 10 mg/kg, sobre la conducta de enterramiento (CE) expresada en segundos  $\pm$  EE en grupos de animales tratados con diazepam (Dz) 1, 3 y 5 mg/kg. (Kruskal Wallis ANDEVA,  $H = 34.301$ ,  $p \leq 0.000$ , gl, 8). En esta figura se comparan los niveles de la conducta de enterramiento de los sujetos estándar versus los individuos que mostraron valores de CE paradójica. Se puede apreciar la enorme diferencia entre los sujetos con conducta de enterramiento atípica con sus pares de conducta de enterramiento estándar (Fig.8). Es importante aclarar que en el grupo control tratado con flumazenil, no se observaron individuos que mostrarán CE paradójica.



En esta figura 2.8 se muestra la conducta de enterramiento CE media  $\pm$  EE expresada en segundos en el efecto de la administración de diazepam 1 y 3 mg/kg y Flumazenil 10 mg, comparando los grupos estándar (barras de la izquierda) contra los sujetos paradójicos (barras de la derecha). Prueba U de Mann Whitney, \*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.01$ , \*\*\*  $p \leq 0.001$ .

La figura 2.9 representa el porcentaje de sujetos que mostraron tiempos elevados en CE en todos los grupos experimentales (sujetos de CE de enterramiento paradójicos). En esta figura se puede apreciar que en el grupo de sujetos control cerca de 25 % mostró conducta de enterramiento paradójica, este valor se redujo en el grupo de solución salina, mientras que en el grupo de 1 mg/kg de diazepam se mantuvo cerca de los valores mostrados por el grupo control. Este valor disminuyó en 50% aproximadamente en el grupo de DZ 3 mg/kg y desapareció en el grupo tratado con 5 mg/kg de Dz. La administración de flumazenil muestra sólo una leve tendencia a reducir el número de sujetos paradójicos en el grupo de Dz 1 mg/kg, mientras que la reducción en la proporción de individuos paradójicos fue notable en el grupo de 3 y 5 mg/kg de DZ.



La figura 2.9 representa el porcentaje de los animales paradójicos, los grupos de la parte derecha pertenecen al grupos control, salina y flumazenil, continúan los grupos tratados farmacológicamente: diazepam 1, 3 y 5 mg (Dz 1mg/kg, Dz 3 mg/kg y Dz 5mg/kg) barras de la izquierda, las columnas a la derecha representan los grupos tratados con Diazepam más Flumazenil ((Dz 1 mg + Fz, Dz 3 mg + Fz y Dz 5 mg + Fz).

## DISCUSION.

Existen varias hipótesis explicativas acerca de los mecanismos que participan en la mediación de los trastornos de ansiedad. Una de ellas se refiere a la posible existencia de un exceso de ligando endógeno. (Costa y Guidoti, 1991; Payeur y cols, 1992) En apoyo de esta hipótesis esta la evidencia mostrada por algunos investigadores que demuestran la presencia de un ligando que actúa como inhibidor del acoplamiento de Bz a su receptor. (Costa y Guidoti, 1991; Payeur y cols, 1992) Este ligando ha sido llamado DBI "*diazepam binding inhibitor*" (Costa y Guidoti, 1991; Payeur y cols, 1992) Otro candidato es la tribulina, también propuesta como inhibidor del acoplamiento de BZ a su receptor (Clow y cols, 1988) Además, esta hipótesis sugiere que estas moléculas actúan como ligandos inversos (ver Sección de conceptos de farmacología de esta tesis). Es decir producen eficacia negativa (reducción en el flujo neto de iones cloruro, por debajo de la línea basal. Desde el punto de vista conductual se distinguen por su habilidad de inducir ansiedad en humanos y en modelos experimentales).

La segunda hipótesis se refiere a la posible existencia de un ligando endógeno ansiolítico, la evidencia es el hallazgo de benzodiazepinas en cerebros de cadáveres almacenados en 1940 fecha en la que aun no se sintetizaban la benzodiazepinas (Klotz, 1991). La ausencia o disminución de este ligando, eventualmente conduciría a algunos sujetos a presentar algún trastorno de ansiedad (Klotz, 1991). Es razonable suponer que si acaso estas teorías tienen base de sustentación, éstas no se excluyen una a la otra, toda vez que es posible pensar en la existencia de un mecanismo ansiogénico y otro ansiolítico que participan conjuntamente en la regulación de respuestas emocionales normales. (Costa y Guidoti, 1991; Payeur y cols, 1992; Klotz, 1991)

La tercera hipótesis tiene que ver con una anomalía en la conformación del receptor. En este modo atípico de configuración la actividad del GABA estaría atenuada o modificada de acuerdo con las particularidades de esta conformación. Los diferentes ligandos producirían efectos paradójicos relacionados con las peculiaridades de la conformación del receptor. En este caso se observaría que los ligandos conocidos se comportarían de manera atípica. De tal suerte el agonista directo Dz se comportaría como un agonista inverso. Prueba de esta idea es el efecto paradójico de la administración de Dz sobre la conducta de enterramiento (Figuras. 2.3, 2.4, 2.8 y 2.9), En estos sujetos la administración de diazepam produce un efecto ansiogénico, hecho que contrasta notablemente con la gran parte de la evidencia experimental disponible, que reporta un efecto ansiolítico de diazepam. Aún más, en este grupo de individuos, parece que la administración de flumazenil no bloquea el efecto ansiogénico de la administración de diazepam según se puede apreciar en la figura 8. Es interesante hacer notar que la administración de flumazenil bloquea el efecto de anulación de la conducta de enterramiento en el grupo de animales tratados con 5 mg/kg de Dz (Fig. 2.5). Es importante recordar que el efecto de 5 mg/kg no es un efecto relacionado con la ansiedad, sino un efecto sedante. Es probable que los receptores Bz y la localización de los mismos, sean diferentes a aquellos que participan en la mediación de la ansiedad. (Ball y col 1992).

Los efectos clínicos de las benzodiazepinas y sus diferencias cualitativas y cuantitativas tienen que ver con las características de farmacodinamia y farmacocinética, ya en líneas arriba se describió los efectos de esta familia de fármacos, donde al ser agonista del receptor GABA<sub>A</sub>, contribuyen a estimular la unión del GABA a la subunidad del receptor, aumentar el paso de corrientes iónicas. En nuestros resultados podemos observar como este fármaco (Bz) tiene estos comportamientos en su acción clásica pues dependiendo de las dosis hay un decremento de la conducta de enterramiento (Figura 2.1).

Recientemente se ha sugerido que bajo ciertas circunstancias experimentales y patológicas la estructura del receptor GABA<sub>A</sub> cambia a un modo de funcionamiento atípico, es decir el agonista directo funciona como agonista inverso produciendo efectos opuestos. Este fenómeno se ha observado después de la supresión de la administración crónica de alcohol (Cagetti, 2003), y por la administración crónica de anticonceptivos orales (Follesa, 2002). Por otra parte, se sabe que es posible la activación constitutiva del receptor en ausencia de agonista como resultado de cambios conformacionales de éste, debido a mutaciones génicas que inducen la activación permanente del receptor (Lefkowitz, 2000). Con base en la evidencia anterior, se ha sugerido la posibilidad de que la modificación de la estructura del receptor GABA<sub>A</sub> participe en los mecanismos de mediación de la ansiedad.

En el modelo de conducta defensiva de enterramiento (modelo que hemos utilizado para probar los efectos farmacológicos de diazepam y flumazenil), se había demostrado con amplitud el efecto ansiolítico de la administración de diazepam (figura 1) y como la administración de flumazenil era capaz de bloquear este efecto (agonismo vs. antagonismo competitivo). Pero hay que mencionar que el dato de efecto clásico de las Bz depende de modelos experimentales en los cuales se usan por lo general grupos de números pequeños de sujetos. En nuestro diseño usamos un número grande de animales, lo cual nos permitió discriminar un subgrupo de animales que mostraron respuestas ansiogénicas a la administración de Dz, (Fig. 2.3).

Al realizar el ordenamiento de nuestros resultados analizamos por separado animales que mostraban niveles de conducta de enterramiento estándar contra animales de CE inusualmente altos, entonces observamos importantes diferencias entre ambos grupos (Fig. 2.4 y tabla. 3). Cabe mencionar también que este modelo incluye un estímulo aversivo y se ha descrito que como en situaciones de estrés crónico y agudo, los animales modifican el funcionamiento de los receptores benzodiazepínico y GABA<sub>A</sub> (Corda y Biggio, 1986).

Nombramos paradójicos a estos animales retomado de la literatura lo descrito; se ha reportado que en algunas ocasiones las benzodiazepinas funcionan de manera paradójica, provocando; excitación, incrementos en los niveles de ansiedad, insomnio, pesadillas y alucinaciones, después de una dosis única o tras las primeras administraciones en sujetos ansiosos, además de comportamiento agresivo y deterioro en pacientes epiléptico en cuanto a las convulsiones (Carissa *et al*, 2004).

Este fenómeno lo encontramos en la administración de diazepam produce un efecto ansiogénico en un grupo de animales; 20 y 9.6 % de los animales tratados con Dz a 1 y 3 mg/kg respectivamente (Fig.2.4). Estos datos concuerdan con evidencia reportada con anterioridad, acerca de un efecto opuesto al dogma clásico que refiere un efecto inhibitorio de las benzodiazepinas. Se ha descrito que en los sujetos ansiosos el receptor benzodiazepínico es más sensible a los agonistas inversos que a los agonistas (Nutt; Glue; Lawson; Wilson, 1990).

En el caso de los animales paradójicos Dz 1mg y 3mg, se sugiere que una mutación en la subunidad  $\alpha_2$ , pues esta muestra una insensibilidad a los efectos ansiolíticos del Diazepam (Burt, 2003). De tal forma es posible sugerir que esta mutación explica el porcentaje de animales con características paradójicas.

Respecto al grupo control se puede suponer que en éste, la acción de un ligando endógeno inhibitor del acoplamiento del receptor (*DBI* por sus siglas en inglés) podría participar en la mediación de este fenómeno. De acuerdo con Costa y Gudotti (1991) han reportado que la incubación de membranas de rata en suero de estudiantes sometidos a estrés relacionada con la cercanía de un examen, inhibe el acoplamiento de Dz. De acuerdo con este dato un ligando endógeno con propiedades de agonista inverso podría participar en la mediación de este fenómeno (Costa y Gudotti, 1991).

La respuesta atípica podría concebirse como una función vestigial, ya que desde el punto de vista ontogénico en cerebro mamíferos, se tiene documentado que que GABA funciona de manera excitatoria, inclusive las conexiones sinápticas gabaérgicas en esta etapa del desarrollo preceden a las glutamaérgicas, en varias especies y en varias estructuras. (Ben-Ari, 2002). Otro dato importante es que si bien el ácido gama amino butírico es el neurotransmisor encargado de la inhibición en más de un 40%, de la transmisión inhibitoria, este ha sido propuesto como un neurotransmisor que puede participar en la mediación de respuestas paradójicas de tipo excitador (Michelson y Wong, 1991; Snodgrass, 1990).

Para abordar la segunda fase de este trabajo la figura 5 nos ayuda a describir lo observado. Al analizar los resultados de los animales paradójicos de flumazenil y Dz, notamos asuntos importantes. En primer lugar al aplicar flumazenil sólo, no arroja ningún animal paradójico, ya que este fármaco antagoniza competitivamente a los agonistas y agonistas inversos (Hoffman y Warren, 1993).

Esta probado que la aplicación de flumazenil provoca cambios alostéricos en el receptor Gaba/Bz, pues es en este sentido donde radica su cualidad de antagonista, pero además la aplicación de este fármaco puede genera cambios en el coensamble de las subunidades del receptor GABA<sub>A</sub>, se ha notado un cambio en las subunidades  $\alpha$  1, en especial del  $\alpha$  receptor alpha6, beta2/beta3 y gamma2 disminuido. El tratamiento con flumazenil (crónico), cambia la subunidad del receptor en ensambles que contienen las subunidades de alpha1/gamma2 y de alpha6/delta pueden ser substituido por un montaje del receptor que contiene las subunidades de alpha1/delta, estos cambios conformacionales en el receptor producen una disminución en la apertura del canal de cloro provocada por el GABA y un decremento en los efectos del diazepam (Zheng *et al* cols).

En el caso de las dosis de Dz 1mg, 3mg y 5mg más el Flumazenil, se observaron animales que presentaron conducta de enterramiento paradójica. A pesar de que es un fármaco muy seguro se han presentado casos adversos de tipo psiquiátrico después de su administración, como ansiedad, ataques de pánico, alteraciones cognitivas, confusión y convulsiones (Weinbroun, 1997; Wanke, 2003).

Es probable que estos animales considerados paradójicos tuvieron un cambio en la conformación del receptor en el proceso de competición con Bz co-administrado Flumazenil, estos eventos los podemos apreciar en la figura 2.7 y 2.8.

## **CONCLUSION.**

1. En animales control y salina se encontró un subgrupo de individuos que mostró una conducta de enterramiento atípica.

2. Un subgrupo de sujetos tratados con Diazepam mostraron una conducta atípica o paradójica observable en la conducta de enterramiento de forma dosis dependiente.

3. En el grupo control de Flumazenil no hubo sujetos paradójicos. Tal vez porque éste ligando actúa como un agonista de ligandos endógenos.

4. Una vez coadministrados Diazepam más Flumazenil, continuamos observando la presencia de animales con conducta de enterramiento paradójica.

## Bibliografía.

1. Ayd, F. J. (1991). The early history of modern psychopharmacology. *Neuro-psychopharmacology*, 5(2), 71-84.
2. Agudelo, D.A; Buena, C. G. Spielberger, C.D. (2007). "Ansiedad y depresión: el problema de la diferenciación a través de los síntomas". *Salud Mental*, vol. 30, num. 002 , pp.33-41.
3. Agueda del Abril, A., Ambrosio, F. E., De Blas, M. R. (2005) *Fundamentos biológicos de la conducta*. Madrid, España: Sanz Y Torres.
4. Amaral, C. (2000). En: Kandel, E.R., Jessell, T., Schwartz, J. (2000). *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill. New York.
5. American Psychiatric Association. (1999). First published in the United States by American Psychiatric Association, Washington, D.C.
6. Ashcroft, F. M. (2000). *Ion channels and disease*. London: Academic press.
7. Baldessarini, R. J. (1996). Drugs and the treatment of psychiatric disorders. En J.G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. Ruddon, y A. Goodman (Eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (pp. 399-430). New York: McGraw-Hill.
8. Ball, D. M., Wilson, S., Glue, P., Lawson, C., Nutt, D. H. (1992) Alterations benzodiazepine receptor function underlying panic disorder. En: Burrows, G.D., Roth, M., Noyes, R., Eds. *Handbook of anxiety*, vol. 5. Contemporary Issues and prospects for Research in anxiety disorders. Amsterdam: Elsevier, 1992. 421-435.
9. Barlow, D. H., Durand V. M. (2006). *Psicología anormal*. México. D.F. International Tomson.
10. Barcia, D. (1998). Introducción histórica de la Psicofarmacología moderna. Su significación para la Psiquiatría actual. En Barcia, D. (Ed.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 449-508). Madrid: You & Us.

11. Beck, A. T. (1976) *Cognitive therapy and emotional disorders*. New York: International University Press.
12. Beck, A. T., Freedman, A. (1991) *cognitive therapy of personality disorders*. Cap 12. New York: Guilford Press.
13. Bear, M. F., Barry W. C., Paradiso, M. A. (2007) *Neurociencia: exploring the Brain*. Williams & Wilkins.
14. Ben-Ari, Y. (2002). *Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture*. *Nature neuroscience*. vol 3, sep, 715-727
15. Burt, D.R. (2003). *Reducing GABA receptors*. *Life Sci*. 73:1741–1758. [PMID: 12888114]
16. Bremner, J. D. Charney, D. S. (2004). Circuitos neuronales del miedo y la ansiedad, en: *The American Psychiatric Publishing Textbook of a Anxiety Disorders*. Dan J. Stein, D. J. & Hollander, E.
17. Buxton, I. L.O. (2006). Farmacocinética y farmacodinamia. Goodman & Gilman's Pharmacology > III. IN: Chapter 1. Goodman-Gilman A, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw- Hill. p. 401-427
- 18.
19. Cagetti, E. (2004) .Altered pharmacology of synaptic and extrasynaptic GABA<sub>A</sub> receptor on CA1 hippocampal neurons is consistent with subunits changes in a model of alcohol withdrawal and dependence. *J Pharmacol Exp Ther*. 310:1234-45.
20. Carissa, E., Mancuso, M. G., Tanzi, M. G. (2004). «Paradoxical Reactions to Benzodiazepines: Literature Review and Treatment Options». *Pharmacotherapy* 24(9):1177-1185. Medscape Pharmacotherapy Publications.
21. Castro Sierra, E. F., Chico Ponce de León, L. F., Gordillo Domínguez, A. Portugal, R. (2007). "Neurotransmisores del sistema límbico. Hipocampo, GABA y memoria. Primera parte". *Salud Mental*, vol. 30, núm. 004 , pp.7-15.
22. Charney, D.S., Mihic, S.J., Harris, R.A. (2006). Hypnotics and sedatives. Goodman & Gilman's Pharmacology > III. IN: *Drugs Acting on the Central Nervous System > Chapter 16. Hypnotics and Sedatives* In: Goodman-Gilman A, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill. p. 401-427
23. Cía, H. A. (2007). *La ansiedad y sus trastornos, Manual diagnóstico y terapéutico*. Argentina. Ed. Polemos.
24. Clow, A., Glover, V., Sandler, M., Tiller, J. (1988). Increased urinary tribulin output in generalized anxiety disorder. *Psycho pharmacology*; 95; 378-380

25. Cooper, J. R., Bloom F. E., Roth, R. H. (2003). The biochemical basis of neuropharmacology. 8<sup>th</sup>. New York: Oxford University press.
26. Corda, M. C., Biggio, G. (1986). Stress and gabaergic transmission; biochemical and behavioral studies. En Biggio, G. E., Costa. (eds): Gabaergic transmission and anxiety. New York: Raven press.
27. Corsi, C.M. (2004). Aproximaciones de las neurociencias a la conducta. 2da edición. El manual moderno, México, D. F.
28. Costa, E., Guidotti, A. (1991). Diazepam binding inhibitor (DBI): a peptide with multiple biological actions. *Life Sci.* 49: 325-344.
29. Daniel, W. W. (1977). Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. México: Limusa.
30. Davidson, R. J., Jackson D. C. y Kalin, N. H. (2000) Emotion plasticity, context and regulation: Perspectives from affective neuroscience *Psychological Bulletin*, 126, 890-909.
31. Davis, K.L., Charney, D., Coyle, J.T., Nemeroff, C.h. (2002). Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
32. Domino, E. F. (1999). History of modern psychopharmacology: a personal view with an emphasis on antidepressants. *Psychosomatic Medicine*, 61, 591-598.
33. Drucker, C. R. (2005). Fisiología Médica. Ed. El Manual Moderno. México D.F.
34. DSM-IV-TR. (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association. Washington.
35. Durand V. M. (2006). En Barlow, D. H., Durand V. M. *Psicología anormal*. México. D.F. International Tomson.
36. Escohotado, A. (1999). *Historia general de las drogas*. Madrid: Espasa-Calpe
37. Freeman, A., Di Tomasso, R. A. (2004). Conceptos cognitivos de la ansiedad en: Stein, D. J., Hollander, E. The American Psychiatric publishing Textbook of Anxiety Disorders. American Psychiatric publishing Inc. Washintong D.C.

38. Follesa, P., Porcu, P., Sogliano, C., Cinus, M., Biggio, F., Mancuso, L. (2002). Changes in GABA<sub>A</sub> receptor gamma 2 subunit gene expression induced by long-term administration of oral contraceptives in rats. *Neuropharmacology*. 42:325-36.
39. Frances, A., Pincus, H. A. (1994). First MB. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. 4<sup>th</sup>. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
40. Frenk, J., Lozano, R., González, M.A. (1999) *Economía y salud: propuesta para el avance del sistema de salud en México*. México DF: Fundación Mexicana para la Salud.
41. Gamallo A, Villanua A, Beato M. J. (1986). Body weight gain and food intake alterations in crowd-reared rats. *Physiol Behav*; 36:835-7.
42. Gamallo, A., Villanua, A., Trancho, G., Fraile, A. (1986). Stress adaptation and adrenal activity in isolated and crowded rats. *Physiol Behav*. 36:217-21.
43. Guidotti, A. (1982). Mecanismos sinápticos en la acción de las benzodiazepinas. En: Lipton M, Di Mascio A, Kilian KF (1987) *Benzodiazepine in the brain*. *Trends neurosciences*. 10, 185-186.
44. Goldman-Rakic, P.S. (1988). Topography of cognition: Parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu Rev Neurosci* 11:137-156.
45. Green, S., Hodges, H., Stephens, D.N., Andrews, J.S., Lader, M. (1991) *Models of Anxiety*. In: Willner P, editor. *Behavioral models in psychopharmacology: theoretical, industrial and clinical perspectives*. New York: Cambridge University Press. p.19-88.
46. Jarne, E. Adolfo., Talarn, C. A., Armayones R. M., Horta, F. E., Requena, V. E. (2006) *Psicopatología*. Editorial UOC. Córdoba España.
47. Halegrem, E, (1981). The amygdale contribution to emotion y memory. Corryent studies in humans. En Y. Ben Ari (Ed.) *The amygdaloid complex*. New York Elsevier.
48. Healy, D. (1993). 100 years of psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 7(2), 207-214.
49. Healy, D. (1998). *The psychopharmacologists II*. Filadelfia: Chapman & Hall.
50. Hobbs, W. R., Rall, T.W., Verdoorn, T.A. (1996). Hypnotic and sedatives; ethanol. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Goodman-Gilman A, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw- Hill. p. 385-422.

51. Hoffman, E. J., Warren, E.W. (1993). Clin pharma. Sep;12(9):641-56; quiz 699-701
52. Kandel, E.R. (2000) En: Kandel, E.R., Jessell, T., Schwartz, J. (2000). *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill. New York.
53. Kaplan, H.I., Sadock, B.J., Grebb, J.A. (1999). Anxiety Disorders, editors. In: *Synopsis of Psychiatry*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins. p. 589-631.
54. Katzung, B. G. (2005). *Farmacología básica y clínica. Manual moderno*. México D.F.
55. Kaufer, D. I., Lewis, D. A. (1999). Frontal lobe anatomy and cortical connectivity. En B.I Miller y J, L Cummings (Eds), *The human frontal lobes Functions and disorders*, New York. Guilford press
56. Klotz, U. (1991). Occurrence of "natural" benzodiazepines. *Life Sci.*;48: 209-215
57. Leal-Galicia, P., Saldívar-González, A., Morimoto, S., Arias, C. (2007). Exposure to environmental enrichment elicits differential hippocampal cell proliferation: role of individual responsiveness to anxiety. *Dev. Neurobiol.* 673: 95-405.
58. Lehmann, H. E. (1993). Before they called it psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 8(4), 291-302.
59. Lefkowitz, R. J. (1993). Turned on to ill effect. *Nature*. 365: 603-604.
60. Lopez-Ibor, J., Ortiz, A. T., Lopez-Ibor A. M. I. (1999). *Lecciones de Psicología Medica*. Editorial Masson. Barcelona España.
61. Le Doux, J. E. (1987). Emoción. En F. Plum. (Ed). *Hand book of physiology (section 1) the nervous system. Vol 5: Higher functions of the brain*. Bethesda: American Society Physiology.
62. Le Doux, J. E. (1989). Cognitive- emotional interactions in the brain. *Cognition and Emotion*. 3. 267-289.
63. Maehle, A. H. (1996). Pharmacological experimentation with opium in the eighteenth century. En R. Porter y M. Teich (Eds.), *Drugs and narcotics in history* (pp. 52-76). NY: Cambridge University Press.
64. Martín, A.A., Luna del Castillo, J. (2004). *Bioestadística para las ciencias de la salud*. Capitel ediciones. Madrid.
65. Martínez-Pérez, J. (1998). Nuevas respuestas a una conducta desviada: sobre los fármacos en el tratamiento de la locura durante el siglo XIX. En F. López-Muñoz, C. Álamo (Eds.), *Historia de la Neuropsicofarmacología* (pp. 51-77). Madrid: Ediciones Eurobook.

66. Medina-Mora, Ma. E., Borges, G., Lara, M. C., Benjet, C., Blanco, J., Jeronimo Fleiz, B. C., Villatoro, V. J., Rojas, G. E., Zambrano, R. J., Casanova, R. L., Aguilar-Gaxiola, S. (2003). Prevalencia de los trastornos mentales y uso de los servicios: Encuesta nacional de epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental*, Vol. 26, No. 4, agosto 2003.
67. Mercadillo, R. E., Díaz, J.L., Barrios F. A. (2007). "Neurobiología de las emociones morales". *Salud Mental*, vol. 30, num. 003 , pp.1-11.
68. Michelson HB, Wong R. K. S. (1991). Excitatory synaptic responses mediated by GABA<sub>A</sub> receptors in the hippocampus. *Science*; 253: 1.420-1.423.
69. Mucio, R. J. S. (2007). "La neuroquímica del estrés y el papel de los péptidos opioides". *Revista de Educación Bioquímica*, vol. 26, num. 004 , pp.121-128.
70. Nesse, R. M. (2000). Is depression an adaptation? *Arch Gen Psychiatry*. 57(1):14-20. Review.
71. Nutt, D. J., Glue, P., Lawson, C., Wilson, S. (1990). Flumazenil provocation of panic attacks. *Arch Gen Psychiatry*. 47: 917-92
72. Payeur, R., Lydiard, R.B., Ballenger, J.C., Laraia, M.T., Fossey, M.D. and Zealberg, J. (1992). CSF diazepam binding inhibitor concentrations in panic disorder. *Biol Psychiatry* **32**, pp. 712–716.
73. Pinel, J. P. J., Petrovic, D. M., Jones, C. H. (1990). Defensive burying, nest relocation, and pup transport in lactating female rats. *Q J Exp Psychol*. 42B:401-411.
74. Pinel, J. P. J., Symons, L. A., Christensen, B. K., Tees, R. C. (1989). Development of defensive burying in *Rattus Norvegicus*: experience and defensive responses. *J Comp Psychol*. 103:359-365.
75. Pinel, J. P. J., Treit, D., Ladak, F., Mac Lennan, A. J. (1980) Conditioned defensive burying in rats free to escape. *Anim Learn Behav*. 8:447-451.
76. Pinel, J. P. J., Treit, D. (1978) Burying as a defensive response in rats. *J Comp Physiol Psychol*. 92:708-712.
77. Pinel, J. P. J., Treit D (1983). The conditioned defensive burying paradigm and behavioral neuroscience. In: *Behavioral Approaches to brain Research*. T. Robinson, editor. Oxford University Press; 1983. p. 212-34.
78. Porsolt, R. D., Bertin, A., Blavet, M., Daniel, M., Jalfre, M. (1979). Immobility induced by forced swimming in rats: Effects of agents that modify central catecholamine and serotonin activity. *Eur Jour Pharmacol*. 57: 201-210.

79. Purves, D., Augustine, G. A., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A. S., Mc Namara, J. O. (2007). *Invitación a la neurociencia*. Ed. Medica panamericana. Madrid.
80. Robles, A. E. (1999), en Dupont Villanueva, Marco Antonio. "Manual clínico de la ansiedad". 1999. México, D.F. Ed. Ciencia y cultura latinoamericana. 1999.
81. Rodgers, R. J. (1997) Animal models of 'anxiety': where next? *Behav Pharmacol.* 8:477-476.
82. Rosen, J. B., Schulkin J. (1998). From normal fear to pathological anxiety. *Psychol Rev.* 105:325-350.
83. Sáinz, J., Ibañez, A. (2002) Trastornos de ansiedad. En: Rodés, J., Carné, X., Trilla, A. *Manual de terapéutica médica*. Masson. Barcelona.
84. Saldívar- Gonzalez, J.A., Gomez, C., Martinez-Lomelí, I., Arias, C. (1999) Effect of Flumazenil and Diazepam on Transient Action in Defensive Burying by the Social Interaction Experiences in Rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 66:265-273.
85. Saldívar-González J. A., Gómez, C., Arias C. (2000) Effect of Flumazenil and Diazepam on transient actions in defensive burying elicited by different length of social interaction experience in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 65:265-273.
86. Saldívar-González, J.A., Hernandez-Leon, M.J., Mondragón-Ceballos, R. (1995). Exposure to the social interaction test in rats induces changes in defensive burying. *Behavioral Processes.* 37:75-84.
87. Saldívar-González, J.A., Hernandez-Leon M.J., Mondragón-Ceballos R. (1996) Transient emotional changes elicited by intraperitoneal saline injection: effect of naloxone and flumazenil. *Pharmacol Biochem Behav.* 56:211-220.
88. Sánchez N. J. P., Román, F. (2004). Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en la experiencia y expresión emocional.. *Anales de Psicología*, 20, 002 , 223-240.
89. Sandler, M. (1990). Monoamine oxidase inhibitors in depression: history and mythology. *Journal Psychopharmacology*, 4(3), 136-139.
90. Selye, H. (1936). A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature* vol. 138, July 4, p. 32. Macmillan Magazines Ltd.
91. Selye H. (1976). *The stress of life*, Revised Edition. New York. McGraw-Hill.

92. Shepherd, M., Lader, M., y Rodnight, R. (1972). *Psicofarmacología clínica*. Zaragoza: Acribia.
93. Sneader W. (1990). The prehistory of psychotherapeutic agents. *Journal Psychopharmacology*, 4(3), 115-119.
94. Snyder, S. H. (1996). *Drogas y Cerebro*. Madrid: Prensa Científica.
95. Snodgrass, S. R. (1990). Myocionus: analysis of monoamine, GABA, and other systems. *FASEB J*; 4: 2.775-2.788.
96. Soriano Mas, C., Guillazo B., Redolar, R. G., Torras, G. A., Maritxel, V. M. A. (2007). *Fundamentos de Neurociencia*. Editorial UOC. Barcelona. España.
97. Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.D. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
98. Squires, R. F. Braestrup, C. (1977). Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, 266, 732-734
99. Squire y Zola L. R., Mogan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science* 253:2280\_2386.
100. Stein, D. J., Hollander, E. (2004). *The American Psychiatric publishing Texbook of Anxiety Disorders*. American Psychiatric publishing Inc. Washintong D.C.
101. Stone, M. H. (2004) *Historia de los trastornos de ansiedad*. En: *The American Psychiatric publishing Texbook of Anxiety Disorders*. American Psychiatric publishing Inc. Washintong D.C.
102. Schwartz, J. (2000) En: Kandel, E. R., Jessell, T., Schwartz, J. *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill. New York.
103. Tansey, E. M. (1998). "They used to call it psychiatry". Aspects of the de-velopment and impact of psychopharmacology. *Clinical Medicine*, 49, 79-101.
104. Taylor, C. B. (1998). Treatment of anxiety disorders. In: *The American Psychiatric Press Texbook of Psychopharmacology*, 2<sup>nd</sup> ed. (Schatzberg. A. F., and Nemeroff, C. B., eds.) American Psychiatric Press, Washignton. D. C. pp. 775-789.
105. Uriarte, B. V. (2005) *Psicofarmacología*. Trillas. México D.F.
106. Wanke, L. (2003). Flumazenil .Drugdex drugs evaluations. *Micromedex healthcares series*. Volúmen 117.

107. Wehrenberg, M., Prinz, S. (2007) *"The anxious Brain"* The Neurobiological basis of Anxiety disorders and how to effectively treat them. New York: Editors Wehrenberg, Magareta & Prinz, Steven.
108. Weinbroun, A. A., Flaishon, R., Rudick, V., Szould, O., Sorkine, P. (1997). A risk- benefit assessment of flumazenil in the management of benzodiazepine overdose: *Drugs Saf*: 17 181-117.
109. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2001): *The World Health Report 2001, Mental Health: New Understanding, New Hope*. Ginebra.
110. Vallejo, R. J. (2006). *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. Masson. Barcelona.
111. Vallejo, R. J., Gastó, F. C. (2000). *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Masson. Barcelona
112. Vogt, B. A., Finch D. M., Olson, C.R. (1992). *Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions*: *Cereb Cortex* 2:435-443.
113. Young, A., Aggleton, J., Hellawell, D., Johnson, M., Broks, P. & Hanley, R. (1995). *Face processing impairments after amygdalotomy*. *Brain*,118, 15-24.
114. Zheng, T. M., Caruncho, J.C., Zhu, W. J., Vicini, S., Ikonovic, S., Grayson, D. R., Costa, E. (1996) *Chronic flumazenil alters GABA(A) receptor subunit mRNA expression, translation product assembly and channel function in neuronal cultures*. by American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. Volume 277, Issue 1, pp. 525-533.
115. Zohar, J. (2003). (ed.) WCA recommendations for the long-term treatment of anxiety disorders. *CNS spectrums*, 8 (suppl 1): 1-52.
116. Zumaya, M. (1999) En: Dupont, V. M. A. "Manual clínico de la ansiedad". México D.F: Ciencia y cultura latinoamericana.

## Abreviaturas:

APA : American Psychiatric Association.

ACTH: hormona Adrenocorticotrófica.

B<sub>max</sub>: Máximo nivel de ocupación de receptores

BZ: Benzodicepinas.

Ca<sup>2+</sup>: Calcio

CE: Conducta de enterramiento.

CL<sup>-</sup>: Cloruro

CRH: Hormona liberadora de corticotrofina.

DAG: Diacilglicerol.

DBI: Diazepam binding inhibitor.

E<sub>max</sub>: Eficacia máxima.

EDC: Enterramiento defensivo condicionado.

ENAP: Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica.

FR: Fármaco- receptor

FZ: Flumazenil.

GABA: Ácido gama amino- butírico.

GABA-T: Transaminasa del GABA.

GAD: Descarboxilasa del ácido glutámico.

HP: Hipocampo precomisural.

HR: Hipocampo retrocomisural.

HS: Hipocampo supracomisural.

H: Hipotálamo.

ICD (CIE-10): International Statistical Classification of Diseases and Related Health

## Problems.

IM: Intramuscular.

IP: Intraperitoneal.

NA: Noradrenalina.

Mg<sup>+</sup> : Magnesio.

OMS: Organización mundial de la salud.

PIP<sub>3</sub>: Trifosfato de inositol

STAI: state trait anxiety inventory.

RLH: Respuestas de lucha o huida.

SN: Sistema nervioso

SNC. Sistema nervioso central.

TCC: Terapia cognitiva conductual.

5HT: Serotonina.