



Revista Electrónica de Psicología Iztacala



Universidad Nacional Autónoma de México

Vol. 20 No. 1

Marzo de 2017

GENERALIDADES DE LA NEUROBIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD

Benita Cedillo Ildelfonso¹

Facultad de Estudios Superiores Iztacala
Universidad Nacional Autónoma de México

RESUMEN

La neurobiología plantea que existe una anatomía de las emociones, con regiones del cerebro que tienen una función crucial en su experimentación, así como sustancias que modulan normalmente las respuestas emocionales, afectivas y cognoscitivas en el cerebro como son los neurotransmisores que se relacionan con la respuesta de ansiedad. Las estructuras como El hipotálamo medial, la amígdala y la sustancia gris periacueductal (dPAG) constituyen el principal substrato neural para la integración de los estados aversivos en el cerebro. Procesos preparatorios exitosos de orientación-peligro y preparación al escape parecen estar ligados a la ansiedad. Por lo cual, es importante conocer el papel neurobiológico en la respuesta de esta emoción. El objetivo de este escrito es dar las generalidades de la neurobiología de la ansiedad para una mejor comprensión de esta emoción, a partir de la literatura revisada.

Palabras clave: ansiedad, neurobiología, anatomía, neurotransmisor.

THE NEUROBIOLOGY OF ANXIETY GENERALITIES

ABSTRACT

Neurobiology states the existence of an anatomy of emotions, with regions of the brain that have a crucial function on its experimentation, as well as substances that regulate normal emotional, affective and cognitive responses in the brain as neurotransmitters that relate to the anxiety response. Structures as the medial hypothalamus, the amygdala, periaqueductal grey substance (dPAG) constitute the main

¹ Profesora de la Carrera de Psicología. Correo Electrónico: cedillo_b@yahoo.com.mx

neural substratum for the integration of the aversive states in the brain. Successful danger-orientation preparatory processes and escape preparation seem to be bound to anxiety. For that reason it is important to know the neurological role in the response of that emotion. The objective of this paper is to give the generalities of anxiety's neurobiology for a better understanding of this emotion, starting from the revise literature.

Key words: anxiety, neurobiology, anatomy, neurotransmitter.

Ansiedad

La palabra ansiedad puede referirse a una variedad de fenómenos relacionados: a una clase de desórdenes psiquiátricos, a patrones particulares de conducta en modelos animales, y como una característica de afecto negativa. Otra perspectiva en ansiedad, especifica un estado emocional orientada a futuro experimentada por todos los humanos en diferentes grados. Por otro lado, en el DSM-IV (Manual de Clasificación de Trastornos Psicopatológicos), el trastorno de ansiedad se denomina trastorno de angustia resaltando, entre otras características, la presencia de crisis de angustia recidivantes e inesperadas (American Psychiatric Association, 1994); esto es el desorden de pánico.

Si bien la ansiedad se confunde por su cercanía al miedo, se diferencia de éste en que, mientras el miedo es una perturbación cuya presencia se manifiesta ante estímulos presentes, la ansiedad se relaciona con la anticipación de peligros futuros, indefinibles e imprevisibles (Marks, 1986). Tanto la ansiedad como el miedo tienen manifestaciones parecidas, en ambos casos se muestran pensamientos de peligro, sensaciones de aprensión, reacciones fisiológicas y respuestas motoras; por eso, tienden a confundirse un término u otro (Cambell, 1986; Thyer, 1987). Una de las características más sobresalientes de la ansiedad es que es anticipatoria, es decir, posee la capacidad de prever o señalar el peligro o amenaza para el propio individuo, dándole un valor funcional importante (Sandín y Chorot, 1995); además, tiene una función activadora y facilitadora de la capacidad de respuesta del individuo. Sin embargo, si la ansiedad supera los parámetros normales en cuanto de intensidad, frecuencia o duración, o bien se relaciona con estímulos no amenazantes para el organismo, provoca

manifestaciones patológicas en el individuo, tanto a nivel emocional como funcional (Vila, 1984).

Definición de Ansiedad Conductual

Por otro lado, en las teorías del aprendizaje, la ansiedad se relaciona con un conjunto de estímulos condicionados o incondicionados que elicitán a la misma en forma de respuesta emocional; dándole una función de estímulo discriminativo, considerando que la ansiedad conductual está mantenida a partir de una relación funcional con un refuerzo obtenido en el pasado.

Así en términos conductuales, la ansiedad tiene por lo menos dos características que la definen. Primero, es un estado emocional provocado por un estímulo perturbador, este estímulo que es el causante principal no precede ni acompaña al estado, sino que se anticipa al mismo. En la segunda característica se plantea el caso de cómo un estímulo que todavía no ocurre puede actuar como causa. Por ejemplo en el condicionamiento, cuando se aplica el estímulo choque eléctrico (E1) a un sujeto, este emite una respuesta de escape y si posteriormente se aparea con un estímulo neutro como un ruido (E2), después de varias asociaciones, el E2 induce en el sujeto una respuesta de escape por lo que el E2 (ruido), y no la ocurrencia futura del E1 (choque), es lo que produce la reacción. El aprendizaje adquirido es que el ruido provoca la respuesta de ansiedad por las presentaciones con el choque eléctrico (Estes y Skinner, 1941).

Ahora bien, la respuesta al estímulo estresor es un componente esencial de procesos adaptativos que son críticos para la sobrevivencia del organismo (Hajós-Korcsok et al., 2003), y se cree que las formas de adaptaciones al estrés podrían ser causa de trastornos afectivos tales como la ansiedad.

La ansiedad se manifiesta como respuestas fisiológicas, conductuales y cognitivas (Cano Vindel, 1989), la primera se muestra como tensión muscular, palpitaciones, taquicardia, elevada tasa de respiración, mareos, náuseas, sequedad de boca, sudor, temblores, enrojecimiento en la cara, calor, dificultad para dormir, dolores de cabeza, cuello o espalda, fatiga, diarrea. El cognitivo, se

refiere a las expectativas negativas y preocupaciones sobre uno mismo, las situaciones y las consecuencias potenciales (Morris, Davis y Hurtchings, 1981) esto es, alteración de los pensamientos y las imágenes mentales que vienen a nuestra cabeza cuando estamos ante una situación atemorizante. El componente conductual se refiere a aspectos como expresiones faciales, patrones de comunicación e inquietud (Gould, Greeleaf y Krane, 2002), observándose en el deterioro de respuestas de ejecución de evitación y escape, en el habla, en tareas de vigilancia, motivación, ya que implica una interacción de esta disposición emocional con otros procesos psicológicos como la vigilia, la atención, la percepción, el razonamiento y la memoria. Niveles altos de ansiedad dificulta la atención, concentración (Fernández-Castillo y Gutiérrez, 2009).

La alteración en estos tres niveles de respuestas, afecta negativamente la eficiencia para resolver problemas (MacIntyre y Gardner, 1989) y en el rendimiento académico (Olivares, Caballos, García, Rosa y López, 2003).

Definición Clínica

A nivel clínico, la ansiedad es “una enfermedad” que se acompaña de trastornos psiconeuróticos. Se plantea que la presencia de la ansiedad se debe a la sobreactividad de los sistemas adrenérgicos o de los sistemas serotoninérgicos en el SNC o a una leve atenuación del sistema GABAérgico, la ansiedad es consecuencia de alteraciones en el funcionamiento del receptor GABA_A y que estas pueden ser el resultado de los cambios en la concentración del GABA o del número de receptores, así como cambios en la sensibilidad del receptor, ya que como se mencionó los receptores GABA_A tienen un sitio de reconocimiento a las benzodiazepinas, (Clement y Chapoutier, 1998; Nutt y Malizia, 2001).

La evidencia de que los desórdenes de ansiedad pueden ser causados por anomalías en los receptores de las benzodiazepinas se basa en una serie de estudios usando flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas (Nutt y Malizia

(2001). Cuando se administraron 2 mg de flumazenil intravenosamente a pacientes con desorden de pánico, suficiente para ocupar más de la mitad de los receptores en el cerebro, esto provocó pánico en los pacientes experimentales, pero no afectó a los sujetos control. Esto ha sido replicado en estudios (Strohle, Kellner y Holsboer, 1999; Woods, Katz y Winger, 1992), donde también se demostró que el desorden de pánico no se debe a las acciones de un agonista inverso, como en este caso donde el antagonista podría reducir la ansiedad, el efecto ansiogénico del flumazenil puede reflejar el desplazamiento de un agonista endógeno, pero esto sólo se puede presentar en pacientes experimentales (los controles no experimentan un incremento en la ansiedad). Otra hipótesis, es que el receptor de la benzodiazepina se mueve en dirección al agonista inverso, haciendo al flumazenil un débil agonista inverso, generando así ansiedad.

NEUROBIOLOGIA DE LA ANSIEDAD

La neurobiología plantea que existe una anatomía de las emociones, que hay regiones del cerebro que tienen una función crucial en su experimentación. Se plantea, además, que todo proceso cognitivo y emocional comprende todo el cerebro. La localización de las emociones estaría en el sistema límbico, una región que comprende varias estructuras profundas del cerebro como el cíngulo, la amígdala, el hipotálamo, el hipocampo, y otras, estructuras todas ellas con conexiones con el tallo cerebral -médula oblongata, del cual sale el nervio Vago, nervio que inerva casi todos los órganos del tórax y del abdomen, entre ellos el corazón y el intestino (Gómez, 2007).

Por lo que este sistema neuronal, que se establece tempranamente en la filogenia, es el responsable de preservar la vida a través de reacciones de lucha o de huida, de la alimentación y la actividad sexual, que a la vez están vinculadas con emociones como cólera, miedo, ansiedad y amor.

Para una mejor comprensión sobre las bases neurobiológicas de la ansiedad se describen las estructuras anatómicas y mecanismos químicos involucrados en la ansiedad.

ESTRUCTURAS NEUROANATOMICAS DE LA ANSIEDAD

En cuanto a las estructuras que median las emociones como la ansiedad, se encuentra la amígdala que se piensa que es una estructura importante para la ansiedad. Las lesiones en la amígdala del hombre producen un efecto calmante, y la estimulación eléctrica de la amígdala en pacientes bajo los efectos de anestesia local provoca sentimientos de miedo y confusión (Sanders y Shekhar, 1995).

1. LA AMIGDALA

Se localiza en el lóbulo temporal, coordina y regula las reacciones de alarma, del miedo y la ansiedad. Envía proyecciones a estructuras cortico-subcorticales como la corteza prefrontal y sensorial, hipocampo, corteza olfatoria, estriatum, núcleo acumbens (implicado en el condicionamiento de recompensa), núcleos de la estría terminalis (vía importante del factor liberador de corticotropina asociado al condicionamiento), hipotálamo, tálamo; y además, a estructuras del tallo como los núcleos dorsales del vago (importante para el control regulatorio cardiovascular), los núcleos parabranciales (regulación de la respiración), el locus cerúleos, núcleos dopaminérgicos A8, A9 y A10 localizados en el área tegmental ventral (importante para el condicionamiento de recompensa). Por lo que las proyecciones se dirigen a los sistemas neurohumorales, autonómicos y musculo esqueléticos asociados con los mecanismos de respuesta a la ansiedad y el miedo. La amígdala funciona también como un centro regulador, donde se evalúa la información exteroceptiva e interoceptiva, dando lugar a respuestas viscerales y conductuales de alarma (Goddard y Charney, 1997). Su función estaría mediada por receptores noradrenérgicos, benzodiacepínicos y 5HT-1A.

Además de la amígdala, el sustrato neuronal de la ansiedad lo constituyen el sistema septo-hipocampal, la sustancia gris periacueductal, los núcleo rufé y el colículo inferior (Graeff, Viana y Mora, 1997); apoyando lo anterior se ha encontrado que la estimulación del colículo inferior provoca reacciones de defensa (alerta), respuesta de congelamiento y respuestas de escape (Lamprea et al., 2002).

2. LOCUS CERULEUS

Se localiza en el puente cerca del cuarto ventrículo, es el principal núcleo que contiene norepinefrina en el cerebro y su acción se regula por receptores GABA-benzodiacepínicos y serotoninérgicos con efecto inhibitorio y por el péptido intestinal vasoactivo (VIP), factor liberador de corticotropina, la sustancia P y acetilcolina, con efecto activador. Recibe información de los sistemas que monitorean el ambiente interno y externo. La información interoceptiva es canalizada a través de varios núcleos del tallo cerebral, como el núcleo paragigantocelularis y el núcleo prepositus hipoglosos. La información exteroceptiva ingresa por la corteza insular, orbital (proyecciones glutamatérgicas).

El locus cerúleo envía eferencias a la amígdala, hipocampo, hipotálamo, corteza y médula espinal, todos implicados en el comportamiento del miedo y la ansiedad (Goddard, y Charney, 1997).

Por lo que es un centro importante de respuesta, ante cambios del medio interno y externo. Esta estructura se activa al presentarse una reducción de la presión sanguínea y del volumen sanguíneo, se presentan cambios de la termorregulación, hipoglicemia, distensión de vejiga, estómago y colon, y por amenaza al organismo, lo que lo convierte en un centro de alerta para la supervivencia de los individuos.

3. TÁLAMO

Esta estructura, está localizada en el centro del diencefalo y funciona como una estación de relevo que canaliza los estímulos ambientales a toda la corteza. En situaciones de peligro retransmite las señales sensoriales hacia la amígdala y cuando se lesiona no se presenta reacción de miedo esperada ante un estímulo acústico.

4. HIPOTÁLAMO

Es un complejo de núcleos y el segundo componente del diencefalo, localizado rostralmente desde la región óptica hasta los cuerpos mamilares. Está involucrado en la activación simpática (hipotálamo lateral), en la liberación neuroendocrina y neuropéptica (los núcleos paraventriculares y supraópticos liberan al factor liberador de corticotropina, vasopresina y oxitocina) inducida por el estrés.

5. SUBSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL

Se le relaciona a la respuesta al miedo. Un peligro inminente (el ataque de un animal) es transmitida desde la amígdala, desarrollando un comportamiento defensivo a través de la sustancia gris periacueductal lateral; mientras que un peligro menor (el animal rondando) provoca un comportamiento de "congelamiento" por la vía de la sustancia gris periacueductal ventrolateral (Goddard y Charney, 1997).

6. HIPOCAMPO

El sistema hipocampal tiene conexiones con estructuras límbicas y áreas sensoriales corticales. Tiene alta densidad de receptores 5HT-1A y se cree que juega un papel importante en la ansiedad tomando en cuenta que los agonistas de estos receptores como la buspirona logran controlarla.

7. CORTEZA ORBITOFRONTAL

Esta estructura con la recepción de información sensorial y con sus ricas interacciones recíprocas con las estructuras límbicas juega un papel importante en la interpretación de los eventos emocionalmente significativos, seleccionando y planeando el comportamiento de respuesta ante una amenaza, así como también monitoreando la efectividad de esas respuestas. La presencia de altas concentraciones de receptores 5HT-2 en esta región plantea la posibilidad de su involucramiento en la interpretación del material emocional.

Gómez (2007), hace referencia a las investigaciones en neurobiología con animales, y la respuesta al tratamiento propuesto a los pacientes que manifiestan sufrir de ansiedad, en estas investigaciones señala a tres neurotransmisores implicados en los estados de ansiedad: la noradrenalina (NA), la serotonina (5HT) y el ácido Gamma-amino butírico (GABA):

1. La noradrenalina: sustancia que actúa como neurotransmisor (agente que transmite impulsos nerviosos entre las células del cerebro o neuronas) y estimula una parte del sistema nervioso llamado sistema nervioso simpático, encargada de regular ciertas actividades involuntarias, tales como el ritmo del corazón, la presión arterial y sudoración, entre otros. Los cuerpos neuronales del sistema NA, noradrenérgico, se localizan principalmente en el locus coeruleus del puente límbico y médula espinal. La estimulación del locus coeruleus en animales provoca una respuesta de miedo y su ablación inhibe o bloquea completamente esta respuesta. En la fobia social se encuentra una hipersensibilidad de los receptores beta-adrenérgicos. Los síntomas de ansiedad que se presentan en este trastorno incluyen sudoración, enrojecimiento de la cara y temblor, que están mediados por la activación de receptores beta-adrenérgicos periféricos. El uso de beta-bloqueadores ayudan al control de estos síntomas (Shiloh, Nutt, Weizman, 1999).

2. La serotonina: Las investigaciones reportan la participación de la serotonina en el origen de los trastornos de ansiedad, específicamente en los trastornos por pánico, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo y la más clara evidencia

es la efectividad terapéutica de los inhibidores de la recaptura de serotonina en estos trastornos.

Sin embargo, no es del todo claro el papel de la serotonina en la ansiedad, ya que hasta el momento es difícil especificar si el problema es un déficit o un exceso de este neurotransmisor o se trata de una alteración en la sensibilidad de los múltiples receptores serotoninérgicos pre y posinápticos (5HT 1A, 2A, 2C, 1D vinculados con la ansiedad), que al estar ubicados en distintas regiones del cerebro daría lugar a una variedad de alteraciones (Reyes-Ticas, 2010).

El interés por la relación de la serotonina con los trastornos de ansiedad ha sido motivado por la constatación que los antidepresivos serotoninérgicos tienen efectos terapéuticos en algunos trastornos de ansiedad. Los cuerpos celulares de la mayoría de las neuronas serotoninérgicas están localizados en los núcleos del rafe en el tallo y se proyectan hacia la corteza, sistema límbico y el hipotálamo. Cabe aclarar que el interés por la relación entre serotonina y ansiedad aparece al evidenciarse efectos terapéuticos producidos por el uso de los antidepresivos serotoninérgicos; de forma colateral se encuentra que dichos antidepresivos tienen, además, un efecto benéfico sobre la ansiedad (angustia) (Gómez (2007).

Graeff y cols. (citados en Reyes-Ticas, 2010). Han propuesto que existen al menos dos distintas vías involucradas en la ansiedad, que tienen efectos opuestos. Una, es la vía ascendente que va de los núcleos dorsales del rafe a la amígdala y la corteza prefrontal que provoca el miedo condicionado y la otras que va de los núcleos dorsales del rafe a la sustancia periacueductal que inhibe el miedo no condicionado. En la primera, una hiperactividad serotoninérgica sería responsable de la fobia social y un déficit en la segunda, del trastorno por pánico. En la primera la serotonina es ansiogénica y en la segunda ansiolítica. El efecto final de los inhibidores de la recaptura de serotonina dependería entonces de la relativa importancia de cada vía en la etiología de los trastornos de ansiedad (Shiloh, Nutt, Weizman, 1999).

1. GABA: El ácido Gamma- aminobutírico (GABA) es cuantitativamente el transmisor inhibitorio en el SNC más importante. Las neuronas que contienen GABA están distribuidas en el SNC, el GABA controla el estado de excitabilidad en todas las áreas del cerebro, y el nivel de actividad neuronal es regulado por el balance entre el suministro excitatorio (comúnmente glutamatérgico) y la actividad inhibitoria GABAérgica. en el tratamiento de los trastornos de ansiedad se apoya en la eficacia de los benzodicepinas. Dichos benzodicepinas potencian la actividad de dicho neurotransmisor en el receptor GABA-A (Cedillo, 2008). Por otro lado, la leve atenuación del sistema GABAérgico resulta en excitación, ansiedad, agitación insomnio y reactividad exagerada (Nutt y Malizia, 2001).

Hay dos tipos de receptores GABA, el A y el B. El GABA-A es un complejo receptor macromolecular postsináptico que incluye un canal de cloro y funcionalmente asociado a receptores benzodicepínicos. Abundan en el sistema límbico, cerebelo, striatum y corteza. Cuando el receptor GABA-A es activado se incrementa el flujo de cloro, disminuyendo la excitabilidad neuronal y finalmente provocando una acción inhibitoria. El receptor GABA-B es presináptico y al ser estimulado inhibe la liberación de GABA y algunos aminoácidos excitatorios (Reyes-Ticas, 2010).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Washington, D.C.: APA.
- Campbell, S. B. (1986). Developmental issues in childhood anxiety. In R. Gittelman, Anxiety disorders of childhood (pp. 24-57). New York: Guilford Press.
- Cano Vindel, A. (1989). Cognición, emoción y personalidad. Un estudio centrado en la ansiedad. Madrid: Universidad Complutense.
http://licom.org/index.php?option=com_content&view=article&id=34&Itemid=33

- Cedillo, I. B., (2008). Efecto del contexto en el desarrollo de tolerancia y tolerancia cruzada a los efectos ansiolíticos del diazepam y midazolam. Tesis de doctorado, FES Iztacala UNAM.
- Clement Y. y Chapoutier (1998) Biological basis anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 22: 623-633.
- Estes W. K. y Skinner B. F. (1941) Some quantitative properties of anxiety. *Journal of Experimental Psychology*. 29: 390-400.
- Fernández-Castillo A y Gutiérrez, R. M. (2009). Atención selectiva, ansiedad, sintomatología depresiva y rendimiento académico en adolescente. *Electronic Journal of Research in Educational Psychology*. 7 (1), 49-76
- Goddard A, y Charney D. (1997). Toward an integrated neurobiology of panic disorder. *J Clin Psychiatry*; 58: 4-11.
- Gómez B. G. (2007). Neurofisiología de la ansiedad, versus la angustia como afecto que se siente en el cuerpo, *Informes Psicológicos*, 9: 101 – 119.
- Gould D; G Reeleaf, C. y Krane, V. (2002): Arousal anxiety and sport behavior. En T. Horn (Ed.) *Advances In Sport Psychology*. (2ª Edition) (pp.207-241), Champaign Ill: Human Kinetics.
- Graeff G, F, Viana B. M. y Mora O. P., (1997) Dual role of 5-HT in defense and anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 21: 791-799.
- Hajós-Korcsok E., Robinson D. D., Yu J. H., Fitch C. S., Walker E. & Merchant K. M. (2003) Rapid habituation of hippocampus serotonin and norepinephrine release and anxiety-related behaviors, but not plasma corticosterone levels, to repeated foot shock stress in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 74: 609-616.
- Lamprea M. R., Cardenas F. P., Vianna D. M., Castillo V. M., Cruz-Morales S. E. & Brandão M. L. (2002) The distribution of fos immunoreactivity in rat following freezing and escape responses elicited by electrical stimulation of the inferior colliculus. *Brain Research*. 950: 186-194.
- MacIntyre, P. D., y Gardner, R. C. (1989). Anxiety and second-language learning: Toward a theoretical clarification. **Language Learning**, 39, 251-275.
- Marks, I. (1986). Tratamiento de neurosis. Barcelona: Martínez Roca.
- Morris, L.; Davis, D. y Hurchigs, C. (1981): Cognitive and emotional components of anxiety: Literary review and revised worry-emotional scale. *Journal of educational Psychology*, 73,541-55.

- Nutt D. J. y Malizia A. L. (2001) New insights into the role of the GABA_A benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 179: 390-396.
- Reyes-Ticas, J. A. (2010). Trastornos de ansiedad guía práctica para diagnóstico y tratamiento. Trastornos de ansiedad.
- Sanders S. K. y Shekhar A. (1995) Regulation of anxiety by GABA_A receptors in the rat amygdale. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 52: 701-706.
- Shiloh, R., Stryjer, R., Weizman, A., y Nutt, D. J. (2000). Atlas of psychiatric pharmacotherapy. CRC Press.
- Strohle A., Kellner M. y Holsboer (1999) Behavioral, neuroendocrine and cardiovascular response to flumazenil: no evidence for altered benzodiazepine sensitivity in panic disorder. *Biological Psychiatry*. 45: 321-326.
- Thyer, B. A. (1987). Treating anxiety disorders: A guide for human service professionals. London: Sage Publications.
- Vila, J. (1984). Técnicas de reducción de ansiedad. In J. Mayor y F. J. Labrador (Eds.), Manual de Modificación de conducta (pp. 229-264). Madrid: Alhambra.
- Woods J. H., Katz J. L. y Winger G. (1992) Benzodiazepines: use, abuse, and consequences. *Pharmacology Review*. 44: 151-347.