Rev Biomed 1998; 9:181-191.

Revisión

Algunos datos recientes sobre la Fisiopatología de los trastornos por ansiedad.

Juan F. Rodríguez-Landa[1], Carlos M. Contreras[2].

[1]Departamento de Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., [2]Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México.

RESUMEN.

Los trastornos por ansiedad afectan del 5 al 10% de la población general y tienden a incrementarse debido a los factores estresantes ambientales y a los problemas socioeconómicos actuales. Sin embargo, la fisiopatología subyacente es sólo parcialmente conocida. Los tratamientos farmacológicos utilizados en el control de la ansiedad son efectivos y del estudio de sus acciones es posible obtener indicadores relativos de las alteraciones que originan el proceso ansioso. En el presente trabajo hacemos una breve revisión de las evidencias experimentales y clínicas sobre la fisiopatología de los trastornos por ansiedad y se revisan algunas de las acciones neurofarmacológicas de los compuestos ansiolíticos con énfasis en sus acciones sobre receptores sinápticos de membrana.

Palabras Clave: Ansiedad, Ansiolíticos, Diazepam, Esteroides, GABA.
(Rev Biomed 1998; 9:181-191)

SUMMARY.

Anxiety disorders affect about 5 to 10 % of the general population, but is constantly increasing due to environmental stress factors and socioeconomic problems. However, the underlying physiopathologys is only partially known. The pharmacological treatments used in the control of anxiety are effective and from the study of their actions it is possible to speculate about the physiopathological process involved in anxiety. The present article reviews some experimental and clinical findings about the physiopathology of anxiety disorders, and the

Solicitud de sobretiros: Dr. Carlos M. Contreras. A.P. 320, Xalapa 91000, Veracruz, México.
Tel-Fax (28) 12-57-48
e-mail cmc@bugs.invest.uv.mx
Recibido el 16/Dic./1997. Aceptado para publicación el 30/Marzo/1998.
Este artículo esta disponible en http://www.uady.mx/~biomedic/rb98936.html

actions of current anxiolytic treatments, as well as their actions on some neuronal membrane receptors.
(Rev Biomed 1998; 9:181-191)

Key words: Anxiety, Anxiolytic, Diazepam, Steroids, GABA.

INTRODUCCIÓN.

En forma cotidiana experimentamos una serie de emociones como la ira, la alegría, la tristeza y la ansiedad. Esta última está presente en nuestras vivencias diarias y desempeña un papel importante en la adaptación y defensa ante situaciones de tensión o amenaza. Existe un nivel de ansiedad que se considera normal e incluso útil, se le denomina *umbral emocional* (1) y permite mejorar el rendimiento y la actividad. Sin embargo, cuando la ansiedad rebasa ciertos límites, aparece un deterioro de la actividad cotidiana. En este caso, a mayor ansiedad, habrá un menor rendimiento. Sea el caso de un expositor ubicado frente a un público abundante, la activación de su *umbral emocional* puede inducirle a un mejor desempeño. Por el contrario, si la activación es excesiva, la ansiedad actuará de manera contraproducente al interferir con las actividades en forma negativa, lo que constituye el punto de partida para los trastornos por ansiedad (2,3). Los procesos cerebrales subyacentes al proceso ansioso son parcialmente conocidos y la mayor parte de este conocimiento se ha obtenido mediante el estudio de las acciones de los tratamientos ansiolíticos, por lo tanto, el objetivo del presente reporte es revisar de manera somera el conocimiento de la fisiopatología de la ansiedad con base en las acciones de los compuestos que tienen acciones ansiolíticas en el humano y en animales de laboratorio.

TRASTORNOS POR ANSIEDAD.

Los trastornos por ansiedad son frecuentes y su presencia tiende a incrementarse debido a factores estresantes ambientales y a los problemas socioeconómicos actuales (4). Estos trastornos afectan entre el 5 y 10 % de la población general (5) y en algunos casos los tratamientos farmacológicos son ineficaces. La ansiedad puede afectar a cualquier persona, es más frecuente en las mujeres que en los hombres (3:1), se caracteriza por una variada sintomatología (cuadro 1). Llegan a producir incapacidad y a menudo se complican por el abuso de sustancias adictivas, incluso, de los ansiolíticos (6). Los tratamientos farmacológicos actuales son eficaces en el control de la ansiedad, sin embargo, con frecuencia ejercen efectos colaterales que impiden su uso prolongado (6,7), lo que aunado al desarrollo de la dependencia que suele aparecer aún con el uso de dosis terapéuticas, así como a los costos elevados, genera la necesidad de realizar investigaciones sobre el sustrato anatomofisiológico de estos trastornos y a buscar alternativas en el manejo terapéutico, ya que los trastornos por ansiedad al cabo del tiempo pueden desembocar en cuadros de depresión mayor (8,9), lo que conlleva el riesgo de suicidio.

Los trastornos por ansiedad, dependiendo de la intensidad y duración de su sintomatología (cuadro 2), se clasifican en trastorno por angustia con agorafobia o sin ella, agorafobia sin historia de trastorno por angustia, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo y trastorno de ansiedad generalizada.

TRASTORNOS POR ANSIEDAD Y SISTEMA LIMBICO.

En los trastornos por ansiedad participan algunas de las estructuras cerebrales que conforman el sistema límbico, y es ahí en donde se ha observado que los fármacos ansiolíticos ejercen algunas de sus acciones (10). El sistema límbico es el responsable de las emociones y de las estrategias asociadas a la sobrevivencia. Entre estas emociones se encuentran: el miedo, la furia, las sensaciones ligadas al sexo o al placer y también al dolor y a la angustia (6).

Experimentalmente se ha demostrado la participación de algunas de las estructuras límbicas en los procesos ansiosos. Por ejemplo, la lesión del área septal en su porción lateral produce cambios en una prueba útil para evaluar procesos conductuales sugerentes de ansiedad, la prueba de lamido de agua. Estos cambios son revertidos por la estimulación eléctrica de estos núcleos (11). También se ha sugerido la participación de la amígdala en el proceso de la ansiedad (15). La lesión de la parte anterior y posterior de la amígdala central y la parte anterior de la amígdala basolateral de la rata reduce la ansiedad (12,13). Además, la aplicación *in situ* de benzodiazepinas (diazepam, lormetazepam y flurazepam) y del barbitúrico fenobarbital en la amígdala, producen acciones ansiolíticas. Estas acciones reductoras de ansiedad son antagonizadas por el flumazenil, un antagonista del complejo receptor GABA/benzodiazepinas (12,14).

El estrés crónico, disminuye los niveles cerebrales del ácido gamma-amino butírico (GABA) en el hipocampo de la rata (18), lo que coincide con observaciones en humanos en estado ansioso y depresivo, en quienes se han encontrado niveles disminuídos de GABA en el líquido cefalorraquídeo (19). En consistencia, la administración de fármacos ansiolíticos que tienen acciones agonistas GABAérgicos, disminuyen algunos síntomas de la ansiedad y de la depresión (20). Sin embargo, otros neurotransmisores como la serotonina (5-HT), la noradrenalina (NA) y la dopamina (DA) también están involucrados en la fisiopatología de los trastornos por ansiedad (10,16,17).

En la rata, los agentes agonistas GABAérgicos promueven un incremento de la función del GABA y una reducción de los indicadores de ansiedad en pruebas conductuales (17); pero también los efectos ansiolíticos de los antidepresivos se deben a la estimulación de los receptores 5-HT1A en el hipocampo dorsal (21). De estas observaciones en animales de laboratorio y algunas en el humano, se ha sugerido que los fármacos que promueven un equilibrio en la neurotransmisión mediada por la 5-HT (p. ej.: los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoamino-oxidasa) y sobre el complejo de receptores de GABA (p. ej.: las benzodiazepinas) controlan algunas manifestaciones de los trastornos por ansiedad (10,22). Además, las hormonas esteroidales también ejercen acciones ansiolíticas en animales experimentales (23) y en el humano (24) por acciones agonistas sobre los receptores $GABA_A$.

COMPLEJO DE RECEPTOR GABA.

El GABA es el neurotransmisor inhibidor más importante en el Sistema Nervioso Central (SNC), donde aproximadamente el 30 % de las sinapsis son GABAérgicas (25). Se han propuesto dos tipos de receptores para el GABA: los receptores $GABA_A$ y los $GABA_B$; los primeros estan asociados con receptores a benzodiazepinas y canales de membrana para el ión cloro. Los segundos se relacionan con la adenilato ciclasa y parecen no estar modulados por las benzodiazepinas (26).

En el contexto de la ansiedad, se ha demostrado que las benzodiazepinas y otras drogas an-

Cuadro 1
Síntomas característicos de los trastornos por ansiedad *

ESTADO	CARACTERÍSTICAS
Tensión motora	Temblor, tensión o dolor muscular, inquietud y fatigabilidad excesiva.
Hiperactividad Vegetativa	Sensación de ahogo, taquicardia, manos frías o húmedas, boca seca, mareo, escalofrío, micción frecuente y sensación de tener un "nudo en la garganta".
Hipervigilancia	Sentirse atrapado, exageración en la respuesta de alarma, dificultad para concentrarse, insomnio e irritabilidad.

* De acuerdo a Pichot P (2).

Cuadro 2
Clasificación de los trastornos por ansiedad *

TRASTORNO	SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS
Angustia sin agorafobia	Crisis de angustia recurrentes e inesperadas que causan preocupación permanente al paciente.
Angustia con agorafobia	Crisis de angustia y agorafobia de carácter recurrente e inesperado que causan ansiedad.
Agorafobia sin historia de trastorno de angustia	Ansiedad al encontrarse en lugares o situaciones donde escapar puede ser difícil o embarazoso, pero sin la presencia de crisis de angustia.
Fobia específica	Ansiedad como respuesta a la exposición a situaciones u objetos específicos temidos, que conllevan a comportamiento de evitación.
Fobia social	Ansiedad como respuesta a situaciones sociales o actuaciones en público, que conllevan a comportamiento de evitación.
Obsesivo compulsivo	Obsesiones que causan ansiedad, malestar y compulsiones cuyo propósito es neutralizar dicha ansiedad
Estrés postraumático	Ansiedad ante la reexperimentación de eventos traumáticos y comportamiento de evitación hacia estímulos relacionados con el trauma.
Estrés agudo	Ansiedad y malestar que aparecen inmediatamente después a un acontecimiento traumático.
Ansiedad generalizada	Ansiedad y preocupación de carácter excesivo y persistente durante al menos seis meses.

* De acuerdo a Pichot P (2).

siolíticas ejercen sus acciones por la estimulación de los receptores $GABA_A$. Estos receptores se encuentran localizados sobre la membrana neuronal y contienen un sitio de alta afinidad para las benzodiazepinas (27). El receptor $GABA_A$ es un pentámero integral de un complejo de glicoproteínas hetero-oligómetricas transmembranales (28), constitutido por dos subunidades, una á de 50 KDa y otra ß de 55 kDa. En un principio, se consideraba que la subunidad á era el sitio de afinidad para el GABA y la subunidad ß para las benzodiazepinas, sin embargo, algunos estudios proponen que ambas subunidades reconocen tanto al GABA como a las benzodiazepinas (27).

El complejo de receptores $GABA_A$ (figura 1) esta constituido por varias subunidades que forman un canal iónico y contiene el sitio de reconocimiento para el GABA y otras sustancias agonistas como las benzodiazepinas y los barbitúricos, y antagonistas como la picrotoxina, ade-

más, de un sitio de reconocimiento de algunos esteroides neuroactivos como la progesterona y de su metabolito, la alopregnanolona. Cuando los sitios de reconocimiento de los receptores son ocupados por los agonistas, se incrementa la actividad GABAérgica. Por el contrario, cuando son ocupados por antagonistas la actividad GABAérgica disminuye. Por ejemplo, cuando las benzodiazepinas se acoplan a los receptores $GABA_A$ posinápticos, conducen a un incremento de la frecuencia de apertura del canal iónico, con un consecuente aumento del flujo de iones Cl^- hacia el interior de la neurona. Esto provoca una hiperpolarización neuronal que produce un efecto inhibitorio (14). Por el contrario, los antagonistas bloquean la apertura de los canales iónicos, con la consecuente desinhibición neuronal, cuyo efecto produce una excitación que puede provocar convulsiones.

A partir de estudios químicos y farmacológicos, se ha establecido que los receptores $GABA_A$ estan constituidos por un complejo de proteínas oligoméricas que forman subunidades con múltiples sitios de reconocimiento de varios agentes ansiolíticos, sedantes y anticonvulsivantes. El hecho de que las drogas ansiolíticas y sedantes intervengan en la neurotransmisión GABAérgica hace que los receptores $GABA_A$ (29) constituyan un sitio de interés para investigar los mecanismos cerebrales involucrados en la ansiedad y en las acciones de los fármacos ansiolíticos.

TERAPIAS FARMACOLOGICAS ANSIOLITICAS.

En la actualidad, podemos reducir a tres los grupos de fármacos eficaces en el tratamiento de la ansiedad: las benzodiazepinas, los antidepresivos con acciones ansiolíticas y los bloqueadores ß-adrenérgicos.

Benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas son los principales agentes utilizados en el tratamiento de la ansiedad (7,22,30,32). De entre las benzodiazepinas prescritas con mayor frecuencia están el diazepam, el clordiazepóxido, el oxazepam, el clonazepam, el lorazepam y el alprazolam. Para dar una idea del consumo, el diazepam hace algunos años se prescribió diez millones de veces en un año en los Estados Unidos de Norte América (33). En un país de 300'000,000 de habitantes significa que fue recetado al menos una vez para el 3 % de la población sin distinguir género o edad.

Las benzodiazepinas al igual que el alcohol y los barbitúricos, son depresores del SNC y al parecer ejercen una acción selectiva a nivel de algunas estructuras límbicas como el núcleo amigdalino, el hipocampo y el septum (7,34). Las acciones ansiolíticas de las benzodiazepinas, con frecuencia se acompañan de efectos colaterales que resultan de sus propiedades sedantes e hipnóticas (32). Una acción relevante es el alargamiento del tiempo de reacción lo que pone en riesgo a conductores y operarios de maquinaria ligera y pesada. Otros efectos colaterales relevantes son la disminución de la atención (6), la amnesia anterógrada (32), fatiga pasajera, mareo, sequedad de boca, taquicardia, ataxia y, particularmente importante, depresión (7).

En el humano, una dosis total de 5 ó 10 mg/kg de diazepam altera la ejecución de pruebas neuropsicológicas, como las denominadas "Spatial working memory", "Tower of London", "One-touch tower of London" o la "Visual working memory" (35). Estos cambios son similares a los que siguen a la lesión del lóbulo frontal (36). De igual forma, 1.5 y 2.5 µg/kg de clonidina disminuyen la atención y el aprendizaje espacio-temporal al igual que el diazepan a dosis de 5 y 10 mg/kg (37).

Actualmente, se han desarrollado nuevos fármacos para el control de la ansiedad. Por ejemplo, el DN-2327 (2-(7-chloro-1,8-naphthyridin-2-yl)-3[(1,4)-dioxa-8-(azaspiro-[4.5]dec-8-yl) carbonylmethyl] isoindolin-1-one) es un agonista parcial del receptor a benzodiazepinas, en experimentos con animales ejerce acciones ansiolíticas puras y no provoca efectos negativos en procesos de aprendizaje y memoria (38); sin embargo, en el humano provoca sedación a dosis ansiolíticas (39).

Otras acciones colaterales de las benzodiazepinas se asocian con el aumento de peso, cefalea, irregularidad menstrual y disminución de la activi-

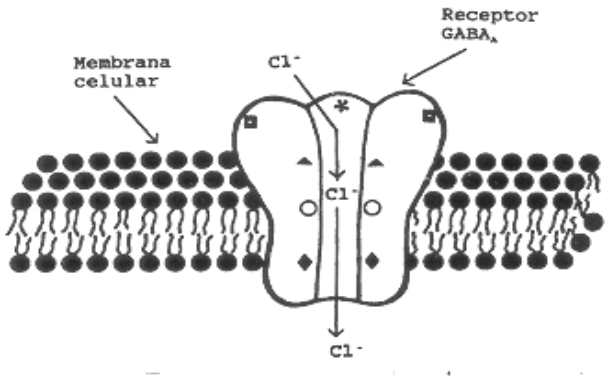

Figura 1.- Esquema representativo de un receptor GABA$_A$. Este receptor está constituido por varias subunidades que forman un canal iónico y contiene sitios de reconocimiento de varias sustancias como: el GABA (*), las benzodiazepinas (□), algunos esteroides neuroactivos (⅄), los barbitúricos (○) y la picrotoxina (♦).

dad sexual (7). Pero, quizá los efectos indeseables más serios de estos fármacos surgen de su potencial adictivo: el uso repetido de estas sustancias produce tolerancia y dependencia física y psicológica, por lo que existen serios problemas para suspender el tratamiento prolongado (40). Por otro lado, la interrupción brusca de los tratamientos con estos fármacos se acompaña de un síndrome de abstinencia (6,40) en el que pueden aparecer convulsiones tónico-clónico generalizadas, hipotermia y coma (7).

Antidepresivos tricíclicos.

La imipramina y sus derivados producen sedación cuyo efecto benéfico consiste en disminuir las crisis de angustia y controlar las manifestaciones de ansiedad generalizada, en especial, el ataque de pánico (41). La imipramina, la desimipramina y la clorimipramina son de los principales antidepresivos tricíclicos utilizados en el control de la ansiedad. Estos compuestos inhiben la recaptura de 5-HT (p. ej.: clorimipramina), de NA (p. ej.: desimipramina) o de ambas (p. ej.: imipramina). Al bloquear la recaptura, las monoaminas permanecen más tiempo disponibles en el espacio sináptico lo que puede dar origen a varios fenómenos como son la desensibilización de algunos receptores sinápticos lo que contribuye a explicar las acciones antidepresivas (34); sin embargo, es posible que sus propiedades ansiolíticas se relacionen con acciones en el receptor GABAérgico.

Los antidepresivos tricíclicos en ocasiones provocan efectos secundarios graves. El porcentaje de muerte de pacientes hospitalizados por sobredósis de este tipo de fármacos es del 2 al 3%, en su mayor parte al interferir con las funciones miocárdicas (42). Los efectos colaterales principales son sequedad de boca, midriasis, visión borrosa, convulsiones y coma (42). Algunos pacientes experimentan una transición de una fase pasiva a una de excitación excesiva dentro del mismo estado depresivo, situación que puede ser peligrosa en pacientes con intentos suicidas.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

Este grupo de fármacos está representado por la fluoxetina, la fluvoxamina y la paroxetina. Estos fármacos ejercen acciones antidepresivas y ansiolíticas al parecer por el aumento de las acciones de la 5-HT, dado que actúan selectivamente sobre la recaptura de este neurotransmisor (43). En estudios clínicos controlados, doble ciego y aleatorios, se demostró que la fluoxetina reduce de manera significativa los síntomas de la bulimia nerviosa (7), de la ansiedad generalizada y de los trastornos obsesivos-compulsivos (44), así como del ataque de pánico (45). La dosis terapeútica se encuentra en un rango de 40 y 60 mg/día. La dosis total de fluoxetina no debe exceder de 80 mg/día para ninguna indicación (7).

Agonistas selectivos a los receptores 5-HT1A.

La gepirona, la ipsapirona y la buspirona, son fármacos relativamente nuevos que ejercen acciones antidepresivas y ansiolíticas, a diferencia de las benzodiazepinas no producen sedación ni relajación muscular, dado que actúa como un agonista selectivo a nivel de los receptores 5-HT1A (34,46). La buspirona es el fármaco prototipo de este grupo de sustancias y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la ansiedad generalizada y del ataque de pánico (44), mientras que al parecer no

tienen efectos terapeúticos en la fobia social dado que en un estudio controlado no se encontraron diferencias significativas al ser comparado contra los pacientes tratados con el placebo (47). Los estudios clínicos ilustran que la buspirona es un ansiolítico selectivo que no provoca sedación y al parecer las probabilidades para desarrollar tolerancia o dependencia farmacológica son escasas (7,34).

Inhibidores de la monoamino-oxidasa.

La fenelzina, la tranilcipromina, la iproniacida y la pargilina son antidepresivos que ejercen además algunas acciones ansiolíticas. Estos compuestos son inhibidores irreversibles de la enzima monoamino-oxidasa (MAO) y sus efectos se establecen a largo plazo. La MAO es la responsable de la degradación de la DA, la NA y la 5-HT; es por ello que estos fármacos incrementan los niveles disponibles de los tres neurotransmisores en la sinápsis, ejerciendo así sus efectos terapeúticos (34).

Los inhibidores de la monoamino-oxidasa frecuentemente provocan efectos colaterales tales como aumento brusco de la presión arterial, especialmente cuando se combinan con alimentos que contienen tiramina; dado que, además de incrementar los niveles cerebrales de las catecolaminas también reducen la actividad de la monoamino-oxidasa periférica con la consecuente acumulación de la tiramina que proviene de los alimentos (34). Esto provoca un aumento excesivo del nivel plasmático de tiramina y eventualmente puede producir crísis hipertensivas severas.

En la actualidad se han introducido nuevos fármacos, que inhiben selectivamente a la monoamino oxidasa tipo A (MAO-A); tal es el caso de la moclobemida, la cimoxatona y la brofaromina (34,48). Las acciones de estos fármacos son reversibles rápidamente y tienen poca capacidad para potenciar las acciones presoras de la tiramina por lo que sus efectos colaterales son menores. La moclobemida ha sido utilizada en el tratamiento de la depresión, pero también ha demostrado eficacia en el tratamiento de los desórdenes de pánico y de la fobia social (49,50), obteniendo buenos resultados terapéuticos en un rango de dosis de entre 300 y 600 mg/día.

Bloqueadores beta-adrenérgicos.

El fármaco de este tipo más utilizado es el propanolol en dosis de 30 a 240 mg/día. Su efectividad es dósis-dependiente consiguiéndose buenos resultados a partir de 120 mg/día [(7)]. Algunos estudios afirman que los bloqueadores-ß son superiores al placebo y a las benzodiazepinas en el tratamiento de la ansiedad somática. En cambio, existe acuerdo extendido en considerarlos inferiores a las benzodiazepinas y semejantes al placebo en cuanto a sus efectos ansiolíticos puros (51). En principio, sólo se aconseja su uso asociado a las benzodiazepinas y cuando las manifestaciones periféricas limitan o preocupan excesivamente al paciente. Estos fármacos atraviesan la barrera hematoencefálica y ejercen efectos secundarios graves, como depresión, cefalea, insomnio y sedación. También producen vómito, broncospasmo, bradicardia e hipotensión arterial y en algunos casos alteraciones cutáneas (7,52).

Hormonas esteroidales, ¿ansiolíticas?

Las hormonas esteroidales como el estradiol y la progesterona, al igual que algunos de sus metabolitos ejercen acciones directas sobre los receptores cerebrales GABAérgicos (53,54). Estas acciones pueden provocar cambios del estado de ánimo o de la respuesta a los efectos terapéuticos de drogas psicoactivas que actúan en los mismos receptores (55,56).

Algunos estudios preclínicos sugieren que los efectos ansiolíticos de la progesterona son mayores cuando es convertida a su metabolito reducido, la alopregnanolona (57). En mujeres embarazadas, se encontró que los niveles plasmáticos de alopregnanolona están relacionados con los de la progesterona (58), lo que podría relacionarse con la placidez que reportan las mujeres durante los períodos en que hay un incremento en la secreción de esta hormona, especialmente en el segundo trimestre de gestación.

El estradiol, la progesterona, así como la alopregnanolona ejercen acciones ansiolíticas, sedantes (59,60) y anticonvulsivantes (53) tanto en animales de laboratorio como en el humano (24). Así, la administración de 1200 mg de progesterona por vía oral ejerce acciones ansiolíticas y sedantes en la mujer (24); mientras que el tratamiento con estradiol (4.8 mg/día) elimina totalmente los síntomas del ataque de pánico (61).

Las acciones ansiolíticas que ejercen el estradiol, la progesterona y sus metabolitos están mediadas por el complejo de receptores $GABA_A$ (62). La administración de flumazenil (5 y 10 mg/kg), un antagonista selectivo de los receptores $GABA_A$, bloquea las acciones ansiolíticas de la alopregnanolona en la prueba de enterramiento en ratas (60). Estos resultados sugieren que estas hormonas y posiblemente otros neuroesteroides ejercen sus acciones ansiolíticas a través de mecanismos que involucran la estimulación del complejo de receptores GABA-benzodiazepinas.

De esta revisión puede concluirse que el neurotransmisor GABA es el que está más involucrado en la ansiedad y en las acciones de los tratamientos ansiolíticos. Sin embargo, se abren algunas consideraciones. Desde hace tiempo se identificó que una porción del receptor de GABA es específicamente afín a las benzodizepinas, por lo que se estableció el concepto de un receptor endógeno que es sensible a un compuesto exógeno. Hasta donde sabemos se carece de noticias acerca de la existencia de un ligando endógeno para este receptor. Sin embargo su existencia podría explicar algunos procesos de autorregulación que limitan y circuscriben a la ansiedad en condiciones normales. Es posible que el hallazgo de tal ligando endógeno pudiese explicar como es que, a menudo, la ansiedad es un proceso autolimitado. Hasta donde conocemos, el único compuesto endógeno que parece reunir esas características es la progesterona o bien alguno de sus metabolitos. Pero a la fecha se carece de mayores evidencias.

REFERENCIAS.

1. Sabanés MF. Trastornos de ansiedad. Medicine 1984; 35:48-64.

2. Pichot P. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994. p. 401-56.

3. Clark DM, Wells A. A cognitive model of social phobia. En: Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, ed. Social phobia: diagnosis, assessment of treatment. New York: Guildford; 1995. p. 69-93.

4. Landazuri MA. Efectos de la contaminación en la conducta humana. ICYT 1989; 11:5-9.

5. Eaton WW. Progress in the Epidemiology of anxiety disorders. Epidemiol Rev 1995; 17:32-38.

6. Brailowsky S. Las sustancias de los sueños: neuropsicofarmacología. México D.F.: Fondo de Cultura Económica; 1995.

7. Rosenstein SE. Diccionario de especialidades farmaceúticas. 40a ed. México D.F.: Ediciones PLM S.A.; 1994.

8. Angst J, Vollrath M, Merikangas KR, Ernst C. Comorbidity of anxiety and depression in the Zurich cohort study of young adults. En: Maser JD, Cloninger CR, ed. Comorbidity of mood and anxiety disorders. Washington D.C.: American Psychiatric Press; 1990.

9. Breslau N, Schultz L, Peterson E. Sex differences in depression: a role for preexisting anxiety. Psichiat Research 1995; 58:1-12.

10. McCann UD, Thorne D, Hall M, et al. The effects of L-Dihydroxyphenylalanine on alertness and mood á-Methyl-para-tyrosine-treated healthy humans: Further evidence for the role of catecholamines in arousal and anxiety. Neuropsycopharmacol 1995; 13:41-52.

11. Yadin E, Earl T, Grishkat HL, Strickland CE. The role of the lateral septum in anxiolysis. Physiol Behav 1993; 53:1077-83.

12. Shibata S, Yamashita K, Yamamoto E, Ozaki T, Ueki S. Effects of benzodiazepine and GABA antagonists on anticonflict effects of antianxiety drugs injected into the rat amygdala in a water-lick suppression test. Psychopharmacol 1989; 98:38-44.

13. Treit D, Persold C, Rotzinger S. Dissociating the anti-fear effects of septal and amigdaloid lesions using two pharmacologically validate models of rat anxiety. Behav Neurosci 1993; 107:779-85.

14. Stephenson FA, Duggan MJ, Pollard S, Thompson CL. GABA receptor composition and function in relation to drug action. En: Elliott JM, Heal DV, Marsden CA, ed. Experimental aprroaches to anxiety and depression. New York: John Wiley & Sons Ltd; 1992. p. 169-82.

15. Davis M. A neural systems approach to the study of the amygdala, fear and anxiety. En: Elliott JM, Heal DV, Marsden CA, ed. Experimental aprroaches to anxiety and depression. New York: John Wiley & Sons Ltd; 1992.

16. Nicholson AN, Pascoe PA. Dopaminergic transmission and the sleep-wakefulness continuum in man. Neuropharmacol 1990; 4:411-7.

17. Petty F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. J Affect Disord 1995; 34:275-81.

18. Sherman AD. Additivity of neurochemical changes in learned helplessness and imipramine. Behav Neural Biol 1982; 35:344-53.

19. Petty F, Kramer GL, Fulton M, Moeller FG, Rush AJ. Low plasma GABA is a trait-like marker for bipolar illness. Neuropsychopharmacol 1993; 9:125-32.

20. Jonas JM, Cohon MS. A comparison of the safety and efficacy of alprazolam versus other agents in the treatment of anxiety, panic and depression: a review of the literature. J Clin Psychiat 1993; 54:25-48.

21. Kataoka Y, Shibata K, Miyazaki A, et al. Involvement of the dorsal hippocampus in mediation of the antianxiety action of tandospirone, a 5-hydroxitryptamine 1A agonistic anxiolytic. Neuropharmacol 1991; 30:475-80.

22. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: III. Clinical features affecting experts therapeutic recommendations in anxiety disorders. Psychopharmacol Bull 1995; 31:289-96.

23. Picazo O, Fernández-Guasti A. Antianxiety effects of progesterone and some of its reduced metabolites; an evaluation using the burying behavior test. Brain Res 1995; 680:135.

24. Freeman EW, Purdy RH, Coutifaris C, Rickels K, Paul SM. Anxiolytic metabolites of progesterone: correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy females volunteers. Neuroendocrinology 1993; 58:478-84.

25. Haefely W. The role of GABA in anxiolytic/antidepressant drugs action. En: Elliott JM, Heal DV, Marsden CA, ed. Experimental approaches to anxiety and depression. New York: John Wiley & Sons Ltd; 1992. p. 151-68.

26. Hommer DW, Skolnick P, Paul SM. The Benzodiazepine/GABA receptor complex and anxiety. En: Meltzer HY, ed. Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. New York: Raven Press; 1987. p. 977-83.

27. Olsen RW, Tobin AJ. Molecular biology of $GABA_A$ receptors. FASEB J 1990; 4:1469-80.

28. Richards G, P Schoch, F Jenck. Benzodiazepine receptors and their ligands. En: Rodgers RJ, Cooper SJ, ed. 5HT1A agonists, 5HT3 antagonists and benzodiazepines. Their comparative behavioural pharmacology. Chichester UK: John Wiley & Sons Ltd; 1991. p. 1-30.

29. Klein RL, Mascia MP, Harkness PC, Hadingham KL, Whiting PJ, Harris RA. Regulation of allosteric coupling and function of stably expressed gama-aminobutiric acid $(GABA)_A$ receptors by chronic treatment with GABA-$_A$ and benzodiazepine agonists. J Pharmacol Exp Ther 1995; 274:1484-92.

30. Davison K, Farquerson RG, Klan MC, Majid M. A double-blind comparison of alprozolam, diazepam, and placebo in the treatment of anxious out-patients. Br J Clin Pharmacol 1985; 19:S 37.

31. Flugy A, Gagliano M, Cannizzaro C, Novara V, Cannizaro G. Antidepressant and anxioytic effects of alprazolam versus the conventional antidepressant-desipramine and the anxiolytic diazepam in the forced swim test in rat. Eur J Pharmacol 1992; 214:223-38.

32. Sellal F. L'action amnésiante des benzodiazépines chez I'homme. Synthése 1995; 11:1519-23.

33. Díaz JL. Avances y perspectivas en quimioterapia psiquiátrica. Gac Med Mex 1981; 117:180-7.

34. Goodman GA, Ral TW, Niees AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a ed. México, D.F.: Médica Panamericana; 1991.

35. Coull JT, Middleton HC, Robbins TW, Sahakian BJ. Contrasting effects of clonidine and diazepam on tests of working memory and planning. Psychopharmacol 1995; 120:311-21.

36. Owen AM, Downes JJ, Sahakian BJ, Polkey CE, Robbins TW. Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. Neuropsychologia 1990; 29:993-1000.

37. Coull JT, Middleton HC, Robbins TW, Sahakian BJ. Clonidine and diazepam have differential effects on tests of attention and learning. Psychopharmacol 1995; 120:322-32.

38. Wada T, Fukuda N. Effect of a new anxiolytic, DN-2327, on learning and memory. Pharmacol Biochem Behav 1992; 41:573-9.

39. Suzuki M, Uchiumi M, Murasaki M. A comparative study of the psychological effects of DN-2327, a partial benzodiazepine agonist, and alprazolam. Psychopharmacol 1995; 121:442-50.

40. Klein E. Discontinuation of benzodiazepines in patients with anxiety disorders: a focus on alprazolam and alprazolam extended release. Curr Ther Res 1995; 56:969-80.

41. Davis JM. Antidepressant drugs. En: Kaplan HI, Freedman AM, Sadock BJ, ed. Comprehensive textbook of psychiatry. 3a ed. Baltimore: Wiliams & Wilkins; 1980. Vol 3.

42. Dziukas L, Vohora J. Tricyclic antidepressant poisoning. Med J Austr 1991; 154:344-50.

43. Goodnick PJ. Pharmacokinetics of second generation antidepressants: fluoxetine. Psychopharmacol Bull 1991; 27:503-11.

44. Coplan JD, Gorman JM, Klein DF. Serotonin related functions in panic-anxiety: a critical overview. Neuropsychopharmacol 1992; 6:189-200.

45. Pecknold JC, Luthe L, Iny L, Ramdoyal D. Fluoxetine in panic disorder: pharmacologic and tritiated platelet imipramine and paroxetine binding study. J Psychiatry Neurosci 1995; 20:193-8.

46. Trulson ME, Arastek K. Buspirone decreases the activity of 5-hydroxytriptamine-containing dorsal rafe neurons in-vitro. J Pharm Pharmacol 1985; 38:380-2.

47. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Pian KL. Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study. J Clin Psychiat 1997; 58:164-8.

48. Nowakowska E, Chodera A. Inhibitory monoamine oxidases of the new generation. Pol Merkuriusz Lek 1997; 3:1-4.

49. Montgomery SA. Social phobia: the need for treatment. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12 (suppl 6):S3-S9.

50. Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide for anxiety disorders: a focus on moclobemide for panic disorder. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12 (suppl 6):S27-S30.

51. Greenblatt DJ, Shader RI. Farmacoterapia de la ansiedad con benzodiacepinas y bloqueadores beta-adrenérgicos. En: Lipton MA, Di Mascio A, Killan KF, ed. Psicofarmacología. Barcelona: Espaxs S.A.; 1982.

52. Petrie WM, Mafucci RJ, Wossley RL. Propanolol and depression. Am J Psychiat 1982; 139:92-4.

53. Lambert JJ, Belelli D, Hill-Venning C, Peters JA. Neurosteroids and $GABA_A$ receptor function. TiPS 1995; 16:295-303.

54. Baulieu EE, Schumacher M, Koenig H, Jung-Testas I, Akwa Y. Progesterone as a neurosteroid: actions within the nervous system. Cell Mol Neurobiol 1996; 16:143-53.

55. Schumacher M, Coirini H, McEwen BS. Regulation of high- affinity $GABA_A$ receptors in dorsal hippocampus by estradiol and progesterone. Brain Res 1989; 487:187-93.

56. De Wit H, Rukstalis M. Acute effects of triazolam in women: relationships with progesterone, estradiol and allopregnanolone. Psychopharmacol 1997; 130:69-78.

57. Bitran D, McLeod M, Shiekh M. Blockade of the bioconversion of progesterone to allopregnanolone prevents the anxiolytic effects and potentiation of cortical $GABA_A$ receptor function observed in progesterone-treated ovariectomized rats. Soc Neurosci Abstr 1995; 19:373-9.

58. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. FASEB J 1992; 6:2311-22.

59. Bitran D, Hilvers RJ, Kellogg CK. Anxiolytic effects of 3a-hydroxy-5a[b]-pregnan-20-one: endogenous metabolites of progesterone that are active at the $GABA_A$ receptor. Brain Res 1991; 561:157-63.

60. Fernández-Guasti A, Picazo O. Flumazenil blocks the ansiolytic action of allopregnanolone. Eur J Pharm 1995; 281:113-5.

61. Korhonen S, Saarijärvi S, Aito M. Estradiol treatment of panic disorder in a fertile-aged woman. Human Psychopharmacology 1995; 10:485-6.

62. Orchinik M, McEwen BS. Novel and classical actions of neuroactive steroids. Neurotransmission 1993; 9:1-5.