



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Programa de Maestría y Doctorado en Psicología  
Maestría en Farmacología Conductual**

**Facultad de Estudios Superiores Iztacala**

## **ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA ANSIEDAD**

**T E S I N A PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
M A E S T R Í A EN FARMACOLOGÍA  
CONDUCTUAL**

**P R E S E N T A**

**CARLOS OLIVAS ZÚÑIGA**

**ASESORA: DRA. SARA CRUZ MORALES**

**Programa de Maestría y Doctorado en Psicología**

**TLALNEPANTLA DE BAZ, ESTADO DE MÉXICO, MAYO 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

A mi esposa María del Rocío

A mis padres Salvador y Marcia

A mis hijos Abraham y Roció Getsemaní

Hermanos Salvador, Roberto, Fernando

Hermanas Olivia, Marcia, Elsa, Linda

A mis amigos

A mis compañeros de profesión

A mis alumnos

## Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad que me brindado desde su ingreso esta Escuela

Agradezco la Tutora de la Tesis Dra. Sara Cruz Morales por su apoyo y paciencia durante la realización de este trabajo

Al Dr. Florencio Miranda por su apoyo y amistad

Al Dr. Pedro Arriaga por su respaldo

Al Dr. Guillermo Cobos Zapian por su conocimiento y amistad

A mis compañeros del seminario de Adicciones

Finalmente a mi esposa por su respaldo incondicional.

Este trabajo está dedicado a quien de lectura y aporte su conocimiento al mismo.

## ÍNDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO 1	
1 ANSIEDAD	9
1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS	11
1.2 CLASIFICACIÓN DE LA ANSIEDAD	11
CAPÍTULO 2	
2 GABA	15
2.1 SÍNTESIS	15
2.2 DISTRIBUCIÓN Y VÍAS	15
2.3 RECEPTORES	16
2.4 PARTICIPACIÓN EN LA ANSIEDAD	17
CAPÍTULO 3	
3 GLUTAMATO	19
3.1 SÍNTESIS	19
3.2 DISTRIBUCIÓN Y VÍAS	19
3.3 RECEPTORES	19
3.3.1 NMDA	19
3.3.2 AMPA	20
3.3.3 GLICINA	21
3.4 PARTICIPACIÓN EN LA ANSIEDAD	21
CAPÍTULO 4	
4 SEROTONINA	22
4.1 SÍNTESIS	22
4.2 DISTRIBUCIÓN Y VÍAS	23
4.3 RECEPTORES	24
4.4 PARTICIPACIÓN EN LA ANSIEDAD	25

CAPÍTULO 5	
5	DOPAMINA 26
5.1	SÍNTESIS 26
5.2	DISTRIBUCIÓN Y VÍAS 27
5.3	RECEPTORES 27
5.4	PARTICIPACIÓN EN LA ANSIEDAD 27
5.5	NORADRENALINA 30
CAPÍTULO 6	
6.1	OPIOIDES 32
6.1.1	SÍNTESIS 32
6.1.2	DISTRIBUCIÓN Y VÍAS 32
6.1.3	RECEPTORES 33
6.1.4	PARTICIPACIÓN EN LA ANSIEDAD 33
6.2	BETA CARBOLINAS 35
6.2.1	SÍNTESIS 35
6.2.2	RECEPTORES 35
6.2.3	PARTICIPACIÓN EN LA ANSIEDAD 36
CAPITULO 7	
7	TRATAMIENTO PARA LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD 37
7.1	FOBIAS ESPECÍFICAS 37
7.2	TRASTORNO OBSESIVO–COMPULSIVO 38
7.3	PÁNICO 39
7.4	TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (TEPT) 39
7.5	TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (TAG) 40
	DISCUSIÓN 42
	CONCLUSIONES 45
	REFERENCIAS 47

## RESUMEN

La ansiedad es un estado emocional transitorio caracterizado por una situación subjetiva de sentimientos de aprensión, de temor y de activación del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) ante situaciones que son percibidas como amenazantes independientemente del peligro real.

El objetivo de este trabajo es describir el sustrato neural de la ansiedad, la participación de los diferentes neurotransmisores y moduladores de la ansiedad. El estudio de estos aspectos es de especial relevancia, ya que podrían aportar evidencias sobre la etiología de los trastornos de ansiedad como, fobias, ansiedad generalizada, estrés postraumático y sobre los diferentes fármacos empleados actualmente. Los diversos estudios realizados en la investigación sobre la ansiedad nos permiten tener un panorama de la compleja actividad neuronal y el comportamiento en situaciones relacionadas con la ansiedad.

Las principales estructuras cerebrales que modulan la ansiedad son la amígdala y estructuras que reciben aferencias de la amígdala como la sustancia gris periacueductual, el locus coeruleus y algunos núcleos del hipotálamo. La participación del eje Hipotálamo–Hipofisario–Adrenal (HHA) en la respuesta neuroendocrina juega un papel muy importante.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la ansiedad incluyen a inhibidores de la recaptura de serotonina que han tenido un efecto benéfico cuando se utilizan por espacio de seis meses con prueba previa de 4–6 semanas para tener ventaja de tolerabilidad y riesgo bajo de efectos secundarios, como la fluoxetina una molécula no tricíclica, el ecitalopram y sertralina.

Así mismo, los fármacos ansiolíticos como los GABAérgicos representado por el diazepam, alparazolam, clonacepam, son de los medicamentos más usados. Los beta bloqueadores como el atenolol, son empleados para disminuir las reacciones de tipo autonómico como taquicardia, sudoración, boca seca.

## INTRODUCCIÓN

La ansiedad es una reacción normal de los seres humanos que aparece en determinadas situaciones, dependiendo en buena medida como interpreten los individuos dichas situaciones.

Spielberg (1966) describe el estado de ansiedad como un estado de emoción transitorio caracterizado por una situación subjetiva de sentimientos de aprensión, temor y una activación del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), ante situaciones que son percibidas como amenazantes independientemente del peligro real, por el contrario, el miedo se caracteriza porque las amenazas son reales. Cabe aclarar que el miedo y la ansiedad son fenómenos emocionales fuertemente relacionados que se originaron en la evolución del sistema de defensa de los mamíferos.

En el caso de los seres humanos, como un rasgo de la personalidad, consistiría en una predisposición, aprendida o no, del individuo a percibir circunstancias ambientales como amenazantes y con una tendencia a responder, aunque la amenaza pudiera no ser real (Cano-Vindel, 1989). Pero estas reacciones de ansiedad pueden llegar a ser patológicas, cuando la reacción de ansiedad es muy intensa o crónica. En esas situaciones se requiere de apoyo psicológico o farmacológico.

En el Hospital General de la Cd. de México se reportan 34.8% de pacientes con ansiedad y 8.7 con depresión (Vilchis, 2010). Dentro de la población mexicana existe una prevalencia de 14.8% de trastornos de ansiedad (Lara, 2005), de esa población, del 15 al 20% de los jóvenes sufren ansiedad.

Debido a que los trastornos de ansiedad tienen esencialmente un sustrato psicobiológico, es necesario entender cómo la actividad neuronal se agrupa en unidades funcionales y establecen conexiones sinápticas entre sí, formando circuitos y que se interconectan con el cerebro y a distancia con los sistemas hormonales, que están relacionados con la ansiedad.

La plasticidad del Sistema Nervioso Central (SNC) juega un papel importante en la modulación de las respuestas ante estímulos externos y endógenos. Las neuronas tienen una capacidad de modificar una función en respuesta a estímulos que desencadenan eventos moleculares.

Existen diferentes estructuras cerebrales que participan en la modulación de la ansiedad como los núcleos de la amígdala a través de los receptores dopaminérgicos, o la actividad combinada del eje HHA con los sistemas dopaminérgicos, el tectum mesencefálico que aloja la sustancia gris periacueductual, a los colículos superior (SC), colículo inferior (IC), pudiendo ser una puerta de entrada y salida de respuestas de ansiedad y miedo (Brandão et al., 2005; Olivera, 2012). Así, otros sistemas como el serotoninérgico pueden modular la liberación de corticotropina (ACTH), y los receptores 5-HT<sub>2</sub> median la liberación de vasopresina (Jorgenssen, 1997).

La acción farmacológica de las benzodiazepinas (BDZ) a través de la actividad GABAérgica, induce efectos sedantes, anticonvulsivantes, ansiolíticos e inducción del sueño (Morris, 2006; Smith, 2012). Mientras que los inhibidores de la recaptura de la serotonina también se emplean en el tratamiento de los desórdenes del ánimo como la ansiedad y depresión (Mnie-Filali, 2007). En las siguientes líneas revisaremos en detalle que es la ansiedad y los sistemas neuronales involucrados en el fenómeno de la ansiedad.

## CAPITULO 1

### 1 ANSIEDAD

La ansiedad ha sido estudiada por psicólogos, fisiólogos neurobiólogos, entre otros científicos. Desde el punto de vista emocional, puede ser entendida como un conjunto de situaciones vivenciales, fisiológicas y expresivas, ante una situación que es evaluada por el individuo como potencialmente amenazante, aunque no lo sea.

Desde el punto de vista semántico la palabra deriva del latín *ansietis*, *angus*, que significa angosto y opresivo. Si se habla de emoción, se refiere a ciertas reacciones que se viven en un estado de ánimo. Esta vivencia suele tener un aspecto placentero o displacentero y va acompañado por la activación del sistema nervioso. Al mismo tiempo puede manifestarse con expresiones faciales, así como conductas motoras (Cano-Vindel, 1997).

Desde la psicología de la personalidad ha surgido el modelo Rasgo–Estado. El rasgo de la ansiedad se entiende como una característica de la personalidad o tendencia a reaccionar de forma intensa, independientemente de la situación. En cambio, el estado de ansiedad es un concepto que se refiere a una situación y un momento.

Existen otros modelos que han tratado de explicar las manifestaciones de ansiedad. La teoría fisiológica considera que los rasgos de ansiedad tienen un componente hereditario. Las personas más sensibles a la información potencialmente amenazante de su entorno, experimentan con mayor frecuencia estados de ansiedad. Eysenck (1967) plantea un mecanismo de la ansiedad que está integrado en el hipocampo, cíngulo, amígdala, septum hipotalámico.

Para Gray (1996), la ansiedad se activa a través de un mecanismo denominado sistema de inhibición comportamental, regulado por el hipocampo, siendo ésta un área donde se diferencia la información para una expectativa creada por una situación con la que sujeto interactúa y desencadena la ansiedad. Spielberger (1966) describió el estado de ansiedad, como un estado emocional transitorio caracterizado como una

percepción subjetiva de sentimientos de aprensión y temor con la activación del sistema nervioso autónomo. Por lo tanto, todas las situaciones que fueran percibidas como amenazantes sin peligro real, desencadenarían estados de ansiedad. Para Lazarus (1993), la situación es percibida por el individuo y sometida a un proceso de evaluación de sus implicaciones. Si la valoración supone cualquier tipo de amenaza, se generará una reacción de ansiedad.

En la fisiología y la psicología clásicas, el miedo condicionado o Pavloviano ha sido reconocido como un modelo para investigar los mecanismos de aprendizaje, memoria y comprender la raíz de los desórdenes relacionados con el miedo y la ansiedad (Haubensak, 2010).

El concepto de defensa hace referencia a la reacción fisiológica de los organismos ante la presencia de peligro o amenaza. Las reacciones típicas incluyen la inmovilidad, el sobresalto, el desmayo, la lucha y huir. El miedo y la ansiedad son las respuestas emocionales ante la presencia de peligro o amenaza, estando estrechamente relacionadas con el concepto de defensa (Vila, 2007).

Para poder entender la ansiedad se han desarrollado modelos de ansiedad en animales, que permiten estudiar el sustrato neural de la ansiedad y el estudio de drogas útiles en el tratamiento de la ansiedad.

El laberinto elevado en cruz (LEC) es una prueba comúnmente utilizada para medir la reactividad emocional y la ansiedad de los roedores (Rodgers, 1995). El LEC consta de dos brazos abiertos y dos cerrados, elevados del piso; conteniendo por tanto tres elementos ansiógenos, el espacio abierto, la altura y la novedad. Cuando los animales son colocados en esa situación tienden a pasar mayor tiempo en los brazos cerrados y el tiempo que pasan en los brazos abiertos es considerado como un índice de reactividad emocional y de ansiedad. Con base en estudios de Skinner se desarrolló un modelo animal para el estudio de la ansiedad en las que se estudia conductas condicionadas. En estos estudios se incluyen estímulos aversivos como un choque eléctrico leve aplicado a un animal entrenado para emitir una respuesta determinada. A estos modelos se les incluyen procedimientos de castigo, también se les conoce como modelos de

conflicto. Pruebas de campo abierto o evitación activa o pasiva (INP, Instituto Nacional de Psiquiatría, 2002).

## **1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS de la ANSIEDAD**

En Epiaduro en una península al noreste del Peloponeso, Grecia, se encuentran las ruinas arqueológicas del santuario de Asclepios en Epiaduro Argólica, actualmente llamado Epiaduro.

Este santuario en el siglo II A. C., llegó a ser el centro terapéutico más grande de la antigüedad. Epiaduro fue un lugar de peregrinación entre 370 y 250 A. C., este desarrollo continuó vigente hasta el año 426, hasta que el emperador Teodosio, lo mandó clausurar junto con los demás centros paganos. Las estelas descubiertas en Epiaduro, muestran que Asclepio, semidiós griego, curaba todo tipo de enfermedades. Muchos griegos basan su curación en las prácticas mágicas o religiosas. Una característica de sus santuarios, era estar fuera de las ciudades junto a una fuente o un río, cuyas aguas poseían virtudes.

Asclepio era venerado también en Trikka en Teselia, se instalaba fuera de las aglomeraciones. Se distinguían tres tipos de enfermedades: una era la de los lunáticos asociados con Hécate, diosa luna, otra era el pánico asociado con Pan y la tercera estaba asociada con Cibeles y a las Coribantes, que hacían los tratamientos en trance hipnótico.

La medicina griega, aunque pragmática, estaba fundada en la observación, pero no escapaba a las ideologías de las doctrinas de la época, sobre todo la Aristotélica de los cuatro elementos. Los griegos tomaron de los egipcios las sustancias de su farmacopea y la influencia de sus escuelas.

## **1.2 CLASIFICACIÓN DE LA ANSIEDAD**

La ansiedad es una reacción emocional normal necesaria para la supervivencia de los individuos y de nuestra especie. No obstante, las reacciones de ansiedad pueden alcanzar niveles excesivamente altos o pueden ser poco adaptativas en determinadas situaciones. En este caso la reacción deja de ser normal y se considera patológica. Para conocer los trastornos de ansiedad es necesario acudir a los criterios diagnósticos que,

universalmente aceptados, definen dichos trastornos. Vamos a recurrir a la clasificación del Manual de Trastornos Mentales y Estadística DSM–IV–R (APA). La aparición temporal y aislada del miedo o malestar intenso acompañada de cuatro o más de los siguientes síntomas que se inician súbitamente y alcanzan su máxima expresión en los primeros diez minutos de la aparición de la ansiedad son: palpitaciones intensas del corazón o elevación de la frecuencia cardíaca, sudoración temblores o sacudidas, sensación de ahogo o falta de aliento, sensación de atragantarse u opresión torácica. Algunos trastornos específicos de la ansiedad, son los siguientes:

La agorafobia: se caracteriza por la aparición de ansiedad o comportamiento de evitación en lugares o situaciones donde escapar puede resultar difícil o embarazoso, o bien donde sea imposible buscar ayuda en el caso de que aparezca un ataque de pánico o síntomas similares.

Trastorno de pánico sin agorafobia: Se caracteriza por ataques de pánico repetido e inesperado que causan un estado de ansiedad.

Trastorno de pánico con agorafobia: Se caracteriza por ataques de pánico y agorafobia de carácter recidivante e inesperado. La persona tiene temor a volver a tener otro ataque y evita cualquier situación que lo pudiese inducir un estado de pánico. Por ejemplo, salir de casa para evitar un posible suceso.

Agorafobia sin historia de trastorno de pánico: Se caracteriza por la presencia de agorafobia y síntomas similares en un individuo sin antecedentes de ataques de pánico inesperados.

Fobia específica: Se caracteriza por la presencia de ansiedad clínicamente significativa como respuesta a la exposición a situaciones u objetos específicos que le provocan miedo o ansiedad, lo que suele dar lugar a comportamientos de evitación. El objeto de su miedo, que puede ser desde un animal, objeto persona o situación particular, los afectados entienden que su miedo es irracional, y se ven abrumados de la situación que escapa de su control, conduciéndolos a un estado de ansiedad cada vez mayor.

Fobia social: Se caracteriza por la presencia de ansiedad clínicamente significativa como respuesta a situaciones sociales o actuaciones en público del propio individuo, lo que suele dar lugar a comportamientos de evitación,

por temor a hacer avergonzados o humillados. Al igual que otros trastornos fóbicos, los que padecen estos trastornos tratan de evitar la fuente de ansiedad.

**Trastorno obsesivo compulsivo:** Se caracteriza por obsesiones que causan ansiedad y malestares significativos y/o compulsiones cuyo propósito es neutralizar dicha ansiedad. Las obsesiones son ideas recurrentes, persistentes, absurdas y generalmente desagradables que aparecen con gran frecuencia sin que el individuo pueda evitarlas. Las compulsiones son comportamientos repetitivos y estereotipados que se realizan en forma de rituales. A menudo el proceso es totalmente ilógico e irracional, y se tiene la necesidad de completar un ritual con el fin de acabar con la ansiedad.

**Trastorno por estrés postraumático:** Se caracteriza por el resultado de experimentar situaciones extremas, como una guerra, desastres naturales, acoso o un accidente grave. Puede ser el resultado por una exposición prolongada a un estrés crónico, acontecimientos altamente traumáticos, los síntomas comunes incluyen hipervigilancia, escenas retrospectivas rememorando el acontecimiento traumático, conductas de evitación, ira, depresión debidos a aumento de la activación o arousal.

**Trastorno por estrés agudo:** Se caracteriza por síntomas parecidos al trastorno de estrés postraumático que aparecen inmediatamente después de un acontecimiento altamente traumático.

**Trastorno de ansiedad generalizada:** Es un trastorno crónico caracterizado por una ansiedad de larga duración y no se centra en un objeto o situación particular. Las personas que la experimentan, presentan miedos y preocupaciones persistentes, focalizadas en asuntos cotidianos. Es el trastorno de ansiedad más común que afecta a adultos mayores. La persona está excesivamente preocupada, por varios días, durante semanas, inclusive meses. Las personas no pueden tomar decisiones por la falta de concentración.

**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.

Trastorno de ansiedad inducido por sustancias: se caracteriza por síntomas prominentes de ansiedad que se consideran secundarios al abuso de medicamentos o sustancias y los efectos fisiológicos directos de una droga, fármaco o tóxico.

Trastorno de ansiedad no especificado: Son aquellos trastornos que se caracterizan por ansiedad o evitación fóbica prominentes, que no reúnen los criterios diagnósticos de los trastornos de ansiedad ya mencionados. Lo que sigue a continuación es la descripción de algunos sistemas de neurotransmisión cerebral que están involucrados en los trastornos de la ansiedad.

## **CAPITULO 2**

### **2 GABA**

#### **2.1 SÍNTESIS**

El GABA, ácido alfa gamma aminobutírico, es un aminoácido de cuatro carbonos, que se sintetiza a partir del glutamato por medio de la acción de la enzima glutamato descarboxilasa y como cofactor la piridoxina, genera glutamina durante su ciclo (Perreault, 2012).

El GABA media la mayoría de las transmisiones sinápticas inhibitorias del cerebro. El neurotransmisor es liberado en la terminación nerviosa por la acción de un potencial de acción, que interactúa con un receptor específico de la neurona postsináptica, al no utilizarse todo el neurotransmisor puede ser recapturado por el transportador de GABA y ser almacenado en las vesículas presinápticas o ser degradado o reciclado para una nueva liberación (Blair, 2004).

Las neuronas gabaérgicas son el prototipo de células inhibitorias y operan con una diversidad de sistemas coordinando o integrando procesos motores y cognitivos. Su disfunción está presente en patologías como el corea de Huntington, epilepsia, disquinesia tardía, enfermedad de Parkinson, trastornos del sueño (Bird, 1980; González, 2013).

#### **2.2 DISTRIBUCIÓN Y VÍAS**

La vía inhibitoria que juega un papel importante en los trastornos de ansiedad de algunos sistemas gabaérgicos son todavía desconocidos, no obstante, se han identificado algunos sistemas como, el sistema palidostriatal, de donde parten fibras hacia la sustancia nigra y al núcleo interpeduncular. Desde el núcleo arcuato del hipotálamo parte el haz tubero–infundibular que con el fórnix integra otra área (Bouret, 2012). A nivel del tálamo óptico existe el circuito tálamo–cortical globo pálido, estriado (Miracourt, 2012).

Algunas estructuras del sistema límbico, como la amígdala y el lóbulo temporal, pueden ser áreas que sirvan como puente de expresión emocional modulando su excitabilidad a través del núcleo central y una función inhibitoria (Ciocchi et al., 2010; Haubensak, 2010).

## 2.3 RECEPTORES

Las acciones del GABA están mediadas por dos tipos de receptores ionotrópicos y metabotrópicos. Los primeros, los receptores GABA A son estructuras heteroméricas que contienen cinco subunidades y una vez que el neurotransmisor GABA y el receptor se unen, abren canales de cloro, y son, por lo tanto, inhibidores de la conducción del impulso nervioso. El complejo iónico GABA A es el más importante y abundante receptor de ligandos inhibitorios en el SNC, situado en la membrana plasmática en la terminal post sináptica, tiene sitios de reconocimiento para benzodiazepinas (BZD), barbitúricos, alcohol y esteroides que aumentan la conductancia al  $\text{Cl}^-$ .

El GABA inhibe la hiper excitación nerviosa en las neuronas piramidales de la corteza, en trastornos de la conducta en la acción epileptógena, lo que le da un valor como sedante, relajante, ansiolítico. La bicuculina y la picrotoxina son antagonistas, que bloquean los canales de  $\text{Cl}^-$  abiertos por los receptores GABA A (Włodarczyk, 2013).

Los receptores metabotrópicos GABA B, están constituidos por una cadena polipeptídica y siete segmentos hidrofóbicos que atraviesa la membrana plasmática, su extremo extra celular tiene un grupo amino, y en su extremo intracelular, un grupo carboxilo, que se encuentra acoplado a nucleótidos de guanina, llamadas proteínas G. En este sitio actúan los heterotrímeros alfa, beta, gamma. Al activarse el receptor metabotrópico, provoca que la subunidad alfa, al unirse los nucleótidos regula la actividad de la proteína (Beas, Ortuño & Armendáriz, 2009), generando un cambio conformacional parte citosólica del receptor para inducir a la subunidad alfa, a liberar el guanósín difosfato (GDP), e incorporar guanósín trifosfato de (GTP), además de disociarse de las subunidades beta y gamma. En este estado la proteína G, es capaz de activar la enzima adenilato ciclasa, la cual forma

ATP cíclico a partir de ATP, activando los canales de K<sup>+</sup> e inhibiendo los canales de Ca<sup>2+</sup>, (Reis & Duarte, 2006).

El receptor GABA C, ha sido identificado más recientemente en las neuronas de la retina, a diferencia de los receptores GABA A, no es activado por la bicuculina ni por el baclofen, parecer que este tipo de receptores están formados por subunidades, siendo homo-oligoméricos, en particular son 10 veces más sensibles que los GABA A, a los agonistas fisiológicos, tienen una conductancia baja y tiempos de apertura más prolongados, y muestran una alta selectividad para el Cl<sup>-</sup> (Feigenspan & Bormann, 1998).

## **2.4 PARTICIPACIÓN EN LA ANSIEDAD**

Se ha sugerido que el tectum del mesencéfalo (MT) que aloja las estructuras como la sustancia gris periacueductual (PAG), el colículo superior (SC) y el colículo inferior (CI) son áreas neuronales gabaérgicas que ejercen un control tónico sobre los sustratos neurales implicados en la expresión de las reacciones defensivas, como inmovilidad, posturas laterales, de congelamiento, locomoción y escape. La inmovilidad como respuesta normal de los animales ante situaciones de miedo evidenciando patrones defensivos adecuados para validar trastornos de la ansiedad y pánico (Brandão, 2008). Brandão (2005) realizó un trabajo para evaluar la transmisión gabaérgicas en esas estructuras a través del uso de semicarbazida, un inhibidor gabaérgico sintetizado por la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), y un antagonista del receptor GABA A, bicuculina. Por medio de la técnica de inmunohistoquímica valoraron la distribución de la expresión Fos que realiza el control de la transcripción de varios genes, utilizándola como indicador de la actividad cerebral.

Se administraron micro dosis .02 mcl de bicuculina, y semicarbazida en el MT.

Las microinyecciones de semicarbazida en PAGd produjeron conductas de congelamiento. Y la aplicación del antagonista GABA condujo a una actividad de las conductas de escape. Las conductas de congelamiento y escape tuvieron una correlación negativa sugiriendo una actividad de balance entre la ansiedad, el miedo y los efectos motores.

La aplicación de microinyecciones GABA, en un área de (PAGd) provocó una hipoactividad del lado contrario a la estimulación y una hiperactividad del mismo lado. La semicarbazida indujo conductas de congelamiento con un aumento de la expresión Fos en el núcleo dorsolateral del tálamo.

Los datos se obtuvieron con la disminución de la transmisión de GABA a través de microinyecciones locales de un bloqueador del receptor GABAa (bicuculina) y un inhibidor de la descarboxilasa del ácido glutámico (semicarbazida) en el tectum.

Se encontraron distintos patrones de distribución de la expresión de Fos, se obtuvieron después de la congelación y las reacciones de escape inducidas por las inyecciones en MT de descarboxilasa del ácido glutámico y de bicuculina respectivamente. También las inyecciones de semicarbazida en el (CI) aumentaron los potenciales auditivos evocados registrados en esta estructura. Se sugiere que los mecanismos gabaérgicos del mesencéfalo juegan un papel importante en la entrada sensorial del MT que se activa durante distintos estados emocionales.

## **CAPITULO 3**

### **3 GLUTAMATO**

#### **3.1 SÍNTESIS**

Es el principal neurotransmisor excitador del SNC, deriva del ciclo tricarboxílico en forma de alfa cetoglutarato para ser incorporado al ciclo glutamato-glutamina que se puede obtener en forma reversible como neurotransmisor excitatorio. Se encuentra en los astrocitos y la glía, células que antes se pensaba que eran de sostén del SNC y ahora se sabe que tienen una función de equilibrio de homeostasis del tejido cerebral, axones, neuronas, espinas dendríticas, proporcionando electrolitos como  $Ca^{2+}$ , indispensable en el intercambio iónico.

#### **3.2 DISTRIBUCIÓN Y VÍAS**

La glutamina-glutamato se encuentra alojado en todo el tejido cerebral, el alfa cetoglutarato se encuentra de reserva en los astrocitos, se ha observado que cuando su concentración aumenta también incrementa los niveles de  $NH_3$ , amonio (Hertz, 2007).

El ácido gamma aminobutírico (GABA) liberado en las neuronas inhibitorias, puede ser retomado en los astrocitos y transformado en glutamato y reciclado en las neuronas (Schousboe, 2014).

El glutamato se une a los receptores glutamato metabotrópicos, mGluR, de los cuales hay 8, mGluR1-mGluR8. El glutamato puede actuar sobre receptores NMDA, AMPA, KAINATO.

#### **3.3 RECEPTORES**

##### **3.3.1 NMDA**

El receptor NMDA es de tipo inotrópico, se forma a partir de dos familias de subunidades que se identifican como GluN1 también llamado (NMDAR1) y GluN2. Estos receptores son activados por la unión simultánea de glutamato y glicina. El receptor puede activarse con la presencia del  $Mg^{2+}$  que

permite el paso de iones Na y de Ca<sup>2+</sup> en las células postsinápticas, activando una cascada de señalización, calmodulina dependiente de la quinasa II que fosforila la subunidad del receptor AMPA, GluA2 (Huani-Xing, 2010).

En condiciones de actividad neuronal excesiva, el canal se vuelve permeable al Ca<sup>++</sup>, factor que parece contribuir al daño neuronal, Schiller (2004).

### **3.3.2 AMPA**

Este grupo de receptores al glutamato son del tipo metabotrópicos, los cuales funcionan por medio de actividad de señales de transducción activadas por proteínas G, asociadas a la membrana.

La familia de los receptores AMPA está formada por cuatro subunidades denominadas, GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4. Estos receptores se encuentran en las neuronas postsinápticas que a través de una acción rápida abren el canal iónico y lo cierran rápidamente en respuesta al ligando glutamato.

Estas subunidades pueden ensamblarse entre sí y generar canales con diferentes propiedades electrofisiológicas. Los receptores KA-1 y KA-2 por si mismos no forman canales. Sin embargo, al expresarse con las subunidades, GluR5, GluR6 o GluR7 cambian los parámetros cinéticos del canal iónico, por lo que se dice que son unidades moduladoras (López-Bayghe & Ortega, 2010).

Los receptores de Kainato constituyen un grupo diferente de receptores para NMDA Y AMPA, compartiendo con estos una serie de propiedades estructurales. Están formados mediante ensambles de subunidades de GluR5-7 y KA1 y KA2. Son receptores ionotrópicos para el glutamato y son necesarios para la potenciación a largo plazo en el hipocampo. En la región M2, los puntos de edición del RNA donde pueden cambiarse los aminoácidos glutamina por arginina.

### **3.3.3 GLICINA**

La glicina, un aminoácido, es un neurotransmisor inhibitor del SNC, principalmente en el tronco encefálico. Los receptores de glicina son inotrópicos, presentan dos subunidades GLY Alfa y Beta, se combinan de diversas maneras para formar estructuras pentaméricas. Pero también es un agonista del glutamato en los receptores NMDA en donde tiene un efecto excitatorio. Se han encontrado en la corteza prefrontal y en las células piramidales del hipotálamo (Chattipakorn & Mc Mahom, 2002)

### **3.4 PARTICIPACIÓN EN LA ANSIEDAD**

En un estudio se demostró que el bloqueo del transportador del glutamato en el astrocito aumenta la expresión de Fos en las áreas que regulan la ansiedad, como el núcleo central de la amígdala, y puede contribuir a inducir depresión y ansiedad (John, 2015).

Los trastornos de ansiedad social (TAS) se caracterizan por un alto estado de ansiedad que interactúa con el medio, y conduce a una conducta de evitación. Se ha sugerido que los ganglios basales y en especial el sistema glutamatérgico tienen un papel importante en la modulación de TAS. En línea con esta sugerencia, se llevó a cabo un estudio clínico con 18 pacientes adultos con TAS de 19 años de edad. Se utilizó la resonancia magnética para determinar la concentración de metabolitos de glicina a través de espectroscopia magnética en la corteza del cíngulo anterior, núcleo caudado, putamen y ambos talamos, utilizando N-Acetyl-Aspartato.

Se determinó la relación la concentración de metabolitos y los registros de ansiedad social. Como resultado se encontró disminución de la concentración de glutamato en la corteza del cíngulo. La concentración de N-Acetyl-Aspartato se encontró elevada en el tálamo. Teniendo como conclusión que los circuitos de los ganglios basales, como el sistema glutamatérgico tienen un papel mediador en los síntomas de TAS (Howells, 2014).

## **CAPÍTULO 4**

### **4 SEROTONINA**

#### **4.1 SÍNTESIS**

La serotonina es una hormona que se sintetiza a partir del triptófano, que al ser catalizado por la enzima Triptófano–Hidrolasa lo convierte en 5–Hidroxitriptofano, y posteriormente, por medio de una descarboxilasa se transforma en serotonina. Grupos de cuerpos celulares de serotonina fueron descubiertos en el núcleo del rafe, y sus núcleos dorsal y medial dan salida a axones que forman vías para diferentes áreas del cerebro (Fuss, 2013).

Las hormonas de la neurohipófisis, arginina-vasopresina y oxitocina son sintetizadas en las neuronas magnocelulares del núcleo supraóptico (NSO) del hipotálamo y el núcleo paraventricular (NPV). Estos neuropéptidos son subsecuentemente transportados por vía axonal a la neurohipófisis y liberados a la circulación periférica.

La serotonina (5–HT) estimula la secreción de vasopresina y oxitocina y está involucrada en la mediación de la conducta de estrés (Jorgensen, 2003).

La ansiedad es un estado emocional complejo relacionado a comportamientos automáticos y a conductas de evitación. La respuesta a la ansiedad está valorada como una conducta de alto riesgo que está relacionada a niveles de incertidumbre y de imprevisibilidad. En un estudio realizado por Lowry (2005), considera que los circuitos que regulan la ansiedad son modulados por la serotonina en las regiones mesolímbica-cortical y los núcleos del rafe.

Jorgensen (2003) investigó en ratas Wistar macho el papel desempeñan los receptores 5–HT en la expresión genética de ARN mensajero, la inducción de vasopresina, en el núcleo oxitocina en el núcleo paraventricular y el núcleo supraóptico.

Recordemos que ARN mensajero (ARNm) es un ácido nucleído que contiene la información genética procedente del ADN, para utilizarse en la síntesis de proteínas (Beas, 2009).

Se aplicó un precursor de la serotonina, el 5-Hidroxitriptofano que fue inyectado en combinación con un inhibidor de la recaptura de 5-HT, fluoxetina incrementando la expresión de ARNm para la oxitocina en el núcleo paraventricular (Jorgensen, 2003).

La hibridación in situ en el cerebro de ratón con oligopéptidos mostró un incremento de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), ARNm en el núcleo paraventricular y de propiomelanocortina en el lóbulo anterior de la hipófisis tras la estimulación de receptores 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A y 5-HT2C, importante en la modulación de la respuesta a ACTH. La estimulación de los receptores 5-HT2A y 5-HT2C incrementó otras hormonas como la vasopresina y el ARN m en el núcleo paraventricular, en tanto los niveles de oxitocina (OT) y ARN m se elevaron en el núcleo supraóptico y en el paraventricular siendo efecto fue mediado por los receptores 5-HT1A , 5-HT1B (Jorgensen, 2007).

## **4.2 DISTRIBUCIÓN Y VÍAS**

La serotonina aplicada en infusión directa por microdiálisis en el núcleo paraventricular del hipotálamo estimuló la liberación de vasopresina. El factor liberador de hormona (CRH) se encontró que hace una inducción parcial sobre los receptores 5-HT en la liberación de ACTH. En tanto la inmunoneutralización de CRH, inhibió la expresión genética de POMC (este gen codifica copias de hormonas), y la respuesta de ACTH en tanto los antagonistas de la serotonina y los antagonistas fueron capaces de modular de la ACTH del lóbulo anterior de la hipófisis in vitro. A través de varios años de investigación, la clasificación de los siete principales receptores de la 5-HT ha cambiado debido a las características moleculares de los receptores y a nuevos receptores que han sido identificados. Con un grupo de agonistas y antagonistas se realizaron numerosos experimentos con la aplicación sistémicas de radio inmunoensayos, determinando niveles plasmáticos de hormonas hipofisarias. Después de hacer algunos experimentos con sustancias con afinidad a los diferentes subtipos de

receptores de serotonina se podrían hacer algunas sugerencias (Jorgenssen, 2002).

La 5-HT induce la respuesta de la hormona prolactina (PRL) mediada por receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>3</sub>, y probablemente estén involucrados los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>7</sub>. La respuesta de ACTH esta mediada por la vía de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> Y 5-HT<sub>2C</sub>.

El estrés físico y psicológico activa las neuronas del hipocampo y la serotonina del hipotálamo. En contraste otros factores de estrés, en el estrés moderado aumenta la serotonina en el núcleo dorsal del raquídeo. En el estrés moderado incremento la secreción de la hormona vasopresina. Se puede concluir que la serotonina está involucrada en el metabolismo basal y el estado de estrés que induce a la regulación de la prolactina, ACTH, vasopresina y oxitocina principalmente por la vía de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> (Jorgensen, 2007).

### **4.3 RECEPTORES**

Existen varios tipos de receptores serotoninérgicos, 5-HT, (Chen, Vasko & Wu et al., 1998). Subdivididos en tres clasificaciones:

- Familia 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>, que utilizan señales de traducción mediadas por la proteína G, teniendo alta afinidad por la serotonina.
- Familia 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, que utilizan señales de transducción medidas por el fosfoinositol.
- Receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>3</sub>, los cuales interactúan con canales iónicos alternando la conductancia con otros iones.

Los receptores serotoninérgicos somato dendríticos son de tipo 5-HT<sub>1</sub>; los autorreceptores presinápticos son del tipo 5-HT<sub>1D</sub> y modulan la liberación de serotonina. A nivel postsináptico, los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, son abundantes en región mesolímbica y los 5-HT<sub>2</sub>, en regiones motoras.

#### **4.4 PARTICIPACIÓN EN LA ANSIEDAD**

En un estudio para observar el grado de participación de la serotonina y sus receptores en la ansiedad y el pánico, se utilizó un laberinto en T y valoraron en el mismo sujeto la inhibición de una conducta de evitación relacionada con el trastorno de ansiedad generalizada y la conducta de escape en una vía, relacionada con el trastorno de pánico, en una prueba de miedo. El reporte indica que la prueba con el laberinto se encontró que los receptores 5-HT localizados en el núcleo dorsal del rafe están involucrados en la inhibición de la conducta de evitación y escape. Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2</sub> median la neurotransmisión de la sustancia gris periacueductual. La estimulación de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> en el núcleo basolateral de la amígdala incrementa la ansiedad, y está implicada en la angiogénesis causada por algunos fármacos antidepresivos. Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y los receptores  $\mu$ -opioides trabajan en forma conjunta en la sustancia gris periacueductual para modular la conducta de escape o ataque por pánico. Estos resultados podrían orientar a una terapia con opioides (Zangrossi & Cangros, 2014).

## **CAPITULO 5**

### **5 DOPAMINA**

La dopamina es un compuesto formado por un grupo catecol (un anillo de benceno con dos hidroxilos) y una cadena de etilamina. Las catecolaminas dopamina, noradrenalina, adrenalina, actúan como mensajeros químicos en el SNC de mamíferos. Aquella participa en una gran variedad de funciones donde se incluye la actividad locomotora, la afectividad, la modulación neuroendocrina, en la ingestión de agua y alimentos. En el Sistema Nervioso Autónomo la dopamina es un modulador de la función cardíaca, sistema renal, el tono vascular, la motilidad gastrointestinal.

La función de los sistemas dopaminérgicos en el SNC ha sido de gran interés debido al déficit del neurotransmisor en algunas zonas cerebrales que se han relacionados con trastornos del SNC como la enfermedad de Parkinson, trastornos de la ansiedad, trastornos de adicciones y enfermedades psiquiátricas (Biggio, 1990).

#### **5.1 SÍNTESIS**

La dopamina ( $C_6H_3(OH)CH_2CH_2NH_2$ ), tiene lugar en las terminaciones nerviosas dopaminérgicas en donde se encuentra en alta concentración el aminoácido tirosina, enzimas responsables de su metabolismo, la tirosina hidroxilasa (TH), la descarboxilasa y otros factores. L-Tirosina es el punto de regulación de la síntesis de catecolaminas, su enzima es una oxidasa que utiliza la tirosina y oxígeno como sustratos para formar L dopa<sup>1,3,4</sup>, dihidroxifenilalanina, que es descarboxilada para derivar en dopamina, que durante el ciclo interviene una betahidroxilasa (DBH) que la transforma en noradrenalina. Pero al continuar con su ciclo normal interviene la enzima fenil-etanolamina-N metiltransferasa (PNMT), para convertirla en adrenalina.

## **5.2 DISTRIBUCIÓN Y VÍAS**

La dopamina juega un papel importante en la modulación de la ansiedad y el miedo, donde la corteza prefrontal ejerce un freno parcial sobre los impulsos ansiógenos que proceden de la amígdala que modula los impulsos entre los núcleos basolateral y central. Las aferencias de la amígdala desde el área tegmental ventral que inervan la isla rostralateral, así como los núcleos lateral y central de la amígdala activando la población de receptores D1 y D2, receptores de dopamina localizados en esas estructuras (Bahena-Trujillo, 2000).

## **5.3 RECEPTORES**

Se han identificado dos grandes familias de receptores, la familia de receptores D1 formada por los subtipos D1 y D5 y la familia de receptores D2 formada por los subtipos D3 y D4, de brazo corto y de brazo largo. La familia D1 estimula la actividad de AMPc (adenil mono fosfato cíclico) y están acoplados a la proteína G, evento clave para la estabilización agonista-receptor-proteína. La asociación de agonistas al receptor promueve la formación de GDP-GTP, disociándose el complejo en subunidades alfa y beta-gamma modulando la actividad celular.

Los receptores D2 inhiben la formación de AMPc, activan canales de K<sup>+</sup> y reducen la entrada de Ca<sup>2+</sup> a través de los canales. Los receptores se pueden encontrar en el tubérculo olfatorio, neocórtex, sub-tálamo, núcleo accumbens, sustancia nigra, globus pálido, hipotálamo, área tegmental ventral, amígdala (Bahena-Trujillo, 2000).

## **5.4 PARTICIPACIÓN EN LA ANSIEDAD**

El trabajo de Pérez de la Mora (2010), sugiere que los receptores dopaminérgicos D1 y D2 en la amígdala pueden tener un papel diferencial en la ansiedad. Se discute la posibilidad que los receptores D1 participen en el reconocimiento del peligro facilitando las asociaciones condicionales e incondicionales por la recuperación de las propiedades de los estímulos incondicionados, y el control de los impulsos de las zonas corticales y los núcleos BLA y Central respectivamente. En tanto los

receptores D2 tienen un papel en el establecimiento de la respuesta adaptativa para hacer frente a los estímulos (Pérez de la Mora, 2010).

El papel de la amígdala en la mediación de la ansiedad y el miedo ha sido investigado por varios autores. No obstante, la participación de la estructura amigdalina durante las conductas parecidas a la ansiedad de la rata evaluadas en el LEC está todavía en investigación.

La vía dopaminérgica que conecta el área tegmental ventral (ATV) y el núcleo basolateral (BLA) de la amígdala puede ser un importante modulador de las respuestas de miedo y ansiedad. Se realizó un trabajo estudiando la ansiedad y miedo condicionado con sobresalto, utilizando luz como estímulo condicionado (EC) y se valoró las respuestas de ratas, aplicando en BLA de la amígdala dos antagonistas uno para los receptores D1 (Sch23390) y para receptores D2, sulpirida y se administró un agonista tipo D2 quinpirole en el área tegmental, de Souza (2013).

La aplicación del fármaco en BLA no afectó la respuesta al miedo y el sobresalto. Al aplicar el antagonista sulpirida en la misma zona, fue capaz de disminuir la respuesta al miedo condicionado, pero no afectó la prueba en campo abierto.

La respuesta del agonista D2 quinpirole en ATV, inhibió la respuesta de congelación y disminuyó la respuesta de miedo condicionado al aplicarlo en BLA y encontrando niveles elevados de dopamina en ese núcleo.

Mostrando los resultados que los receptores D2 del ATV, podrían modular la acción del núcleo BLA de la amígdala en la respuesta de ansiedad y miedo (De Oliveira, Meimar, de Macedo & Brandao, 2011).

El núcleo basolateral y el núcleo central son las principales vías de acceso y salida de la amígdala. En el estudio realizado por Carvalho, Moreira, Zanoveli, Brandão et al. (2012), analizaron farmacológicamente las conductas de ratas sometidas a modelos de ansiedad en un laberinto, y evaluando en los tejidos el contenido de dopamina (DA) y serotonina y sus metabolitos en el núcleo accumbens (Nac), en el hipocampo dorsal (DH) y en el cuerpo estriado dorsal (DS) de animales a los que se les inyectó

solución salina o midazolam a 20 a 30 nmol/0.2 micro L en el núcleo basolateral (BLA) y el núcleo central (CeA). Las microinyecciones de midazolam en el núcleo central, pero no en el lateral (BLA) provocaron efectos del tipo ansiolíticos en la conducta demostrada en el LEC. Estos tratamientos no produjeron cambios significativos de la serotonina (5 HT) o del contenido de dopamina en Nac, DH, DS de los animales probados en el LEC.

Los datos sugieren que los efectos tipo ansiolíticos del midazolam en el laberinto, también parecen contar con mecanismos benzodiazepínicos en el núcleo central (CeA), y lateral (BLA) y no parecen depender de la serotonina y de mecanismos dopaminérgicos establecidos en las estructural límbicas.

Un estudio pretendió determinar el grado en que una actividad combinada entre el eje HHA y los sistemas dopaminérgicos son importantes para la expresión de respuestas condicionadas al miedo. De Oliveira, Reimer, Reis y Brandão et al. (2012) llevan a cabo este trabajo que consiste en tres estudios.

El primer experimento se examinaron los cambios en la concentración de corticosterona (un corticoide) en el plasma y la respuesta condicionada de congelación en ratas tratadas con el agonista del receptor dopaminérgico D2, quinpirole a dosis de 0.25 mg/kg y el antagonista dopaminérgico de receptores D2, sulpirida a dosis de 40 mg/kg, la corticosterona a dosis de 3 o 6 mgrs/kg y la administración de un bloqueador de corticosterona (metirapona) a dosis de 30 mgrs/kg y sometidos a una prueba condicionada de miedo.

El segundo estudio evaluó los efectos de la corticosterona a 3 o 6 mg/kg y metirapona a dosis de 30 o 60 mg/kg en un paradigma de sobresalto potenciado por miedo.

El tercer experimento estudió la modulación del eje HHA al miedo condicionado, utilizando microdiálisis en vivo destinada a la neurotransmisión dopaminérgica en el núcleo basolateral (BLA) de la amígdala.

Se encontró que el quipirole y la sulpirida disminuyeron la congelación condicionada, pero no afectaron la concentración plasmática del corticoide. La corticosterona y el metirapona no afectaron la respuesta de sobresalto potenciada, pero la metirapona atenuó la respuesta condicionada de congelación, sugiriendo que la expresión de congelamiento condicionado requiere una activación del eje (HHA).

La metirapona inhibió el aumento de los niveles de dopamina en núcleo lateral (BLA), en respuesta al estímulo condicionado, en tanto que la corticosterona no tuvo ningún efecto significativo.

Estos resultados sugieren que la activación del eje HHA es un paso inicial en un sistema de respuesta integrada neuro–endocrino–conductual, cuando el organismo evalúa una amenaza asociada a un estímulo ambiental, desencadenando reacciones de defensa para hacer frente a una situación.

## **5.5 NORADRENALINA**

La noradrenalina es una catecolamina que presenta doble función como hormona y neurotransmisor. Relacionada en los estados de estrés y ansiedad. Anatómicamente tiene su origen en el locus coeruleus, el área tegmental ventral y actúa sobre receptores adrenérgicos del sistema límbico.

La importancia de los factores genéticos y la sensibilidad de los circuitos de estrés en el desarrollo de trastornos de ansiedad ha llevado a sugerir que la ansiedad y otros fenómenos psicológicos pudieran estar relacionado con el abuso de sustancias, teniendo una señalización noradrenérgica en el núcleo del lecho de la estría terminal (NLET) (Fox, 2015). En este estudio se comparó la dependencia aguda a la morfina en ratas Sprague-Dawley en aislamiento social contra roedores Wistar Kioto en un modelo de depresión. Se administró la toxina DSP4 a ratas Sprague Dawley (SD) y a ratas Wistar Kioto (WKY). Se encontró un fenotipo a dependiente a la morfina, caracterizada por un decremento en la depuración de la noradrenalina, disminuyendo la función de los autorreceptores y una elevada ansiedad, en tanto las ratas (WKY) tuvieron cambios en la ansiedad y disminución de los receptores, solo después de la dependencia a la

morfina. Los sujetos Sprague Dawley, no tuvieron modificación en el fenotipo El autor sugiere que los individuos susceptibles al estrés, presentan una señalización noradrenérgica distinta en respuesta al estrés Estos cambios podrían establecer condiciones de estado de estrés que podrían aumentar el riesgo a la adicción (Fox & Studebaker, 2015).

## **CAPITULO 6**

### **6.1 OPIOIDES**

#### **6.1.1 SÍNTESIS**

Se ha proporcionado información importante sobre neuropéptidos y su relación con la ansiedad, algunos de ellos actúan como hormonas o neuromoduladores, como la vasopresina, oxitocina, endorfinas y encefalinas estas últimas tienen una acción parecida a la morfina. La proopiomelanocortina (POMC) es el nombre de un polipéptido precursor de proteínas, fundamentalmente hormonas, y da lugar a péptidos opiáceos que funcionan de homeostasis del dolor. Las beta endorfinas y encefalinas son péptidos opioides endógenos con funciones diversas en el SNC, (Bertagna, 1994).

#### **6.1.2 DISTRIBUCIÓN Y VÍAS**

La señalización de los opiáceos es muy interesante en el SNC en el control de excitabilidad celular. Todavía hay condiciones en que los opiáceos endógenos son liberados por un mecanismo que afecta la transmisión sináptica que no es bien entendida. El péptido opioide dinorfina está presente en el soma y en las dendritas de las neuronas vasopresinas en el hipotálamo y controla la excitabilidad de esas células.

La dinorfina se libera de las vesículas en una respuesta de actividad pos sináptica y actúa de manera retrógrada para inhibir la transmisión sináptica excitatoria. Esta inhibición, que requiere la activación de los receptores Opioides Kappa ( $\mu$ Ok) resulta de la liberación de glutamato en las vesículas de la presinápsis. Demostrando que las neuronas pueden autorregular su excitabilidad, a través de la liberación de opioides por las dendritas para inhibir la transmisión sináptica excitatoria (Iremonge, 2009).

Los fármacos opiáceos como la nalbufina que han sido utilizadas por varios años para el tratamiento del dolor y la ansiedad actúan sobre ese tipo de receptores.

### **6.1.3 RECEPTORES**

Los receptores opiáceos se pueden clasificar en varios subtipos Mu, Kappa, Delta, o como el receptor ORL 1 (por sus siglas en inglés, opioid receptor like-1). Los cuatro receptores forman complejos homo y hetero diméricos que generan una cascada de señalización activando la subunidad alfa de la proteína G, o inhibiendo la producción de AMPc, y liberando la subunidad Beta–Gamma de la misma proteína que modula la conductancia de los canales de Ca<sup>2+</sup> y K<sup>+</sup> en el sistema del receptor Dinorfina–Kappa, que ha sido considerado como componente en algunas respuesta de estrés, ansiedad y depresión (Bruchas, 2010).

La señalización de los opiáceos en el SNC tiene un papel relevante en la excitabilidad celular. Hay condiciones en que los opiáceos endógenos son liberados por un mecanismo todavía no dilucidado en la transmisión sináptica. El péptido opioide dinorfina está presente en el soma y en las dendritas de las neuronas vasopresinas del hipotálamo, modulando su excitabilidad. La dinorfina se libera en las vesículas en una respuesta postsináptica y actúa de manera retrograda para inhibir la actividad sináptica excitatoria. Esta inhibición que requiere la activación de los receptores opioides kappa (KOR por sus siglas en inglés,  $\kappa$ -opioid receptor) resulta de la liberación de glutamato en las vesículas de la presinapsis. Demostrando que las neuronas pueden autorregular su excitabilidad, a través de liberación de opioides por las dendritas para inhibir su transmisión sináptica (Iremonge, 2009).

Se llevó a cabo un trabajo con antagonistas de los KOR que tienen un efecto similar a los antidepresivos (Carroll, 2013). Los ligandos endógenos como el péptido dinorfina actúan en áreas del cerebro involucradas en el miedo y la ansiedad, como la amígdala.

### **6.1.4 PARTICIPACIÓN EN LA ANSIEDAD.**

En un estudio realizado por Knoll (2007), se preguntó si los antagonistas de los KOR podrían alterar el miedo no aprendido, ansiedad en el LEC, y en un paradigma de campo abierto y otro paradigma de miedo aprendido por sobresalto.

Se estudiaron los antagonistas KOR, hidrocloreuro de norbinaltorfinina (NorBin) y hidrocloreuro de piperidinil-3, 4-dimetil-1-piperidinil-metil, tetrahidro-3-isoquinolin-carboamina (PEDtic). El estudio se hizo comparando dos fármacos conocidos uno con funciones antidepresivas como la fluoxetina y un ansiolítico del tipo de los benzodiazepinas, clordiazepóxido.

Las ratas fueron probadas por grupos separados con fluoxetina y con clordiazepóxido antes de ser probados en el LEC y el campo abierto, comparados sus efectos agudos con los de los antagonistas de KOR. Otro grupo recibió microinyecciones, intraperitoneales (i. p.) de NorBin, y de PEDtic, 48 h. antes del primer ensayo en LEC, se buscó que el efecto de estos fármacos fuera el mayor, es decir su bloqueo, ya que su efecto máximo es después de las 24 h de aplicado. Las dosis utilizadas fueron NorBin 5-4<sup>o</sup> mg/kg y de PEDtic 1-100 mg/kg.

El miedo potencializado por sobresalto comenzó tres días después de las pruebas de campo abierto, iniciando con las ratas tratadas con antagonistas de KOR.

Los fármacos antagonistas de KOR afectaron la conducta en el LEC, modificaron el porcentaje de tiempo que las ratas pasaron en los brazos abiertos del laberinto, las ratas pasaron más tiempo en los brazos abiertos después del tratamiento de 10 ó de 30 mg. El tratamiento con norBNI también afectó la entrada a brazos abiertos. Las ratas hicieron más entradas a los brazos abiertos del laberinto con 10 mg.

El clordiazepóxido alteró el tiempo que pasan los roedores en los brazos abiertos. Las ratas pasan más tiempo en los brazos abiertos después del tratamiento de 5 o de 10 mg. También afectó las entradas en brazo abierto. Las ratas hicieron más entradas a los brazos abiertos del laberinto después del tratamiento de 5 mg/kg.

Los antagonistas KOR aumentaron la exploración en LEC sin afectar la conducta en campo abierto. También disminuyeron el miedo condicionado en miedo potenciado por sobresalto. Los efectos ansiolíticos de los

antagonistas KOR fueron similares a los de la benzodiacepina en el LEC (Knoll, 2007).

Se llevó a cabo otro estudio en donde se investigó el papel que tienen los receptores delta opioides en los procesos de ansiedad (Randall-Thompson, 2010). El sitio de acción de estos receptores todavía no es bien conocido. No obstante, se ha encontrado este tipo de complejos opioides con RNA y proteínas expresadas en el núcleo central de la amígdala han tenido un papel relevante en conductas de miedo, estrés y ansiedad.

En un estudio elaborado por (Randall-Thompson, 2010) en ratas se empleó el laberinto elevado en T para evaluar conductas de ansiedad. Se utilizó un fármaco agonista de receptores de la opioide (D-Pen2, 5), encefalina y el antagonista (Natroindole) y se aplicó bilateralmente en el núcleo central de la amígdala (NCA). Encontrando que los animales a los que se les aplicaron el agonista en NCA, demostraron menos ansiedad evidenciado por el gran número de entradas al brazo abierto del laberinto. La aplicación del antagonista, no afectó el número de entradas y su duración en los brazos abiertos. Aplicando un pre tratamiento con el agonista de encefalina en el NCA en una prueba de estrés de nado, bloqueó la ansiedad producido por la prueba (Randall-Thompson, 2010).

## **6.2 BETA CARBOLINAS**

### **6.2.1 SÍNTESIS**

Es una amina orgánica, que se encuentra en algunas plantas entre ellas el tabaco y un inhibidor de la monoaminooxidasa.

### **6.2.2 RECEPTORES**

Las beta-carbolinas son un agonista parcial inverso que se une al complejo Gaba/BDZ entre la subunidad alfa y en la unidad gamma del receptor. Generando un cambio conformacional que reduce de frecuencia de la apertura del canal de Cl<sup>-</sup>.

De manera conductual las benzodiazepinas son bien conocidas por sus propiedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes, sedantes, amnésicas. Entre tanto, las Beta–Carbolinas tienen una acción opuesta, se han descrito como ansiogénicas, pro convulsivas, estimulantes, inhiben el deseo de comer (Sarter, Nutt & Lester, 1995).

### **6.2.3 PARTICIPACIÓN EN LA ANSIEDAD**

Se ha encontrado una reducción significativa de las conductas ofensivas sin afectar la inmovilidad. Hansen (1985) y Priet (1991) hallaron que las Beta–Carbolinas provocaban un incremento de los patrones de conductas posturas de sumisión y reducción de las posturas de defensa en roedores enfrentados a un oponente.

Se llevó a cabo un estudio sobre conducta de agresión en ratones machos, utilizando el modelo de agresión inducida por aislamiento, la mitad de ratones fueron aislados durante treinta días, siendo utilizados como controles, se indujo anosmia (pérdida temporal del olfato) con sulfato de zinc. Treinta minutos después de la administración del fármaco se llevó la interacción conductual durante diez minutos entre el animal aislado y un oponente anósmico en un área neutral grabados en video.

Después de la administración de una Beta–Carbolina (F67142) se observó un perfil farmacológico caracterizado por una reducción significativa de las conductas ofensivas a dosis de 15 y 20 mg/kg i.p. sin afectar la inmovilidad y un marcado incremento de las conductas de defensa/sumisión a 10 y 20 mg/kg i.p. (Beltrán & Navarro, 2002). Esto probablemente podría reflejar una actividad antiagresividad de la Beta–Carbolina donde se valoran y suprimen efectos de ansiedad.

## **CAPITULO 7**

### **TRATAMIENTO PARA LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD**

Por lo general, los trastornos de ansiedad se tratan con medicación y los casos específicos con psicoterapia o ambos, los tratamientos a elegir dependen del problema. Antes de comenzar el tratamiento, el médico o el psicólogo deben realizar una evaluación diagnóstica cuidadosa, para determinar si los síntomas de una persona son causados por algún trastorno de ansiedad o por un problema físico.

Si se diagnostica un trastorno de ansiedad debe valorarse qué tipo de trastorno es. En ocasiones las patologías añadidas tienen un efecto más intenso (depresión, alcoholismo, abuso de drogas), que el tratamiento de trastorno de ansiedad debe esperar.

Si las personas con trastornos de ansiedad ya han recibido tratamiento deben informarlo detalladamente. Sí fueron fármacos, a qué dosis, si esta fue creciendo o disminuyendo. Si el tratamiento les ayudó o si hubo efectos secundarios. En qué consistió la terapia que recibieron si alcanzó su objetivo.

Para que los tratamientos sean eficaces debe suministrarse por un tiempo adecuado y de manera correcta. Hay ocasiones en que habrá diferentes formas de tratamientos, combinaciones de los mismos (Elkin, 1989; NIMH, *National Institute of Mental Health*, 2014).

#### **7.1 FOBIAS ESPECÍFICAS**

Una fobia específica es un miedo intenso e irracional hacia algo que en realidad constituye una amenaza mínima o nula. Algunas de las fobias específicas más comunes son las alturas, las escaleras mecánicas, túneles, espacios cerrados, el conducir en carreteras, agua, volar, perros, heridas cruentas. Las personas con fobias específicas pueden ser capaces de esquiar una montaña, pero ser incapaces de subir a un quinto piso de un edificio. Aunque la mayoría de las personas adultas con estos trastornos son conscientes de tales temores, son irracionales. Con frecuencia

encuentran que enfrentar, o incluso el pensar en enfrentar el objeto o situación produce temor y trae consigo un ataque de pánico, o una ansiedad intensa (NIMH, 2014).

Si la situación u objeto que causa el temor es fácil de evitar, las personas con fobias, quizás no busquen ayuda. Pero si el evitarlo interfiere con su desarrollo de alguna tarea habitual o en su vida personal, esto puede inhabilitar a las personas y generalmente hay que buscar tratamiento. Las fobias específicas responden muy bien a una psicoterapia (NIMH, 2014). Se puede administrar inhibidores de la recaptura de serotonina, fluoxetina, benzodiacepinas, del tipo del clonacepam (Beherec, 2014).

Los síntomas que acompañan particularmente a la Fobia Social, cuando situaciones de temor pueden presentarse en eventos sociales, se ha podido prescribir un bloqueador beta, para controlar los síntomas físicos y el trastorno de ansiedad (NIMH, 2014).

## **7.2 TRASTORNO OBSESIVO–COMPULSIVO**

Las personas obsesivas, tienen pensamientos persistentes y perturbaciones y usan rituales (compulsiones) para controlar su ansiedad. La mayoría de las veces, los ritos terminan controlando a las personas.

La evolución de la enfermedad varía bastante, los síntomas pueden aparecer y desaparecer, disminuir con el tiempo o complicarse; si el trastorno llega a ser severo, este puede incapacitar a la persona y no poder llevar sus responsabilidades normales. Tratan de ayudarse evitando situaciones que provoquen obsesiones o adquieren otras conductas, como alcoholismo o drogas para tranquilizarse.

Generalmente este trastorno responde bien al tratamiento farmacológico, y a la psicoterapia basada en la exposición, en donde las personas enfrentan situaciones que les causan miedo o ansiedad, volviéndose menos sensibles, nuevos enfoques incluyen tratamientos combinados (Rodríguez, 2009). Se administra sertralina, un inhibidor de la recaptura de serotonina que es el fármaco de elección. Se puede administrar conjuntamente una

benzodiacepina que controle los estímulos causados por los fármacos inhibidores de la recaptura de serotonina (Math, 2007).

### **7.3 PÁNICO**

Un tratamiento temprano puede prevenir la agorafobia. Es uno de los trastornos de ansiedad más tratables, en la mayoría de los casos responde bien a un tratamiento médico o a determinados tratamientos de psicoterapia, lo cual ayuda a cambiar los patrones de pensamiento que conducen al miedo y a la ansiedad.

En un estudio con pacientes de más de 65 años con trastornos de pánico, disminuyeron la frecuencia de ataque de pánico con escitalopram, un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina (Pelissolo, 2008).

Con frecuencia, los trastornos de pánico, vienen acompañados de otros problemas, tales como depresión, abuso de drogas, alcoholismo. Estas enfermedades deben ser tratadas por separado. Los síntomas de depresión incluyen sensación de tristeza, desesperanza, cambios de apetito, patrones de sueño, dificultad para concentrarse. La teoría sobre las bases biológicas de la depresión se debe a la deficiencia relativa o absoluta de monoaminas cerebrales, como serotonina, noradrenalina, dopamina. Los bloqueadores de los receptores 5-HT 2A como la ziprasidona, son especialmente útiles cuando la depresión está asociada con ansiedad y trastornos del sueño (Rodríguez Carranza, 2007).

### **7.4 TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (TEPT)**

Se desarrolla después de una experiencia aterrizante que involucra una amenaza, un daño físico. La persona pudo haber sido testigo o un evento sucedido a seres queridos o conocidos. Por ejemplo, se observa en los veteranos de guerra, o en personas expuestas a los bombardeos, desastres inundaciones, terremotos o eventos personales.

Las personas pueden asustarse con facilidad, paralizarse a nivel emocional, perder el interés por las cosas que acostumbra disfrutar. Tener problemas para mostrarse amistosas, ponerse irritables o agresivo. El evitar

situaciones que recuerden el incidente original y los aniversarios son con frecuencia un momento difícil.

Generalmente los síntomas comienzan tres meses después del incidente, pero puede surgir varios años después. Los síntomas deben durar más de un mes para que se considere un caso de (TEPT). La evolución de la enfermedad es variable. Algunas personas se pueden recuperar al cabo de seis meses, en otras personas los síntomas o perduran más tiempo o puede volverse crónica (NIMH, 2014)

Con frecuencia el TEPT, viene acompañado de depresión, abuso de sustancias u otros trastornos de ansiedad. Generalmente el tratamiento farmacológico y psicoterapia, tratan los síntomas del trastorno de manera eficaz. Se puede administrar la prazosina un antagonista competitivo de los receptores alfa1, pero que es utilizado en este tipo de padecimientos combinado con anti depresor tricíclico como la amitriptilina, suele agregarse fármacos anticonvulsivantes del tipo de las benzodiazepinas (Ralenski, 2014).

## **7.5 TRASTORNOS DE ANSIEDAD GENERALIZADA (TAG)**

Las personas con trastornos de ansiedad generalizada, pasan todo el día llenas de preocupaciones y tensiones exageradas, incluso, cuando hay poco o nada que provoque. Tales personas esperan desastres y están demasiadas preocupadas, por asuntos de salud, dinero, problemas familiares, dificultades laborales, el hecho de cómo pasar el día les produce ansiedad.

El TAG se diagnostica cuando una persona se preocupa excesivamente sobre problemas de la vida diaria, por lo menos durante seis meses. Parecen incapaces de liberarse de sus preocupaciones, a pesar de ser conscientes que su ansiedad es más intensa que lo que amerita la situación. Se asustan con facilidad, tienen problemas para concentrarse, para dormir, dolores musculares, temblores, irritabilidad, tics, náuseas, mareos, sensación de falta de aire, mareos, los síntomas se acompañan de ansiedad (NIMH, 2014).

Cuando los niveles de ansiedad son moderados, las personas con TAG pueden adaptarse socialmente y mantener su trabajo, pueden tener dificultades para llevar a cabo actividades sencillas si su ansiedad es grave.

Los TAG, son más frecuentes en adultos mayores de 55 años y probablemente sea el más incapacitante. Diversos fármacos han demostrado una eficacia variable en su tratamiento. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como paroxetina, sertralina, ecitalopram. También los inhibidores de la recaptura de noradrenalina, como ventafaxima y el grupo de las benzodiazepinas, encabezadas por el diazepam. Otro fármaco útil en el tratamiento de este trastorno es un inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina, la duloxetina.

En el tratamiento de la ansiedad no deben usarse estos fármacos si los pacientes han sido tratados con inhibidores de la MAO, como fencina, moclobamida, en los últimos 14 días, pudiendo provocar descargas serotoninérgico internas (Rodríguez Carranza, 2007).

## DISCUSIÓN

El estudio de la función cerebral en los trastornos de ansiedad y los mecanismos de acción es de especial relevancia, lo que podría aportar evidencias en la etiología de esta patología.

En la actualidad, existe gran cantidad de información relacionada con ansiedad, el estrés y sus efectos. Así, sabemos que la generación de hormonas del estrés en diversas áreas del cerebro como las estructuras límbicas, el eje hipotalámico-hipófisis-adrenal son estructuras importantes en diversos trastornos como la ansiedad y estrés repetitivo, mantienen un nivel basal de glucocorticoides, saturando con mayor facilidad sus receptores y regula los receptores mineral corticoides y medicando la neurogénesis como la producción de CRH. El flujo continuo promueve excitotoxicidad asociada a los receptores NMDA, incrementando el flujo de calcio y la disminución de la potenciación sináptica a largo plazo y la depresión sináptica (Joels, 2007).

Así mismo, es importante señalar que el constante influjo de glucocorticoides generaría lesión celular afectando la función de estructuras CA1 del hipotálamo, dando una menor inhibición de los receptores 5-HT 1A generando mayor excitabilidad (Rodríguez-Fernández, 2013).

Además, el estrés crónico potencia la síntesis del receptor GABA en el hipotálamo, para la normalización de la función (Cullinan, 2000).

La ansiedad y el estrés agudo promueven inicialmente la excitabilidad del eje HHP con la posterior normalización. En tanto la ansiedad y el estrés crónico, conllevan una excitabilidad constante neuronal, implicando un flujo de calcio continuo limitando la función del hipocampo y la amígdala (La Bar, 2006).

La elevada concentración de glucocorticoides puede alterar la homeostasis del individuo debido a las alteraciones neuroinmunológicas del sistema neuroendocrino en diversas áreas del cerebro.

Este sería una clave para poder entender la fisiopatología de algunos trastornos psiquiátricos, como la interacción con el ambiente, la conexión neuronal, haciendo más sensible de la respuesta al estrés y la forma en que fue inducido el trastorno de ansiedad.

Esto se ha podido correlacionar con trastornos como el estrés postraumático. Se ha demostrado como los veteranos de guerra expuestos a sonidos de combate incrementan el flujo sanguíneo cerebral en áreas como la amígdala, Liberton (1999). Posteriormente se confirmó esos hallazgos mediante tomografía por emisión de positrones.

Algunos estudios de imagenología llevados a cabo por Lindauer (2004) mostraron la disminución del volumen del hipocampo en pacientes con diagnóstico de estrés postraumático. Otros estudios como la imagen de resonancia magnética funcional han demostrado activación de la amígdala y estructuras paralímbicas relacionadas con el trastorno de estrés postraumático la cual se relaciona con posibles alteraciones neuroquímicas del eje HHP y el hipocampo, Pitman (2001).

También se considera que la corteza medial prefrontal es un área importante dada su disfunción en pacientes que sufren estrés postraumático cuando una fuente de amenaza ya no está presente.

En el sistema dopaminérgico un grupo de neuronas heterogéneas localizadas en el mesencéfalo, diencéfalo y que incluye el VTA que extiende sus fibras a la corteza prefrontal, al cíngulo, corteza rinal, juega un papel esencial en el control de los movimientos voluntarios.

Pérez de la Mora (2010) sugiere la relevancia de los receptores dopaminérgicos de la amígdala en el reconocimiento del peligro. Donde los receptores D2 tienen un papel importante en la respuesta adaptativa para poder frente a situaciones amenazantes.

Sobre el Neurotransmisor GABA, se ha sugerido que la Substancia Gris Periacueductual, (PAG) son áreas gabaérgicas como relevo que tienen un papel importante en las reacciones defensivas, como la inmovilidad (Brandão, 2005).

Y los receptores serotoninérgicos están involucrados en los estados de ansiedad y estrés, induciendo la modulación de la hormona ACTH, vasopresina y oxitocina en el hipotálamo (Jorgensen, 2007).

La interacción de los neurotransmisores, de las hormonas, receptores, la conexión neuronal, en acción con el ambiente, permiten observar un balance, como ejes de la homeostasis, que puede ser alterado en un evento de ansiedad o de estrés.

Estudios a futuro podrán abrir nuevas perspectivas que permitan entender el funcionamiento de esos procesos de ansiedad y estrés, y tener opciones con la aparición de fármacos promisorios tal vez basada en la estructura de los neurotransmisores.

Estudios a futuro podrán abrir nuevas perspectivas que permitan entender el funcionamiento de los procesos de ansiedad y estrés y tener opciones con la aparición de fármacos promisorios, tal vez basados en la estructura de los neurotransmisores.

## CONCLUSIONES

Sabiendo que los trastornos de ansiedad tienen un sustrato neurobiológico, entendiendo que la actividad neuronal se agrupa en unidades funcionales, estableciendo conexiones sinápticas entre sí, interconectando otras estructuras cerebrales y sistemas,

La plasticidad del Sistema Nervioso Central juega un papel importante en la modulación de las respuestas ante estímulos externos y endógenos. Las neuronas tienen una capacidad de modular las acciones una función a una respuesta a estímulos ambientales del individuo potencialmente amenazante. Y esa vivencia va acompañada por la activación del sistema nervioso, y puede manifestarse como expresiones faciales o como conductas motoras.

Se discute la posibilidad que los receptores D1 participantes en el reconocimiento de un peligro o de una amenaza facilitando las asociaciones. Y otros receptores D2 tienen un papel en el establecimiento de la respuesta adaptativa para hacer frente a estímulos que pueden ser mediados por la amígdala en el miedo o la ansiedad, y que todavía están siendo evaluados por diversos autores.

Se encontró que otras estructuras cerebrales participan en las conductas parecidas a la ansiedad en ratas. Como es el eje Hipotálamico-Hipófisis-Adrenal, con un sistema endocrino que se genera durante los procesos de estrés, ansiedad, o miedo provocado por un ambiente. Áreas como el hipotálamo y la activación de los núcleos paraventricular y supraóptico en la segregación de vasopresina, oxitocina a través de los receptores 5H-T-1<sup>a</sup> de la serotonina, hormonas que tienen otras funciones en el organismo, como la vasopresina y oxitocina y tienen funciones de neuromoduladores a nivel central.

La correlación que existe entre el sistema inhibitorio gabaérgico y el sistema excitatorio glutamatérgico que participan en la regulación de las respuestas. Los receptores gabaérgicos que tiene sitios que pueden ser activadas, por benzodiazepinas, barbitúricos, inclusive anestésicos, teniendo un

mecanismo inhibitorio de la actividad neuronal, en sitios como la substancia periacueductual, sistema límbico.

El trabajo de revisión podría complementarse llevando a cabo otras investigaciones sobre ansiedad o estrés y conductas de miedo, o bien ampliarlo con otros trabajos de investigación. Sería interesante conocer más sobre la señalización, sobre espinas dendríticas y la relación que con la actividad motora. Investigar los procesos genéticos, las relaciones que existen con las expresiones ARM, Fos, BDNF, CREB.

Sería interesante poder observar a través de la Resonancia Magnética como se activan las áreas cerebrales específicas en situaciones de ansiedad y como se podrían tratar.

Trabajar en el desarrollo de diversos fármacos para el tratamiento de esos padecimientos.

Pero un punto que es importante es la terapia psicológica, el trato, el contacto, su orientación, su asistencia del terapeuta con el paciente.

## REFERENCIAS

- Albechet Souza, L., Borelli, K. G., & Brandão, M. L. (2012). Involvement of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis in threat detection on behavioral. En S. E. Cruz -Morales & J. C. P. Arriaga-Ramirez (Eds:). *Behavioral Animal Models*. (pp, 89-104). Kerala, India: Research Singpost.
- Bahena Trujillo, R., Flores, G., & Arias Montaña, J. ( 2000). Dopamina síntesis, liberación y receptores en el sistema nervioso central. *Biomedic*, 11 (1), 39-60.
- Beas, C., Ortuño, D., & Armendariz, J. (2009). *Biología Molecular Fundamentos y Aplicaciones* (1 ed.). México, D. F.: McGraw Hill Interamericana.
- Beltrán, D., & Navarro, J. F. (2002). Beta-carbolinas y conducta agonista. *Psychopharmacology*, 14 (2), 205-208.
- Beherec, L., Quilici, G., Rosier, A., Gerardin, P., Campion, D., Guillin, O. (2014). Pharmacological treatments in patients with pervasive development disorder. *L'Encephale*, 40 (2), 188-96
- Bertagna, X. (1994). Proopiomelanocortin-derived peptides. (1994) *Endocrinology Metabolism Clinic North American*, 23: 467-85.
- Biggio, G., Concas, A., Corda, M. G., Giorgi, O., Sanna, E., & Serra, M. (1990). GABAergic and dopaminergic transmission in the rat cerebral cortex: effect of stress, anxiolytic and anxiogenic drugs. *Pharmacology Therapeutics*, 48 (2), 42-121
- Birded, H. (1980). Chemical pathology of Huntington's disease. *Pharmacology of Toxicology*, 20, 533-51.
- Blair, R. E., Sombati, S., & Lawrence, D. C. (2004). Epileptogenesis causes acute and chronic increases in Gaba A receptor endocytosis that contributes to the induction and maintenance of seizures in the hippocampal culture model of acquired epilepsy. *Journal of Pharmacology*, 310 871-880.

- Bossert, J. M., Sern, A. L., Theberge, F. R., Marchant, N. J., Wang, H. L., Morales, M., & Shaham, Y. (2012). Role of projections from ventral medial prefrontal cortex to nucleus accumbens shell in Context-induced reinstatement of heroin seeking. *Journal of Neuroscience*, *32* (14), 4982-91.
- Bouret, S. G., Gorski, J. N., Paatterson, C. M., Chen, S., Levin, B. E., & Smarly, R. B. (2012). Ripping off Gaba realese in hipotalamic circuits cases obesity. *Cell Metabolism*, *16* (5), 557-8.
- Brandão, M. L., Borelli, K. G., Nobre, M. L., Santos, J. M., Albechet, Souza, L., Oliveira, A. R., & Martinez, R. C. (2005). Gabaergic regulation of the neural organization of fear in the midbrain tectum. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, *29* (8), 1299-311.
- Brandão, M.L., Zanovelli,J.M., Ruiz-Martinez, R. C., Olivera,L..C., Landeira-Fernanez,J. (2008). Different patterns of freezing behavior in the pariaqueductual gray of rats; association with different types of anxiety. *Behavioral Brain Research*,*17*; 188 (1): 1-13.
- Bruchas, M. R., & Chavkin, C. (2010). Kinase cascades and ligan-directed signaling at the kappa opioid receptor. *Psychopharmacology*, *210* (2), 137-47.
- Cano-Vindel, A., & Aguiregabiria, B. (1989). Fraccionamiento de respuesta emocional y control voluntario: Un estudio sobre estilo represivo de afrontamiento. Paper presented at the Conferencia Internacional. "A Psicologia e os Psicólogos Hoje" Lisboa, Portugal.
- Cano- Vindel, A. (1997). Modelos explicativos de la emoción. En A. Cano-Vindel, *Psicología General. Motivación y Emoción* (1 ed., págs. 127-161). Madrid: Centro de Estudios Ramón Areces.
- Carvalho ,M .C., Moreira,C.M., Zanoveli, J. M., & Brandão, M. L. (2012). Central, but not basolateral, amygdala involvement in the anxiolytic-like effects of midazolam in rats in the elevated plus maze. *Journal of Psychopharmacology*, *26* (4), 543-54.
- Carrol, F., I. & Carlezon,W., A. (2013). Development medical of Kappa opioid receptor antagonist. *Journal Medical Chemistry*, *56*, (6), 2170-2195.

- Chattipakon, S. C., & Mc Mahom, L., L. (2002). Pharmacological characterization of glycine-gated chloride currents recorded in rat hippocampal slices. *Journal of Neurophysiology*, 87 (3), 20.
- Chen, J. J., Vasko, M. R., Staeva, P. T., Baez, M., Zgombick, J. M., & Nelson, D. L. (1998). Multiple subtypes of serotonin receptors are expressed in rat sensory neurons in culture. *British Journal of Pharmacology*, 287 (3), 27-1119.
- Ciocchis, S., Herry, C., Grenier, F., & Wolft, S. B. (2010). Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature*, 468 (7321), 82-277.
- Cullinan, W. E., & Wolfe, T. J. (2000). Chronic stress regulates levels of mRNA transcripts encoding beta subunits of the GABA(A) receptor in the rat stress axis. *Brian Research*, (887), 118-24.
- de Oliveira, A. R., Reimer, A. E., de Macedo, C. E., & Brandão, M. L. (2011). Conditioned fear is modulated by D2 receptor pathway connecting the ventral tegmental area and basolateral amygdala. *Neurobiology Learning and Memory*, 23 (5), 379-89.
- de Oliveira, A. R., Reimer, A. E., Reis, F. M., & Brandão, M. L. (2013). Conditioned fear response is modulated by a combined action of the Hypothalamic-Pituitary-adrenal axis and dopamine activity in the basolateral amígdala. *Europe Neuropsychopharmacology*, 95 (1), 35-45.
- de Souza-Caetano, K., A. de Olivera, A. R., Brandao, M. L. (2013). Dopamine D2 receptors modulate the expression of contextual conditioned fear: role of the ventral tegmental area and basolateral amygdale. *Behavioral of Pharmacology*, 24 (4): 264-74
- Eysenck, H. J. (1967). The biological basis of personality. *Hove. LEA*.
- Feigenspan, B. Bormann. (1998). Gaba gated C l channels in the rat retina. *Retin Eyesearch Re*, 17 (1), 99-126.
- Filaferro, M., Ruggieri, V., Novi, C., Calò, G., Micioni Di Bonaventura, M. V., & Sandrini, M. ( 2014). Functional antagonism between noiceptin/orphanin FQ and corticotrpin-releasing factor in rat anxiety-

- related behaviors: involvement of the serotonergic system. *Neuropeptides*, 48 (4), 97-189.
- Fox, M. E., Studebaker, R. I., Swofford, N. J., & Wightman, R. M. (2015). Stress and drug dependence differentially modulate norepinephrine signaling in animals with varied HPA axis function. *Neuropsychopharmacology*, 40 (7): 1752-61.
- Fuss, J., Vogt, M., Weber, K., Burke, T., & Gass, P. (2013). Hippocampal Serotonin-1. *Synapse*, 67 (10), 648-55.
- González, M. I., Cruz del Angel, Y., & Brooks Kayal, A. (2013). Down regulation of gephyrin and Gaba A receptor subunits during epileptogenesis in the CA1 region of hippocampus. *Epilepsia*, 54 (4), 616-24.
- Gray, J. A., & McNaughton, N. (1996). The neuropsychology of anxiety. *Nebraska Symposium Motivation*, 43, 61-134.
- Hansen, S., Ferreira, A., & Selart, M. E. (1985). Behavioral similarities between mother rats and benzodiazepine treated. *Psychopharmacology*, 86, 344-347.
- Haubensak, W., Kunuar, P., Hayiang, C., & Ciochi, S. (2010). Gaba containing neurons located in the lateral subdivision of the central amygdala, with expression Kinase C. *Nature*, 11 (468), 277-82.
- Hertz, L., & Kala, G. (2007). Energy metabolism in brain cells: effects of elevated ammonia concentrations. *Metabolism Brain Disease*, 22 (3-4), 199-218.
- Howells, F. M., Hattingh, C. J., Syal, S., Breet, E., Stein, D. J., & Lochner, C. (2014). H-magnetic resonance spectroscopy in social anxiety disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological of Psychiatry*, 58, 58-97.
- Huai Xing, W., & Wen Jun, G. (2010). Development of calcium-permeable AMPA receptors and their correlation with NMDA receptors in fast-spiking interneurons of rat prefrontal cortex. *Journal of Physiology*, 588 (15), 2823-2838.

- Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente M. (2002). *Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente Muñiz*. Obtenido de <http://www.inprf-ed.gob.mx>.
- Iremonger, K. J., & Bains, J. S. (2009). Retrograde opioid signaling regulated glutamateric transmission in the hypothalamus. *Journal of Neuroscience*, 29 (22), 7349-58.
- Irene, E. (1989). National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program. *General Effectiveness of Treatments*, 46 (11), 971-982.
- Joels, M., Karst, H., Krugers, H. J., & Lucas Sen, P. J. (2007). Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Front Neuroendocrinology*, (28), 72-96.
- John, C. S., Sypek, E. I., Carlezon, W. A., Cohen, B. M., Öngür, D., & Bechtholt, A. J. (2015). Blockade of the GLT-1 transporter in the central nucleus of the amygdala induces both anxiety and depressive-like symptoms. *Neuropsychopharmacology*, 40 (7), 1700-8.
- Jorgensen, H. (2007). Studies on neuroendocrine role of serotonin. *Danish Medical Bulletin*, 15 (3), 242-9.
- Jorgensen, H., Knigge, U., Kjaer, A., Moller, M., & Werber, J. (2002). Serotonergic stimulation of corticotropin-releasing hormone and pro-opiomelanocortin gene expression. *Journal of Neuroendocrinology*, 14 (10): 788-95
- Jorgensen, H., Kjaer, A., Knigge, U., Moller, & Werberg, J. (2003). Serotonin stimulates hypothalamic mRNA expression and local release of neurohypophysial peptides. *Journal of Neurology*, 15 (6), 564-71.
- Jorgensen, H., Riss, M., Knigge, U., & Warber, J. (2003). Serotonin receptors involved in vasopressin and oxytocin secretion. *Journal of Neuroendocrinology*, 54 (4), 266-88.
- Knoll, A. T., Melon, E., Thomas, J. B., Carroll, F., & Carlezon, W. A. (2007). Anxiolytic-like effects of kappa-opioid receptor antagonist in models of unlearned fear in rats. *Journal of Pharmacology*, 323 (3), 838-45.

- LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature Reviews Neuroscience*, (7), 54-64.
- Lara, A. C. (2005). Los trastornos de ansiedad. *Revista Digital Universitaria, DGSCA-UNAM. 10 de Nov 6* (1). ISSN:1067-1079.
- Lazarus, R. S. (1993). From psychological stress to the emotions: 1 history of changing out looks. *Annual Review of Psychology*, 441, 12-21.
- Liberzon, I., Taylor, S. F., Amdur, R., Jung, T. D., Chabeslain, K. R., & Minoshima, S. e. (1999). Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. U. S. *Biological Psychiatry*, 817-26.
- Lindauer, R. J., Olf, M., van Meijel, E. P., Carlier IV, & Gersons, B. P. (2004). Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, (59), 171-7.
- López Bayghen, E., & Ortega, A. (2010). Células gliales y actividad sináptica control traduccional del acople metabólico. *Revisión en Neurociencia*, 50 (10), 607-615. CINVESTAV-IPN. México, D. F.
- Lowry, C., Jonhnson, P. L., Hay Schmindt, A., Mikkensen, J., & Shekhar, A. (2005). Modulation of anxiety circuits by serotonergic systems. *Stress*, 8 (4), 233-46.
- Lu, Y., & Ye, J. H. (2011). Glycine-activated chloride currents of neurons freshly isolated from the prefrontal cortex of young rats. *Brain Research*, 1; 1393, 17-22.
- Math, S., & Janardhan, R. (2007). Las características del tratamiento Farmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo. *SNN International Journal of Clinical Practice*, 61 (7), 1180-1197.
- Miguel-Tobal, J. J., & Cano-Vindel, A. (1988). *Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad (I. S. R. A.)* (2 ed.). Madrid: TEA Ediciones.
- Miraucourt, L. S., Silva, J. S., Burgos, K., Li, J., Abe, H., Ruthazer, E. S., PloS. (2012). Gaba expression and regulation by sensory experience in the developing visual system. *PloS One*, 7 (1), 29086.

- Mnie Filali, O., El Masarin, M., Scama, H., Zimmer, L., Sanchez, C., & Haddjrri, N. (2007). Escitalopram: a selective inhibitor and allosteric modulator of serotonin transporter. *L'Encephale*, 1, 33 (6), 965-72.
- Morris, H. V., Dawson, G. R., Reynolds, D. S., Ataek, J. R., & Stephens, D. N. (2006) Both alpha 2 and alpha 3, Gaba A receptor subtypes mediate the anxiolytic proprieties of benzodiazepine site ligands in the conditioned emotional response paradigm. *Europe Journal of Neuroscience*, 23 (9), 2495-504.
- Nair, S. G., Navarre, B. M., Cifani, C., Pickens, C. L., Bossert, J. M., & Shaham, Y. (2011). Role of dorsal medial prefrontal cortex dopamine, D1 family receptors in relapse to high-fat food seeking induce by the anxiogenic drug yohimbine. *Neuropsychopharmacology*, 36 (2), 497-510.
- Nuss, P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatry Disease Treatment* 11, 165-175.
- Pelissolo, A. (2008). Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: review. *L'Encephale*, 34 (4), 400-8.
- Pérez de la Mora, M. P. (2010). Role of Dopamine receptor-mechanims in the amygdaloid modulation of fear and anxiety: Structural and Functional Analysis. *Progress in Neurobiology*, 90 (12), 128-216.
- Perreault, M. L., Fan, T., Alijaniam, M., O'Dowd, F., & George, S. R. (2012). Dopamine D1-D2 receptor heteromer in dual phenotype GABA/glutamate-coexpressing striatal medium spiny neurons: regulation of BNF, GAD67 and VGLUT1/2. *PloS one*, 7 (3), e33348.
- Piñeyro, G., & Blier, P. (1999). Autoregulation of serotonin neurons: role in a antidepressant drug action. *Pharmacology*, 52 (3), 533-91.
- Piret, B., de Paul, A., & Vergnes, M. (1991). Opposite effects of agonist and inverse agonist ligands of bezodiazepine receptor on Self-Defensive and submissive postures the rat. *Psychopharmacology*, 103, 56-61.
- Pitman, R. K., Shin, L. M., & Raush, S. L. (2001). Investigating the pathogenesis of posttraumatic stress disorder with neuroimaging. *Journal Clinic of Psychiatry*, 62(17), 47-54.

- Pobbe, R. L., Zangrossi, H., Blanchard, D. C., & Blanchard, R.J. (2011). Involvement of dorsal raphe nucleus and dorsal periaqueductal gray 5-HT receptors in the modulation of mouse defensive behaviors. *Europe Neuropsychopharmacology* 21(4), 306-315.
- Ralevski, E., Oliver Figueroa, L. A., & Petraski. (2014). PTSD and comorbid and a review of pharmacological and alternative treatment option. *Substance Abuse and Reahabilitation*, 5, 25-36.
- Randall-Thompson, J., Pescatore, K. A., Untenwald, E., M. (2010). A roll for delta opioid receptors in the central nucleus the amygdala in anxiety-like behaviors. *Psycopharmacology*, 212 (4): 585-595.
- Reis G., M. L., & Duarte, D. G. (2006). Baclofen, and agonist et peripheral Gaba B receptors, induce antinocipepton via activation of Tea-Sensitive channels. *British Journal of Pharmacology*, 146 (6), 733-739.
- Rodgers, R., & Johnson, J. (1995). Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus. *Maze Test Ofanxiety. Pharmacology Biochemistry and Behavioral*, 52 (2). 297-303.
- Rodriguez Carranza, R. (2007). Sertralina, antidepresivo. En R. Rodriguez Carranza, *Propiedades Farmacológicas* (1 ed., págs. 729-730). México, D. F.: McGraw Hill Interamericana.
- Rodríguez Carranza, R. (2009). Fármacos útiles en el tratamiento de los Trastornos-De Ansiedad. En R. Rodríguez Carranza, *Guía de Farmacología y Terapéutica* (1 ed., págs. 67-71). México, D. F.: McGraw Hill Interamericana.
- Rodriguez Fernandez, J., M., García Acero, M. & Franco, P. (2013). Neurobiología del estrés agudo y crónico:su efecto en el eje hipotálamico-hipofisis-adrenal y la memoria. *Universitas Médica*. ISSN 0041-9095. Bogota (Colombia) 54 (4): 472-494.
- Romo Parra, H., Blaesse, P., Sosulina, L., & Pape, H. C. ( 2015). Neurosteroids increase tonic GABAergic inhibition in the lateral section of the central amygdala in mice. *Journal of Neurophysiology*, 1, 113 (9): 3421-31.

- Sample, W.E., Goyer , P., F., McCormick ,R ., Donova ,B., Muzic ,R . F., Jr., Rugler, L.,et al. (2000). Higher brai blood flow at amygdala and lower frontal cortex blood flow in PTSD patiens with comorbid cocaine and alcohol abuse compared with normals. *Psychiatry*: 63; 65-94.
- Sarter, S., Nutt, D. J., & Lester, R. G. (1995). *Benzodiazepine receptor inverse agonist*. *Psychopharmacology*, 94, 491-495.
- Schiller, Y. (2004). Activation of calcium activated caution current during epileptiform discharge its posible relo in sustaining seizure. Like events in neocortical slices. *Journal of Neurophysiology*, 92 (2), 862-872.
- Schousboe, A., Scafidi, S., Bak, L. K., Waagepetersen, H. S., & McKenna, M. C. (2014). Glutamate metabolism in the brain focusing on astrocytes. *Advances Neurobiology*, 11, 13-30.
- Silva, L. B., & Nobre, M. J. (2014). Impaired fear inhibitory properties of GABA A and u opioid receptors of the dorsal periaqueductal grey in alcohol-withdrawn rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 74 (1), 54-66.
- Smith, K. S., Engin, E., Meloni, E. G., & Rudolph, U. (2012). Benzodiazepine induced anxiolysis and reduction of conditioned fear are mediated by distinct Gaba A receptor subtypes in mice. *Neuropharmacology*, 63 (2), 250-8.
- Song, Zhang, Y., & Dong, Y. (2013). Acute and Subacute II–IB administrations differentially modulate neuroimmune and neurotrophic systems: Possible implications for neuroprotection and neurodegeneration. *Journal of Neuroinflammation*, 10 (1), 59.
- Spielberger, C. D. (1996). Theory and research on anxiety. En C. D. Spielberger. En C. D. Spielberger, *Anxiety and Behavior* (1 ed., págs. 3-20). New York: Academic press.
- The National Institue of Mental Health. ( 2014). *The National Institue of Mental Health*. Obtenido de <http://www.nimh.nih.gov/index.shtml>

- Vila, J. (2007). Defense cascade dynamics of the fear reaction. Symposium. *47th Annual Meeting of Society for Psychophysiology Research*. Savannah, Georgia, U. S. A.
- Vilchis, A. (2010). Urgencias médicas en hospital general no gubernamental. *Revista de Medicina Interna de Mex.*, 26 (1).
- Wlodarczyk,A., Sylantyeu,S., Herd,M.,B., Kersanté,F., Lambert, J. I. (2013). Gaba-Independendent Gaba A receptor opening maintain tonic currents. *Journal Neuroscience*, 27; 33, (9). 3905-1
- Zádor, F., Lénárt, N., Csibrány, B., Sántha, M.,Tuka, B., Páldy, E. (2014). Low dosage of rimonabant leads to anxiolytic-like behavior via inhibiting expression levels and G-protein activity of kappa opioid receptors in a cannabinoid receptor independet manner. *Neuropharmacology*, 16 (89C), 298-307.
- Zangrossi, H., & Graeff, F. G. ( 2014). Serotonin in anxiety and panic: contributions of the elevated T-maze. *Neuroscience Biobehavioral*, 46 (3), 397-406.
- Zheng, L. T., Hwangs, J., Lee, M., & Suk, K. (2008). The antipsychotic spiperone attenuates inflammatory response in culture microglia via reduction of proinflammatory cytokine expression and nitric oxide production. *Journal of Neurochemistry*, 105 (5), 1225-35.