

"ANSIEDAD Y DEPRESION"

Máscaras de la vulnerabilidad



"Estos extremos emocionales podrían tener un valor clínico significativo para el médico general o el especialista en el momento de evaluar, la capacidad de afrontamiento al estrés y la **vulnerabilidad** de sus pacientes."

"¿En qué medida somos **vulnerables** a la angustia y cuán difícil puede ser encontrar la línea divisoria entre el monto de angustia que actúa como motor para resolver problemas y la angustia que hay que intentar suprimir, por el daño que produce, tanto a quien la padece como a su entorno?"

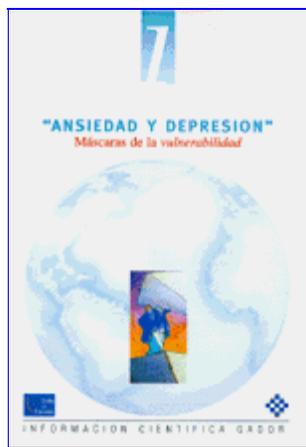
"La ansiedad es una emoción normal en circunstancias amenazadoras y se considera que forma parte de la reacción evolutiva de supervivencia de 'lucha o huida', pero también es un síntoma que puede alcanzar niveles de intensidad intolerables."

"El estudio de la ansiedad ha sido siempre uno de los temas centrales de la medicina tanto desde el punto de vista de las vertientes "biologistas" como de las "psicologistas".

Es además, un **punto privilegiado** para aproximarse a vislumbrar la interfase mente-cerebro y aún mente-cerebro-cuerpo."

Gador SA, tiene el privilegio de presentar esta serie monográfica inédita, producida por autores latinoamericanos a quienes agradecemos su contribución intelectual.

Esta información enriquece la evolución histórica del abordaje científico en esas dos emblemáticas expresiones del comportamiento humano.



COMPLETE SU COLECCIÓN:

Estimado doctor; si usted necesita completar la colección de fascículos de esta serie, llene el formulario de requerimiento que [PSYline](#) pone a su disposición.

Número 1

- [Consideraciones acerca de la neurobiología de la ansiedad](#)
Sergio Aníbal Halsband
- [La angustia en la práctica psicoanalítica](#)
Lía Ricón
- [Clínica de la vulnerabilidad](#)
Roberto Sivak

Número 2

- [Vulnerabilidad a la ansiedad](#)
Juan Carlos Stagnaro
- [El estrés como factor de vulnerabilidad cardiovascular](#)
Néstor Vita
- [Vulnerabilidad a la ansiedad y la depresión y su relación con enfermedades médicas](#)
José Bonet

Número 3 Novedad

- [La personalidad como *target* farmacológico](#)
Carlos A. Soria
- [La supresión de la hiperactividad del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal \(HPA\)](#)
José Bonet
- [Mujer: vulnerabilidad, depresión y ansiedad](#)
Sergio Rojtenberg

[Envíenos sus comentarios](#)

Copyright © 1998-00 Gador S.A.
All rights reserved.

Consideraciones acerca de la neurobiología de la ansiedad



Sergio Aníbal Halsband

Médico Psiquiatra.

Vocal del Capítulo de Psicofarmacología de APSA.

Docente de Psicofarmacología de la Carrera de médico especialista psiquiatría (APSA).

Director del "Centro Buenos Aires" Comunidad Terapéutica.

Introducción

Corre la pluma de Homero. Se detiene en el canto IX de la Odisea. Allí Ulises relata lo que le sucedió en el País de los Lotófagos. Como su nombre lo indica, los lotófagos son hombres que se alimentaban de "loto", un fruto "dulce como la miel". Menos cautos que su jefe, algunos de los marinos los probaron y después "ya no querían llevar noticias ni volverse, antes deseaban permanecer con los lotófagos, comiendo loto, sin acordarse de volver a la patria" [1](#). Aparentemente eran pacíficos, afables y felices, libres de ansiedad.

Pero Ulises obliga a sus compañeros a abandonar el lugar y proseguir el viaje. Habrá de hacer un azaroso periplo hasta regresar a Itaca, donde aún tendrá que matar a los pretendientes que acosan a Penélope. En caso de existir una remota base real del episodio, no sabemos que puede ser el "loto". Parece que la flora de esa comarca era algo diferente a la del Jardín del Edén. El fruto que nutría a los lotófagos les otorgaba un paraíso. El que comieron Adán y Eva les ocasionó su pérdida.

¿Por qué el prudente Ulises rechazó oferta tan tentadora a cambio de un proyecto lleno de peligros y zozobras?

Porque el "loto" da la serenidad pero también da el olvido. Los que comen el fruto del poema homérico olvidan su patria, es decir el lugar donde están sus conflictos. Y los conflictos se enfrentan con ansiedad y con miedo. Con un estado de alerta para el que contamos con estructuras previas. Pero mucho más a través de las ansiedades y los miedos aprendidos a través de la experiencia y las huellas que deja en la memoria. Quizás por eso las estructuras cerebrales implicadas en los circuitos de la ansiedad también están relacionadas con la memoria. Pensemos en ello, como veremos más adelante, cuando hablemos de los circuitos anatomofuncionales de la ansiedad, que involucran, entre otros, al hipocampo y a la amígdala.

En el paraíso no hay ansiedad, pero tampoco hay memoria.

¿Qué es la ansiedad?

Como muchos de los grandes conceptos de la psiquiatría tiende a ser multívoco. Así, Ninan entiende que mientras el miedo es una respuesta normal a una amenaza, la ansiedad estaría definida como un miedo inapropiado [2](#). Stahl, en cambio, dice que "La ansiedad es una emoción normal en circunstancias amenazadoras y se considera que forma parte de la reacción evolutiva de supervivencia de 'lucha' o 'huida'" [3](#). Podemos considerarla desde diferentes perspectivas. En primer lugar diremos que la ansiedad y el miedo son en cierto modo compartidos entre el hombre y los animales superiores. Esto lo inferimos por analogía, ya que, por supuesto los animales no nos lo comunican de manera directa. Pero la mayoría de los experimentos que han permitido dilucidar lo que se sabe de las estructuras cerebrales involucradas en la ansiedad y el miedo se han realizado en animales, por ejemplo lesionando las áreas a investigar por medios quirúrgicos, eléctricos o químicos.

En segundo lugar, la ansiedad es una vivencia displacentera que se manifiesta en diferentes dimensiones de la experiencia:

A Dimensión psíquica

Inquietud, impaciencia, nerviosismo,

intolerancia, preocupación.

B Dimensión corporal

que, a su vez, se subdivide en dos áreas:

1) **Vegetativa:** taquicardia, taquipnea, sudoración, piloerección, diarrea.

2) **Motora:** rigidez, contractura, temblores.*

(Este párrafo está inspirado en un trabajo inédito realizado conjuntamente con los Dres. Aníbal Goldchluk y Gustavo Lipovetzky.)

Hasta aquí hemos descrito una serie de reacciones para las que el organismo "viene" biológicamente programado y luego irá modulando a través de sus experiencias tempranas (fundamentalmente) y tardías. Estas experiencias irán favoreciendo o inhibiendo determinadas sinapsis y moldeando dinámicamente la estructura del cerebro (esta óptica bien puede integrarse y compatibilizarse con el punto de vista psicoanalítico). Obviamente, este mecanismo requiere esencialmente de la memoria.

La ansiedad puede tornarse patológica en algún momento de la vida. Esto sucede cuando el individuo responde de una manera exagerada o inadecuada a un estímulo, o cuando la ansiedad persiste en el tiempo aunque el estímulo se haya extinguido.

La ansiedad patológica puede manifestarse de diversas formas. La ansiedad crónica en estado más o menos puro constituirá el llamado Trastorno de ansiedad generalizada (TAG), que la mayoría de las veces (dos tercios ó más de los casos) coexiste con otra patología, habitualmente otro síndrome de ansiedad o un trastorno del ánimo. Cuando aparece bajo la forma de reacciones desmedidas de miedo a distintos estímulos la llamamos fobias, que son fobias sociales si estas circunstancias se relacionan con el sentirse observado en situaciones generales o específicas de las interacciones humanas. El Trastorno de pánico (TP) se caracteriza por crisis de angustia breves, recurrentes y muy intensas, con miedo a la muerte inminente. El Trastorno por estrés postraumático (TEPT) se da cuando el temido episodio de la ansiedad se presenta en el momento en que es gatillada la memoria intrusiva de un evento traumático, y el Trastorno obsesivo compulsivo (TOC) cuando la ansiedad viene ligada a ideas y compulsiones que irrumpen en la conciencia. Estos cuadros pueden aparecer completos, cuando satisfacen los criterios requeridos por el DSM IV, o bien incompletos o subsindrómicos.

Sustrato neuroanatómico

Se considera que para el desencadenamiento de un cuadro interviene cierta predisposición biológica o vulnerabilidad conformada por determinada hipersensibilidad de algunas estructuras cerebrales o la acción de neurotransmisores y otras sustancias. Esta vulnerabilidad puede ser genética o adquirida en las experiencias de los primeros años de vida. El factor hereditario parecería ser más importante en el TP que en el resto de los trastornos de ansiedad, de acuerdo a estudios realizados con gemelos, aunque no se han identificado genes específicos. Algunos autores estipulan que esta vulnerabilidad o predisposición se puede correlacionar con un rasgo de carácter llamado "neuroticismo", definido entre otras cosas por inseguridad, rigidez e hiperreactividad a los estímulos. La manera en que los acontecimientos y el medio ambiente impacten en un cerebro bien o mal configurado llevarán a la aparición de la ansiedad patológica, aunque futuras investigaciones son necesarias para cuantificar su importancia [4](#). El estado de alerta (arousal) es la disposición a reaccionar ante un estímulo que puede ser percibido como amenazante. La exacerbación de este estado, o hipervigilancia (hiperarousal) está presente en los ya mencionados trastornos de ansiedad.

Cuando llega al cerebro la información sensorial es procesada a nivel del tálamo y luego transmitida a los núcleos basales y basolaterales de la amígdala. La amígdala es la instancia central del cerebro que, recibiendo múltiples aferencias (tálamo, corteza entorrinal, etc.) produce, a través de sus múltiples eferencias, las respuestas de ansiedad y miedo [5](#).

Las aferencias llegan fundamentalmente a los núcleos basal y basolateral de la amígdala y éstas transmiten los estímulos al núcleo central, de donde parten la mayor parte de sus eferencias. Este camino que parte del núcleo central amigdalino es tan importante que, en opinión de Ninan, "El elemento común en los trastornos de ansiedad es el exagerado output del núcleo central amigdalino, teniendo en diferentes trastornos de ansiedad distintos mecanismos para dicha activación pero con frecuencia compartiéndolos" [2](#).

La amígdala y el hipocampo son dos de las estructuras más importantes del sistema límbico. La amígdala es el asiento de la memoria emocional así como el hipocampo lo es de la memoria declarativa. Existen fuertes conexiones anatomofisiológicas entre la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo. Como en el relato de Homero, en las estructuras cerebrales aparecen esencialmente unidas la memoria, el miedo y la ansiedad.

A diferencia del miedo, en la ansiedad el estímulo amenazante no está presente (real o imaginariamente) pero

existe la misma sensación anticipatoria del peligro. Se supone que el miedo y la ansiedad no están gobernados exactamente por los mismos circuitos. Investigaciones en ratas arrojaron que la reacción ante estímulos concretos, como luces y sonidos (modelo del miedo) activa el núcleo central de la amígdala, que a su vez activa distintas áreas del hipotálamo y tronco cerebral, relacionados con el circuito del miedo. Por otra parte, la infusión de un péptido ansiógeno, la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) o sea el modelo de la ansiedad, activa un área estrechamente ligada a la amígdala, y perteneciente a la amígdala extendida, que es la stria terminalis que a su vez activa áreas implicadas en el circuito de la ansiedad.

Se ha observado la participación de la amígdala en seres humanos normales a través de imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) cuando se les mostraban imágenes de rostros amenazadores [8](#). Cuando hablamos de miedo, conviene distinguir entre el miedo incondicionado y el miedo condicionado.

El miedo incondicionado, como su nombre lo indica, parecería que "viene" con el individuo. Esto se puede relacionar con lo que vulgarmente se conoce como "instinto de conservación". Ejemplos son el miedo a los predadores o el sobresalto ante los ruidos fuertes. Los ratones con lesiones en la amígdala pueden caminar sobre un gato sedado, y aún mordisquearlo [9](#).

Más interesante aún es el fenómeno del miedo condicionado, en el cual interviene la experiencia a través de la función de la memoria desarrollada principalmente por la corteza, el hipocampo y la amígdala. La mayoría de los miedos son condicionados o aprendidos. Por ejemplo, se ha observado que un mono criado en cautiverio no tiene inicialmente miedo a las víboras. Pero si observa a otro mono expresando dicho miedo, entonces lo adquiere [10](#). Este aprendizaje, que suele variar entre individuos de la misma especie, principalmente la humana, hace a la facilitación o bloqueo de las distintas conexiones sinápticas que va desarrollando el cerebro a lo largo de la vida. Un mecanismo clave en la producción de ansiedad y miedo es la sensibilización producida por estímulos estresógenos a repetición. En modelos animales, la estimulación química por dosis repetidas de una sustancia ansiógena como la bicuculina, antagonista del ácido gamma aminobutírico (GABA), en el núcleo anterior basolateral de la amígdala produjo incrementos en la expansión fisiológica de ansiedad [11](#). Esto es seguramente lo que sucede en las patologías por estrés cuya expresión más completa es el TEPT que aparece ante un estímulo inusualmente intenso, único o no, breve o prolongado, que no puede ser normalmente integrado a la cadena experiencial en cuyo contexto debería adquirir significación. En lugar de ello, activa el hipocampo y la amígdala [12](#) produciendo:

- 1) Por la sensibilización de los mecanismos de la memoria la aparición de memorias intrusivas, flashbacks y pesadillas,
- 2) Por intervención del hipocampo, que participa en el almacenamiento de las memorias asociativas, los síntomas evitativos, similares a los de una fobia, en torno a cualquier estímulo que pudiera relacionarse con el trauma, y
- 3) La hipervigilancia, por "encendido" ("kindling") de los mecanismos que expresan la ansiedad [13](#).

En este caso, el mecanismo central está, nuevamente, mediatizado por las eferencias del núcleo central de la amígdala, que subyacen a las expresiones neuroendocrinas y motoras del miedo y la ansiedad.

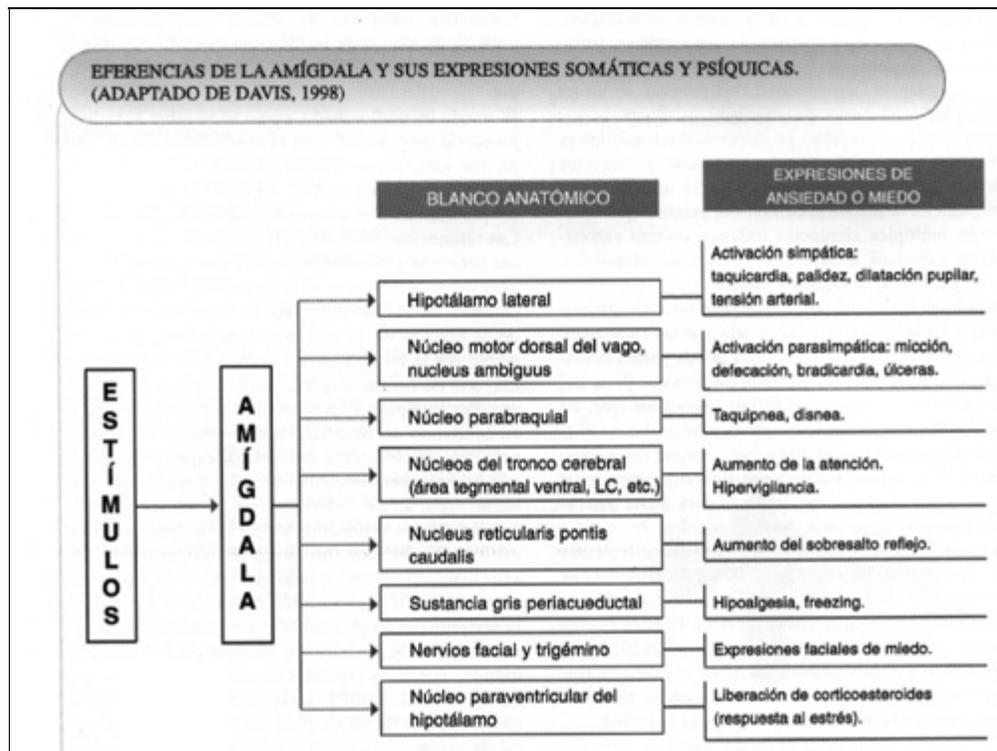
Las eferencias al hipotálamo lateral activan al sistema simpático produciendo taquicardia, dilatación pupilar, palidez y elevación de la tensión arterial [14](#). Las proyecciones al núcleo paraventricular del hipotálamo provocan la respuesta endocrina al estrés, con la liberación de CRH y la consiguiente activación del eje Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal (HHA) [15](#) [16](#).

Proyecciones al núcleo parabraquial inducirían la hiperventilación y la disnea que acompañan al miedo [17](#).

Vías eferentes directas hacia el área tegmental ventral, que actúa la vía dopaminérgica mesocortical [18](#), hacia el Locus Coeruleus (LC), centro más importante de neuronas noradrenérgicas [19](#) y proyecciones indirectas al LC por el núcleo paragigantocelular [20](#) están implicadas en la hipervigilancia propia de los estados de ansiedad y miedo condicionado.

La inervación del núcleo dorsal motor del vago y el núcleo ambiguus activan el sistema parasimpático, con expresiones como diarrea y bradicardia [21](#). Las proyecciones a la sustancia gris periacueductal serían responsables de la respuesta de paralización frente al miedo (freezing) [22](#) y de la analgesia ante el estrés agudo, mediado por la liberación de péptidos opioides [23](#) [24](#) hacia los nervios facial y trigémino intervendrían en expresiones faciales de

miedo y en la exacerbación del reflejo palpebral [25](#).



Sustrato neuroquímico

En la ansiedad y los diversos trastornos que la tienen como síntoma cardinal interviene un importante número de neurotransmisores. En este campo hay todavía muchos casos que descubrir. Existe algún consenso en que los más importantes son el GABA, la noradrenalina (NA), la serotonina (5HT), el CRH y la colecistoquinina (CCK) [26](#) [27](#). No son los únicos: también intervienen, por lo menos, la dopamina (DA) el neuropéptido Y (NPY) y la acetilcolina (AC). Los tres mencionados en primer término, el GABA, la NA y la 5HT, son los que están involucrados en los mecanismos de acción de los más importantes agentes farmacológicos desarrollados hasta ahora para el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

El GABA es un neurotransmisor muy abundante en el cerebro, e interviene en la mayoría de las sinapsis inhibitorias ya sea en forma directa o modulando otros neurotransmisores, como 5HT, NA y DA [28](#). En cuanto a los receptores, nos referimos a los GABA A, estructura pentahelicoidal en torno a un canal que regula el ingreso de Cl⁻ al interior de la neurona, despolarizándola (correlato de la acción ansiolítica o sedante de los agonistas GABA). Esta estructura contiene varios sitios alostéricos, entre ellos el sitio o receptor benzodiazepínico, para el cual no se tiene certeza acerca de sus ligandos endógenos aunque existen candidatos firmes como el agonista inverso DBI (Diazepam Binding Inhibitor) que tendrían aumentado algunos individuos vulnerables a la ansiedad [29](#). De sus tres subtipos, el que tiene más relevancia para la ansiedad y el sueño es el BZ1. El grupo más utilizado de ansiolíticos a la fecha son agonistas completos. Nos referimos a las benzodiazepinas, principalmente las de "alta potencia" como, por ejemplo, el alprazolam. Se encuentran en investigación avanzada agonistas parciales, como el imidazenil, el bretazenil, y sobre todo el abecarnil [30](#), y esteroides neuroactivos, que también activarían el complejo GABA A [31](#).

La NA actúa desde el LC hasta regiones como el tálamo y la corteza, contribuyendo a desarrollar hipervigilancia.

La actuación del sistema nervioso simpático vía hipotálamo lateral se realiza por la acción de la adrenalina y la NA en los receptores beta adrenérgicos [32](#). El bloqueo de estos receptores explica la acción del propranolol y agentes afines de neutralizar expresiones somáticas de la ansiedad como la taquicardia. En cambio, los antagonistas alfa2 presinápticos como la clonidina reducen el impulso noradrenérgico por "accionar el freno".

La intervención de la 5HT es más compleja. Interactúa con otros neurotransmisores como la NA a nivel del LC y sus proyecciones en la amígdala [33](#) También tiene interacción con el GABA a nivel del hipocampo [34](#).

Una visión excesivamente simplificadora postula que en la ansiedad hay un exceso de 5HT así como en la depresión hay una falta. Un agonista parcial 5HT con interacciones complejas en los receptores 5HT, la m-clorofenilpiperazina (mCPP) mostró ser ansiógena tanto en individuos sanos como en pánicosos [35](#). Si hay un exceso de 5HT, los receptores 5HT1A pueden estar regulados en baja (down regulation) y ésta sería una de las causas de la ansiedad. Esta alteración del receptor podría ser corregida por el agonista parcial 5HT1A buspirona y ser el sustrato neuroquímico de su acción como ansiolítico [36](#). Pero la 5HT también interviene en la acción de antidepresivos serotoninérgicos sobre la ansiedad. Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS): fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina y citalopram tienen probada eficacia en trastornos de ansiedad como el TOC, el TP, el TEPT y las fobias. El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) venlafaxina está aprobado por la FDA desde 1998 para el tratamiento del TAG y se supone que los ISRS tendrían un efecto similar. El bloqueo 5HT2 también parece ser un mecanismo válido para el control de la ansiedad. Algunos antidepresivos como el trazodone, el nefazodone y la mirtazapina comparten este mecanismo combinado con otros y poseen ciertas propiedades ansiolíticas. El diseño de fármacos que tienen al mismo tiempo agonismo 5HT1A y bloqueo 5HT2 es una de las recientes líneas de investigación en el tratamiento de la ansiedad [37](#). Recientes estudios sobre un tetrapéptido endógeno llamado 5-hidroxitriptamina-modulina permiten inferir que actúa como modulador alostérico en los receptores serotoninérgicos 5HT1B e intervendría en el control de la ansiedad [38](#).

Particularmente interesante es el papel de la hormona liberadora de corticotrofina (Corticotropin Releasing Hormone: CRH o Corticotropin Releasing Factor: CRF). Producido y liberado por el núcleo paraventricular del hipotálamo por efecto de estimulación por el núcleo central amigdalino, activa el eje HHA desencadenando una cascada hormonal cuya consecuencia es la liberación de glucocorticoides por la corteza suprarrenal. Los glucocorticoides llegan al cerebro pudiendo causar determinadas lesiones, particularmente a nivel de las células piramidales del área CA3 del hipocampo, por producir primero poda del árbol dendrítico y luego muerte neuronal en pacientes con TEPT. Se ha visualizado con RMN empequeñecimiento del hipocampo en pacientes con TEPT [39](#). Esta destrucción celular, en la que participaría la excitotoxicidad glutamatérgica en receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) puede producir déficits en la memoria declarativa [40](#).

Abandonando el viejo dogma que postulaba que las neuronas jamás se regeneran, se ha descubierto en mamíferos la neurogénesis continua, es decir la producción en el adulto de nuevas neuronas granulares en el gyrus dentado del hipocampo. Este proceso es inhibido por el estrés involucrando la coparticipación de hormonas esteroides y glutamato [41](#) [42](#). Parece ser que esta inhibición es revertida por la 5HT [43](#).

Pero el CRF no sólo actúa a través del eje HHA. También tiene una acción directa en el cerebro. Además del núcleo paraventricular del hipotálamo los blancos más importantes para sus efectos son el LC, el núcleo central de la amígdala y la stria terminalis. Allí se encuentran receptores para esta sustancia llamados CRF1 y CRF2. Los receptores CRF1 parecen ser específicos para la ansiedad. Un neuropéptido recientemente descubierto, la urocortina sería también un ligando endógeno de los receptores CRF1 con efectos ansiógenos similares al CRF [44](#). El receptor CRF1 también estaría involucrado en funciones cognitivas como la memoria espacial [45](#).

Lo dicho justifica el hecho de que una de las líneas de investigación para el diseño de nuevos ansiolíticos sea la búsqueda de antagonistas del CRF como el CP-154526 cuyo estudio se encuentra en fase experimental [46](#). Pero fármacos ya conocidos y utilizados también actúan sobre este sistema. Algo muy interesante es que tanto la administración aguda como crónica de alprazolam, disminuye la concentración de CRF en LC y, en forma crónica, la expresión genética de urocortina y receptores CRF [47](#).

Otro neuropéptido ansiógeno, la CCK puede inducir ataques de pánico en individuos pánicosos y, en menor medida, en voluntarios sanos [48](#). Se han encontrado dos subtipos diferentes de receptores para la CCK, los CCKA y los CCKB. Se descubrió que la estimulación tanto de los receptores CCKA como la de los receptores CCKB produce ansiedad, y su bloqueo, en general, tiene efectos ansiolíticos. Un agonista selectivo CCKB, el BC264 no fue ansiógeno, pero intensificó la atención y/o la memoria. Esto llevó a postular la existencia de un subtipo de receptor CCKB, el CCKB1, responsable de la ansiedad y el CCKB2 que regularía funciones cognitivas como las mencionadas. Por lo tanto la investigación farmacológica del CCK podrá dar frutos no sólo en el descubrimiento de ansiolíticos sino también en el de eventuales activantes cognitivos [49](#).

En cambio, el neuropéptido Y (NpY) tiene acción ansiolítica. Es uno de los péptidos más abundantes del sistema nervioso central y está vastamente distribuido, pero su mayor concentración se encuentra a nivel del hipocampo. Se supone que también tiene intervención en algunas funciones cognitivas [50](#). Se le atribuye asimismo alguna intervención en el control de la actividad endocrina del hipotálamo y la hipófisis [51](#). Se conocen distintos subtipos

de receptores para este péptido. De ellos el Y1 parece estar implicado en el control de la ansiedad, no así el Y2 y el Y3 [52](#).

Conclusión

La ansiedad ha sido siempre uno de los temas centrales de la psiquiatría tanto desde el punto de vista de las vertientes biológicas como de las psicológicas. Con la visión integradora y no reduccionista que tiende a prevalecer actualmente, el estudio de la ansiedad es un punto privilegiado para aproximarse a vislumbrar la interfase mente-cerebro y aún mente-cerebro-cuerpo.

Ya hemos visto como estímulos eléctricos, quirúrgicos o químicos (drogas) inducen en los seres vivos las expresiones típicas de ansiedad y miedo. Y también como otras sustancias, que llamamos ansiolíticos, las mitigan. También las experiencias de la vida son estímulos o estresores que producen una acción semejante por el efecto traumático que dejan en la memoria, instaurando las diferentes ansiedades y miedos condicionados por el fenómeno de potenciación a largo plazo. La memoria asociativa activa la reacción de ansiedad o miedo ante distintas representaciones. Pero así como existen experiencias ansiógenas, también hay experiencias ansiolíticas, que sustituyen las asociaciones que evocan el trauma por otras asociaciones más benignas (efecto de extinción). Estas experiencias pueden ser el apoyo de figuras cercanas positivas y los vínculos enriquecedores. Estos vínculos pueden darse en el modo de la buena psicoterapia, sea ésta de inspiración cognitiva, conductual o psicoanalítica.

¿Serán las psicoterapias del futuro intervenciones estrictamente planificadas según su efecto dirigido sobre los circuitos de la ansiedad? ¿O las cualidades humanas y afectivas del terapeuta seguirán siendo el motor de su desarrollo? ¿Qué diferencias habrá entre los ansiolíticos del futuro y el fruto que comían los Lotófagos?

Bibliografía

1) Homero. "La Odisea", *Libresa, Quito, Ecuador, 1991. Canto IX. pp 151-163*

2) Ninan, P.

"The Functional Anatomy, Neurochemistry and Pharmacology of Anxiety"
J. Clin Psychiatry 1999, GP, Suppl 22. 12-17

3) Stahl, Stephen.

"Psicofarmacología Esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas".
Cap 7, Traducido por Rosa Redolat Ibarra, 1998. Editorial Planeta Argentina. Fascículo 4, 247-304

4) Servant, D.

"What role does psychosocial environment play in anxiety?"
Encephale, 1998. May-June 24 (3) 235-41

5) Davis, M.

"Neurobiology of Fear Responses. The role of the Amygdala" en "The Neuropsychiatry of Limbic and Subcortical Disorders"
editado por Solloway, S; Malloy, P y Cummings, *J. Am. Psych. Press, Washington, 1992. 71-91.*

6) Charney DS & Deutch, A (1996)

"A Functional Neuroanatomy of Anxiety and fear. Implications for the Pathophysiology and Treatment of Anxiety Disorders"
Critical Reviews in Neurobiology 10 419-446.

7) Davis, M.

"Are Different Parts of the Extended Amygdala Involved in Fear versus Anxiety?"

Biol. Psychiatry, 1998. Dec 15, 44 (12) 1239-47

8) Breiter, HC; Etcoff, NL; et al (1996)

"Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression"
(Neuron 17-875-887).

9) Blanchard, DC; Blanchard, R.

"Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions"
Journal of Comparative and Physiological Psychology, 1972, 81; 281-290.

10) Mineka, S; Davidson, M; Cook, M; et al "Observational conditioning of snake fear in rhesus monkeys"
J. Abnorm. Psychol. 1984, 93; 355-372.

11) Sanders, SK; Shekhar, A.

"Regulation of anxiety by GABAA receptors in the rat amygdala".
Pharmacol. Biochem. Behav. 1995; 52; 701-706.

12) Halsband, SA.

"Tratamiento Psicofarmacológico del Trastorno por Estrés Postraumático"
Vertex Rev. Arg. de Psiquiat. 1998, Vol. IX: 67-71.

13) Post, R & Ballenge, J

"Kindling Models for progressive development of psychopathology"
en Van der Praag (Ed) *Handbook of Biological psychiatry*. New York, Marcel Dekker, (609-651).

14) Le Doux, JE; Iwata, J; Cicchetti, P; et al. "Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear "
J. Neurosci, 1988; 8 2517-2529.

15) Gray, TS; Carney, ME; Magnusson, DJ. "Direct projections from the central amygdaloid nucleus to the hypothalamic paraventricular nucleus: possible role in stress-induced adrenocorticotropine release".
Neuroendocrinology, 1989; 50; 433-446.

16) Sullivan, GM; Coplan, JD; Gorman, JM (1998) "Psychoneuroendocrinology of anxiety disorders".
Psychiatric Clinics of North America 21. 397-412.

17) Takeuchi, Y; Mc Lean, JH; Hopkins, DA. "Reciprocal connections between the amygdala and parabrachial nuclei: ultrastructural demonstration by de generation and axonal transport of horseradish peroxidase in the cat".
Brain Res 1982; 239:538-588.

18) Wallace, DM; Magnuson, DJ; Gray, TS. "Organization of amygdaloid projections to brainstem dopaminergic, noradrenergic and adrenergic cell groups in the rat"
Brain Res Bull, 1992, 28: 447-454.

19) Rasmussen, K; Jacobs, BK.

"Single unit activity of locus ceruleus in the freely moving cat II; conditioning and pharmacologic studies".
Brain res, 1986; 371: 335-344.

20) Aston-Jones, G; Ennis, M; Pieribone, VA; et al: The brain nucleus locus ceruleus: restricted afferent control of a broad efferent network.
Science 1986; 234; 734-737.

21) Veening, JG; Swanson, LW; Sawchenko, PE: "The organization of projections from the central nucleus of the amygdala to brainstem sites involved in central autonomic regulation: a combined retrograde transport-

inmunohistochemical study".
Brain Res 1984; 303; 337-357.

22) Beitz, A.

"The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat".
Neuroscience 1982, 7; 133-159.

23) Fanselow, MS; Helmstetter, FJ.

"Conditioned analgesia, defensive freezing, and benzodiazepines"
Behav Neurosci 1988; 102; 233-243.

24) Watkins, LR; Mayer, DJ.

"Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems".
Science 1982; 216: 1185-1192.

25) Canli, T; Brown, TH.

"Amygdala stimulation enhances the rat eyeblink reflex through a short latency mechanism".
Behav Neurosci 1996, 110; 51-59.

26) Coplan, JD; Lydiard, RB. (1998) "Brain circuits in Panic Disorder".
Biological Psychiatry, 44; 1264-1276.

27) Rush, AJ; Stewart, RS; et al (1998). "Neurobiological basis for psychiatric disorders" en RN Rosenberb & DE. Pleasure (Eds)
Comprehensive Neurology (2nd ed) Ny John Wiley and Sons, 555-603.

28) Horger, BA; Roth, RH.

"The role of mesoprefrontal dopamine neurons in stress"
Crit. Rev. Neurobiol, 1996 10 (3-4) 395-418.

29) Pelissolo, A

"Recepteur des benzodiazepines: l'enigme du ligand endogene".
Encéphale 1995 Mar Apr: 21 (2) 133-40.

30) Rickels, K. "A double-blind placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder".
J. Clin. Psychopharmacol 2000 Feb; 20 (1) 12-18.

31) Zinder, O; Dan, DG. "Neuroactive steroids: their mechanism of action and their function in the stress response"
Acta Physiol Scand, 1999 Nov; 167 (3): 181-8.

32) Carvey, Paul M. "Drug Action in the Central Nervous System".
Oxford Univ. Press, NY, 1998, Cap. 6. "Sedative-Hypnotics and Anxiolytics". 123-150.

33) Dubrovsky, SL; Thomas, M.

"Beyond specificity effects of serotonin and serotonergic treatments of psychobiological dysfunction".
J. Psychosom. Res. 1995; 39; 429-444.

34) Nazar, M; Siemiakowski, M; Czlonkowska, A; et al.

"The role of the hippocampus and 5HT/GABA interaction in the central effects of benzodiazepine receptor ligands"

J. Neural Transm. 1999; 106 (5-6); 369-81.

35) Charney, DS; Woods, SW; Krystal, JH; et al. (1990).

"Serotonin function and human anxiety disorders"

en PMWhitaker-Azmitia 85 J. Peroutka (Eds). *The neuropharmacology of serotonin* (pp. 104-113) New York. New York Academy of Sciences.

36) Ninan, P; Cole, JO; Yonkers, KA.

"Nonbenzodiazepine anxiolytics"

en: "Schatzberg, AF; Nemeroff CB eds. "Textbook of psychopharmacology" 2nd ed. Washington DC. American Psychiatric Press 1998. 287-300.

37) Kunovac, JL; Stahl, SM.

"Future directions on anxiolytic pharmacotherapy"

Psichiatr. Clin. North Am. 1995. Dec, 18 (4) 895-909.

38) Grimaldi, B; Bonnin, A; Fillien, MP, et al

"5-Hydroxy Triptamine-moduline: a novel endogenous peptide involved in the control of anxiety"

Neuroscience 1999; 93 (4): 1223-5.

39) Bremner, JD; Randall, P; Scott, TM; et al.

"MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder"

Am. J. Psychiatry 1995, Jul; 152 (7) 973-81.

40) Mc Ewen, BS.

"Stress and hippocampal plasticity"

Annu Rev Neurosci 1999; 22: 105-22.

41) Mc Ewen, BS.

"Gonadal and adrenal steroids regulate neurochemical and structural plasticity of the hippocampus via cellular mechanisms involving NMDA receptors"

Cell. Mol. Neurobiol. 1996 Apr, 16 (2) 103-16.

42) Gould, F; Mc Ewen, BS; Tanapat, P; et al.

"Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation".

J. Neurosci. 1997 Apr. 1, 17 (7) 2492-8.

43) Brezun, JM; Daszuta, A.

"Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons"

Eur. J. Neurosci 2000, Jan, 12 (1) 391-396.

44) Koob, GF. "A role of corticotropin releasing factor and urocortin in behavioral responses to stressors"

Brain Res 1997. Nov 27, 848 (1-2) 141-152.

45) Contarino, A; Dellu, F; Koob, GF; et al.

"Reduced anxiety-like and cognitive performance in mice lacking the corticotropin-releasing factor receptor 1"

Brain Res, 1999 Jul 17; 835 (1) 1-9.

46) Griebel, G; Perrault, G; Sahger, DJ.

"Characterization of the behavioral profile of the non-peptide CRF receptor antagonist CP-154, 526 in anxiety models in rodents. Comparison with the diazepam and buspirone"
Psychopharmacology (Berl) 1998 Jul, 138 (1) 55-66.

47) Skelton, KH.

"Chronic Administration of the Triazolobenzodiazepine Alprazolam produces opposite effects on corticotropin-releasing factor and urocortin neuronal systems"
J. Neurosci 2000 Feb, 01; 20 (3) 1240-1248.

48) Bourin, M; Malinge, M; Vasar, E; Bradwejn, J.

"Two faces of Cholecystokinin: anxiety and schizophrenia"
Fundan. Clin. Pharmacol. 1996; 10 (2) 116-26.

49) Dauge, V; Lena, I.

"CCK in anxiety and cognitive processes"
Neurosci Biobehav. Rev. 1998 Oct; 22 (6) 815-25.

50) Redrobe, JP.

"Multiple Receptors for neuropeptide Y in the hippocampus: putative roles in seizures and cognition"
Brain Res 1999 Nov 22; 848 (1-2) 153-166.

51) Heilig, M; Widerlov, E.

"Neurobiology and clinical aspects of neuropeptide Y"
Crit. Rev. Neurobiol. 1995, 9 (2-3) 115-36.

52) Gehlert, DR.

"Subtypes of receptors for neuropeptide Y: implications for the targeting of therapeutics"
Life sci. 1994; 55 (8) 551-62.

La angustia en la práctica psicoanalítica



Lía Ricón

Profesora Titular Consulta, Depto. de Salud Mental, y Directora de Carrera de médico especialista en psiquiatría, Facultad de Medicina (UBA).

Profesora Titular, Salud Mental IV, Facultad de Medicina (Universidad Favaloro).

Psicoanalista Titular en función didáctica de la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA).

Con el propósito de conseguir una definición que nos sea útil, podemos unificar el concepto de angustia entendida como "angor" (sensación física conocida por los médicos en su forma "angor pectoris") con el de ansiedad, sensación displacentera particularmente psíquica. En suma como dice el diccionario, vamos a hablar de un: "Malestar psíquico y físico, nacido del sentimiento de inminencia de un peligro, caracterizado por un miedo difuso que puede ir desde la inquietud al pánico, acompañado de sensaciones penosas de constricción epigástrica o laríngea [...] En filosofía, a partir de Kierkegaard y el existencialismo, se habla de la angustia definiéndola como la inquietud metafísica nacida de la reflexión sobre la existencia". Los objetivos de este trabajo dejan afuera la posibilidad de discusión a este último nivel.

Otro punto de vista desde el que puede entenderse la angustia es considerándola como un estado de ánimo surgido de la falta de contacto consigo mismo, producido por el trabajo alienado centrado exclusivamente en la producción, fuertemente promocionado por la sociedad de consumo. El ocio -tan mal entendido en la cultura occidental- permitiría estar fuera de la angustia, si se lo acepta como una actitud ante la vida, en la que no hay oposición entre trabajo y ocio.

En otro ámbito de ideas, resulta inevitable pensar que en nuestro mundo "aldeizado" la falta de angustia, o dicho de otro modo la posibilidad de ser felices, es puntiforme, se presenta solamente en aquellos momentos en los que podemos sustraernos al bombardeo mediático que nos muestra los sufrimientos y privaciones humanas, que a pesar de los fabulosos adelantos técnicos de los últimos tiempos, no han sido posible eliminar. Esto, obviamente, si padecemos o disfrutamos... (¿cómo decirlo?) de la empatía, esa posibilidad de sentir con el otro sin maniqueísmos raciales o políticos.

Sirva lo que termino de decir, para entender en qué medida somos vulnerables a la angustia y cuán difícil puede ser encontrar la línea divisoria entre el monto de angustia que puede actuar como motor para resolver problemas y la angustia que hay que intentar suprimir por el daño que produce tanto a quien la padece como a su entorno.

Veamos ahora qué entendemos los psicoanalistas por angustia. Definamos primero "angustia ante un peligro real". El riesgo al usar los términos: peligro real es que podríamos estar poniendo el acento no en la angustia sino en lo que la motiva, como si el mundo externo pudiera hacerse sentir sin que se pusiera en movimiento el psiquismo, es decir actuar sobre una especie de neutralidad psíquica. Esta precisión es importante porque podríamos suponer que siempre que hay un peligro real justificamos la angustia, y no es tan así como veremos. Quiero decir que no hay una correspondencia lineal. La reacción es fuertemente singular y privativa de cada ser humano.

Freud hace una distinción, que vale la pena conocer y entender, entre **angustia automática** y **angustia señal**, tomándolas como términos que se oponen. La primera, la angustia automática, es la reacción que se produce cada vez que alguien se encuentra en una situación traumática de origen externo o interno que no puede dominar o controlar. Es una respuesta espontánea del organismo a la situación traumática o a su reproducción. Se refiere a un tipo de reacción, no prejuzga sobre el origen interno o externo de las excitaciones traumatizantes.

La **angustia señal** –término introducido por Freud en la revisión de su teoría de la angustia– designa un dispositivo puesto en acción por el yo, ante una situación de peligro para evitar ser desbordado por el aflujo de excitaciones. Esta señal de angustia reproduce, en forma atenuada, la reacción de angustia vivida primitivamente por el sujeto en una situación traumática, lo que permite desencadenar los llamados mecanismos de defensa. El desencadenamiento de la señal de angustia no está necesariamente subordinado a aumento o disminución de las excitaciones, puede funcionar como "símbolo mnésico" o "símbolo afectivo" de una situación que no está aun presente y que se trata de evitar. De todos modos el afecto producido como **señal** ha sido sufrido en el pasado como **angustia automática**. Los afectos displacenteros repetidos bajo una forma atenuada son capaces de movilizar la censura.

Dice textualmente Freud en su texto "*Inhibición síntoma y angustia*": "En ambos aspectos, como fenómeno automático y como señal de socorro, la angustia demuestra ser producto del desvalimiento psíquico del lactante, que es el obvio correspondiente de su desvalimiento biológico. La llamativa coincidencia de que tanto la angustia del nacimiento como la angustia del lactante reconozca por condición la separación de la madre no ha menester de interpretación psicológica alguna; se explica harto simplemente, en términos biológicos, por el hecho de que la madre, que primero había calmado todas las necesidades del feto mediante los dispositivos de su propio cuerpo, también tras el nacimiento prosigue esa misma función en parte con otros medios. Vida intrauterina y primera infancia constituyen un continuo, en medida mucho mayor de lo que nos lo haría pensar la llamativa cesura (corte) del acto del nacimiento. El objeto madre psíquico sustituye para el niño la situación fetal biológica. Mas no por ello tenemos derecho a olvidar que en la vida intrauterina la madre no era objeto alguno, y que en esa época no existía ningún objeto".

Después de lo dicho podemos entender cabalmente la definición de mecanismos de defensa, indispensable para entender las consecuencias de la angustia. Se trata de técnicas del yo utilizadas para controlar o evitar la angustia. No son reacciones ante los conflictos. Como vimos mas arriba, los conflictos son esas situaciones de la vida cotidiana, que nos enfrentan a cierto monto de frustración. La reacción que produce la frustración inherente a los conflictos lleva o bien a luchar para conseguir lo que queremos, o bien a dejar el campo si entendemos que las dificultades serán superiores a nuestras fuerzas (un enemigo que nos devastaría) o bien a intentar algún tipo de transacción o componenda. En el ejemplo clásico imaginamos un chico peleando con otro por un juguete, digamos también un adulto compitiendo por un cargo de mayor jerarquía: si es factible el éxito con la pelea, se pelea; si las fuerzas son muy desparejas, mas vale alejarse del campo; si se entiende que conviene más negociar, se negocia. El zorro de la fábula de La Fontaine no usa ninguna de estas técnicas realistas. La frustración que le produce no alcanzar las uvas le hace decir simplemente: "Las uvas están verdes". Me parece importante mencionar que opciones como la del zorro son muy caras, gastan energía permanentemente para mantener fuera de la conciencia el deseo de las uvas, la calidad de las uvas, el placer de comerlas, la necesidad de ser alimentado que es insoslayable para el cuerpo anatomo-fisiológico, etc. En la práctica, la utilización indiscriminada y permanente de los mecanismos de defensa se traduce en cansancio, falta de energía y de entusiasmo, pérdida de alegría de vivir y falta de imaginación y de impulso para implementar nuevos planes. No somos, muchas veces, responsables de los ataques que recibimos, de las circunstancias adversas en las que nos toca vivir, pero si somos responsables del tipo y calidad de nuestras reacciones, de la organización de nuestras defensas.

Vemos así que por una parte la angustia puede ser intolerable y los mecanismos de defensa, si se usan permanentemente empobrecen la vida y dificultan la posibilidad de disfrutar lo que tengamos a nuestro alcance.

¿Cómo actuar entonces?

Los mecanismos de defensa implican algún tipo de desconocimiento de la realidad. Pensemos otra vez en el zorro mirando las uvas que no puede alcanzar. Por una parte niega sus apetencias y necesidades y por otra desconoce la calidad de las uvas diciendo que están verdes.

Este es el punto en el que somos *vulnerables* a la angustia, porque no la podemos soportar. Retomando lo de reacción ante un peligro real, lo que cuenta es que el psiquismo no puede tolerar lo que le pasa, sea justificado o no, real o fantaseado.

El modelo de tratamiento del psicoanálisis apunta a la solución de las situaciones que provocan angustia, esto es hacerle comprender al zorro que no se trata de uvas verdes sino de dificultades inherentes o bien a la ubicación de la parra o bien a sus dificultades personales (digamos "zorrales") para dar un salto suficientemente alto o buscar un banco, o un palo, o consultar a un experto, o buscar un grupo de zorros para poder subirse uno arriba de otro y alcanzar las apetecidas uvas. Todo esto puede hacerse solamente con cierto monto de insatisfacción, podemos decir de angustia. Si este monto puede soportarse y no afecta de modo tal que las consecuencias puedan ser irreparables, podemos seguir adelante con nuestro tratamiento que, como dije, apunta a resolver definitivamente los conflictos que han devenido traumas*. Si esto no es así, si el monto de angustia no puede servir como motor porque inunda el campo y produce sufrimiento intolerable o riesgos de pérdidas irrecuperables tanto para el analizado como para su entorno, no sería ético seguir con un tratamiento centrado en sí mismo, en el método psicoanalítico, como si el objetivo fuera solo la ortodoxia de un procedimiento y no el alivio del dolor humano.

Este es el momento en el que los psicoanalistas tenemos que intentar otros recursos terapéuticos. Valga la aclaración: el psicoanálisis es una forma de psicoterapia y tal como la estamos entendiendo es la que consideramos capaz de resolver definitivamente las causas de la angustia intolerable. Enfatizo que no se trata de intentar cambiar el mundo externo al psiquismo, sea este la realidad exterior o nuestro propio cuerpo, sino poder

controlar, dirigir, ordenar, conducir, decidir nuestra propia vida sin necesitar, de modo permanente del oscurecimiento o de la distorsión de lo que no queremos ver. La oscuridad y la distorsión no permitirán actuar adecuadamente. Recordemos también que para seguir con este procedimiento, en forma similar a lo que le ocurre a un cirujano, debemos contar con el aval del paciente. El cirujano con el paciente dormido, podría eventualmente seguir con una intervención. Nuestros pacientes que siguen viviendo sus vidas todo el tiempo aun cuando no están con nosotros, si no pueden tolerar la angustia van a dejar el tratamiento o van a sufrir consecuencias tal vez irreparables.

Voy a ilustrar lo dicho con algunas viñetas clínicas. En primer lugar expondré mi conducta terapéutica ante reacciones de angustia por las que fui consultada, producidas como consecuencia de atentados o cataclismos de distinto tipo. En primer lugar no todos los afectados sufrieron reacciones de angustia, esto quiere decir que el mismo hecho externo provocó reacciones diversas en función de las características de cada psiquismo singular. De la *vulnerabilidad* particular de cada sujeto.

En los tres casos que voy a referir mi conducta terapéutica fue diferente. En dos de ellos entendí que mi efecto personal como instrumento para calmar la angustia iba a ser insuficiente por lo que instruí al familiar más confiable para el consultante y también para mí, por sus características personales, pidiéndole que acompañara todo el tiempo al afectado, siguiendo, en términos generales, la orientación que la persona en cuestión diera a la conversación, esto es no sacando el tema del campo de la comunicación, pero tampoco insistiendo en él si había momentos de focalización en otros contenidos. El resultado fue el alivio esperado. La ventaja de este procedimiento es que tanto quien consulta como su familia pueden utilizar sus propios recursos. El susto o la urgencia de consultar a un experto obnubilan, a veces, la posibilidad de reconocer las propias posibilidades de solución. Nuestro objetivo es promover la salud y ésta, como sabemos, está, en diversos aspectos, en relación con la utilización de los recursos propios.

Otro de los consultantes, con un monto mayor de ansiedad y sin familiar sobre quien pudiéramos contar, fue medicado con un ansiolítico especificándole que el fármaco es a la angustia como el analgésico al dolor. No curamos una fractura con un analgésico, pero no sería ético pedir a alguien que soporte el dolor porque el analgésico no cura la fractura.

Veamos algunos ejemplos de lo ocurrido en medio de un proceso analítico: se trata de un analizando que estaba atravesando un buen proceso analítico. Situaciones externas imprevisibles que incidieron especialmente en la sensible zona temporal y espacial en la que estábamos trabajando desencadenaron un cuadro de angustia. Es un hombre en edad media de la vida con irreparables situaciones de pérdida en su infancia y en su adolescencia que fueron negadas tanto por él como por su grupo familiar. La "recuperación" de la memoria de esos hechos y la lucha contra la negación y otros mecanismos se estaba cumpliendo con esfuerzo y con un monto de angustia tolerable. En ese momento su padre y su único hijo de diez años tuvieron un accidente de aviación en el que ambos murieron. No fue esa una coyuntura como para seguir imperturbable con el procedimiento ortodoxo y, en función del monto de responsabilidades que debía asumir el paciente, decidí indicarle ansiolíticos, con la misma aclaración sobre el carácter puramente sintomático y circunstancial a que hice referencia en el caso anterior. Pasada la situación aguda volvimos al tratamiento sin psicofármacos, habiéndose adquirido con esta conducta terapéutica un conocimiento importante. Por una parte la certeza de tener a mano recursos de acción inmediata, los ansiolíticos como "analgésicos" de la angustia, que pudieron ser usados en la emergencia y por otra la permanencia de los recursos propios. Con esta conducta terapéutica se ataca también la omnipotencia presente en quien quiere resolver situaciones sin ninguna ayuda como si viviera en un desierto, sin recurrir ni a un experto ni a un psicofármaco.

Otro ejemplo interesante es el de situaciones que le ocurren particularmente a terapeutas en los comienzos de su práctica. Es una de las formas del conocido furor curandis de la práctica médica. El entusiasmo que puede producir darse cuenta de cuáles fueron los pasos que se pusieron en juego en el desarrollo de los mecanismos defensivos, puede llevar a que se intente acelerar el proceso más allá de las posibilidades del analizado y se presente una situación en la que se pierdan las defensas que aunque inadecuadas y costosas han servido para evitar la angustia intolerable en un momento en el que aun no se cuenta con posibilidades nuevas para lidiar con las dificultades. Esto ocurre a veces con interpretaciones muy "regresivantes" en pacientes muy perturbados, con fallas en la constitución de la identidad. Se trata de personas que no pueden entender el "como si" de la situación analítica. Estas situaciones se pueden prever, pero si no se pudo hacerlo y aparece la angustia incontrolable, no se puede hacer cargar al analizando con las consecuencias del mencionado furor curandis del terapeuta. Entonces, además de pensar en si se debe seguir con el tratamiento o derivar el paciente a otro terapeuta, se debe indicar psicofarmacoterapia.

En síntesis lo importante es poder establecer la difícil línea divisoria que separa tres tipos de angustia: por una parte la angustia como motor para buscar soluciones, como hilo que nos permite acceder a los conflictos que devinieron traumáticos y sin la cual no podemos trabajar como psicoanalistas con la pretensión de acceder a lo que está más allá de la conciencia, utilizando la conocida expresión de Freud. Tal vez no deberíamos llamar angustia a este afecto porque como reacción a la frustración, transita un camino que va desde el impulso indispensable para emprender una tarea hasta una franca vivencia de displacer, que puede, con variaciones individuales importantes transformarse en intolerable.

Otra categorización merece la angustia que puede producir consecuencias irreparables y que constituye una emergencia a la que debemos acceder con procedimientos adecuados a la necesidad de solución.

En tercer término, las situaciones de angustia permanente, podríamos decir básica, inmodificable, que puede darse ya sea por situaciones insalvables del cuerpo anátomo-fisiológico o por historias personales con consecuencias no modificables por tratamientos a nuestro alcance a la altura actual de los conocimientos o por circunstancias en las que esté inmerso un paciente y que en algún lapso no puede evitar. En este último caso no podemos condenar a una persona que deba por ejemplo, sufrir situaciones de trabajo altamente insalubres por el monto de tensión (bastante frecuente en este tiempo de cambios económicos tan violentos y de desconocimiento de lo singular en beneficio de los intereses empresarios) a que las siga soportando sin una ayuda inmediata y efectiva como es la dada por el psicofármaco. Aquí si es muy importante enfatizar fuertemente el carácter sintomático del alivio y la necesidad de evaluar si realmente era inevitable estar en la situación que produce el síntoma (el trabajo en el ejemplo que estamos dando) o bien la posibilidad de evitarla en el presente. De todos modos esto es suficientemente singular como para no poder esquematizarlo en este escrito.

Me queda una reflexión final. Los psicoterapeutas en la situación actual de desarrollo de teorías y técnicas, no podemos ser especialistas en todas las posibilidades de solución que deben ofrecerse a quien consulta. Somos en cierta medida como los generalistas de la clínica. Debemos estar especialmente alertas para discriminar entre lo que el paciente realmente necesita y lo que nosotros sabemos hacer con mayor solvencia. La angustia es un síntoma que puede alcanzar niveles de intensidad intolerables. A nivel humano, este padecimiento entendido a través del modelo psicoanalítico de funcionamiento del psiquismo, es pasible de ser aliviado si se comprenden claramente las motivaciones. Sin embargo el carácter invasor del síntoma y la *vulnerabilidad* humana hacen que muchas veces no sea ético ni posible esperar la solución definitiva que puede proporcionar el proceso psicoanalítico y sea indispensable, como ya he dicho, implementar otros recursos, tales como las terapias familiares o la psicofarmacoterapia.

*Distinguimos trauma de conflicto. El trauma es un acontecimiento intenso que implica una carga de excitación excesiva con respecto a la tolerancia del sujeto y a su capacidad de responder adecuadamente. La situación no es controlable y no se puede hacer una elaboración adecuada. Provoca efectos penosos durables en la organización del psiquismo. El conflicto es el acontecimiento cotidiano que nos lleva a tener que tomar decisiones, que podemos controlar, manejar y utilizar para enriquecernos.

Clínica de la vulnerabilidad



Roberto Sivak

Médico psiquiatra.

Psicoanalista. J.T.P.Depto.Salud Mental (UBA).

Coordinador del Equipo de Psicopatología de la División Salud Mental del Hospital "T. Alvarez".

Presidente del Capítulo de Psicotraumatología y co-Secretario del Capítulo de Medicina Psicopatológica de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

"... Todos reaccionamos de manera similar ante ciertos estímulos biológicos y psicológicos, pero aparte, todos tenemos nuestras propias formas individuales de reaccionar. El estudio de estas reacciones individuales específicas así como el de las reacciones generales es de lo más apasionante, y requiere mucha más investigación de la que se ha producido".

(G. Pollock, Especificidad combinatoria y series complementarias... en "Lecturas de lo psicopatológico", 1991).

Introducción

El objetivo de este trabajo es realizar una puesta al día sobre el concepto de vulnerabilidad tanto en sujetos sanos como en enfermos. Se incluyen en el mismo indicadores clínicos -entrevista y cuestionarios- útiles para el médico clínico y otros trabajadores de la salud, que permiten prever un mayor riesgo ante situaciones estresantes o la eventual evolución desfavorable de un paciente que ya presente una afección psicológica u orgánica. A fin de ejemplificar los conceptos de distres, modos de afrontamiento y la relación de la vulnerabilidad con los sucesos vitales, la calidad de vida y la red social de apoyo se presentan tres viñetas clínicas.

Por último se sugieren recursos terapéuticos provenientes del psicoanálisis, la psiquiatría, la medicina conductual y la psicología de la salud.

Definición de vulnerabilidad

Las preguntas históricas en el campo de la medicina psicopatológica son: (Halliday J L citado por Lolás Stepke F, [5](#))

- ¿Por qué enfermó este paciente en la forma en que lo hizo?
- ¿Qué clase de persona es para comportarse en esta forma?
- ¿Por qué enfermó cuando lo hizo?

De algún modo la vulnerabilidad representa un concepto articulador que intenta responder las dos primeras preguntas y en parte la tercera. Término familiar a las diversas especialidades médicas en tanto referido a la susceptibilidad de un tejido u órgano a enfermar, hoy ha cobrado una dimensión "ecológica" y representa un tema prioritario en el campo de la prevención.

La vulnerabilidad es un concepto interdisciplinario que permite el estudio de los factores predisponentes, desencadenantes o que exacerben tanto los trastornos psicopatológicos como los somáticos y a la repercusión psicológica de estos últimos [9](#). Existe en todos los seres humanos y se revela en tiempos de crisis, estrés, calamidades y amenazas [8](#). Representa la tendencia a angustiarse y a mostrar extremos emocionales, como por ejemplo la depresión, mientras se intenta manejar situaciones complejas, reflejo de una dificultad cognitiva- y a la vez predispone a reacciones neurovegetativas, autonómicas y a lesiones tisulares.

La vulnerabilidad entonces requiere definir los modos de afrontar las dificultades cotidianas y entre éstas también la enfermedad.

Para Zukerfeld [9](#),

el problema de la *vulnerabilidad* implica:

"...considerar qué es lo que favorece que un sujeto pase, de no tener síntomas a tener síntomas funcionales; de tener síntomas funcionales a padecer lesiones tisulares; de tener conductas apropiadas para tratar esas lesiones a no tenerlas; de tener lesiones reversibles o benignas, a desarrollar lesiones crónicas, recidivantes o malignas; de la ausencia de complicaciones a la presencia de complicaciones y de una buena respuesta al tratamiento a una mala respuesta al mismo."

La *vulnerabilidad* dependería entonces del modo de afrontamiento de los problemas, de la naturaleza traumática y/o estresante de esos problemas y de la red social de apoyo con la que cuenta. A la vez se relaciona con el predominio de modos de funcionamiento psíquico con ciertos déficit que luego describiremos.

El modo de afrontamiento depende de factores constitucionales y de los recursos aprendidos por cada individuo. En la tarea médica debemos evaluar permanentemente los recursos con los que cuenta cada paciente para afrontar y procesar psicológicamente las situaciones vitales difíciles y entre ellas también el padecer una enfermedad física o mental.

Cuando se evalúa la vulnerabilidad de un sujeto se debe prestar especial atención al modo con el que enfrenta situaciones vividas como estresantes. Lazarus define al estrés psicológico como la respuesta en la que un individuo interpreta o evalúa el significado de un evento como desafiante, amenazante o dañino. Para el autor la variable que puede influir específicamente en la producción de enfermedad está en la relación que se establece entre el individuo y el entorno expresada en el concepto de estrategia de afrontamiento. Afrontar remite a la idea de conducta resolutiva de problemas, encaminada a proporcionar alivio, recompensa, reposo y equilibrio [8](#). El término proviene de la psicología cognitiva y es muy utilizado en disciplinas nuevas como la psicología de la salud. Implica un proceso amplio y recurrente de introspección, aprendizaje, corrección de uno mismo, ensayo propio y aplicación de pautas recogidas de fuentes externas. La enfermedad conlleva problemas personales, sociales, clínicos, administrativos y económicos. El objetivo de cualquier intervención médica o psicosocial será entonces mejorar el modo de abordaje de problemas más allá de la enfermedad propiamente dicha.

La manera de afrontar la enfermedad depende de la naturaleza del problema así como de los recursos mentales, emocionales, físicos y sociales disponibles (entre éstos la disponibilidad económica y/o de tiempo). La enfermedad influye sobre el régimen de vida del paciente y a su vez los factores psicosociales pueden dificultar la evolución de la enfermedad y su curación. (ver esquema propuesto por Zukerfeld R, más adelante).

Nos parece pertinente presentar el listado de indicadores sugerido por Weisman [8](#) sobre modos de afrontamiento posibles al cual le hemos incorporado comentarios surgidos de nuestra experiencia clínica (ver Cuadros I y II).

Cuadro I

Personas con modos adecuados de afrontamiento

- Suelen ser optimistas para sobreponerse a los problemas y mantienen alta la moral a pesar de los contratiempos.
- Tienden a ser prácticos y fijarse en los problemas y obstáculos inmediatos en vez de esperar una resolución ideal a largo plazo.
- A la hora de escoger entre una gama de estrategias o tácticas su política consiste en no perder recursos sino en aumentarlos.
- Para mejorar su manejo de la situación tienen en cuenta las posibles consecuencias.
- Acostumbran a ser flexibles y estar abiertos a las sugerencias sin perder su capacidad de decisión.
- Conservan la calma y evitan los extremos emocionales que afectan a la capacidad de raciocinio.

Estos indicadores, junto a otros que utilizamos en la práctica y que mencionaremos luego, podrían tener un valor clínico significativo para el médico general o el especialista en el momento de evaluar la capacidad de afrontamiento al estrés y, por ende, la vulnerabilidad de sus pacientes.

Podemos hallar un paralelo de estas observaciones con los aportes del psicoanálisis en relación al tipo de mecanismos de defensa más maduros o más primitivos como ser la negación, la idealización, la desmentida, así como la estereotipia y la rigidez de las defensas.

Cuadro II

Personas con modos inadecuados de afrontamiento

- Son rígidos en sus planteos, sus expectativas sobre sí mismos son exageradas y son renuentes a comprometerse con otros o a solicitar ayuda.
- Tienen opiniones absolutas sobre cómo deben comportarse los demás con poco margen de tolerancia.
- A pesar de seguir firmemente ideas prejuiciosas, pueden mostrar sorprendente sumisión o resultar muy sugestionables.
- Tienden a la negación excesiva, con incapacidad de centrarse en los problemas principales.
- Suelen ser más pasivos de lo habitual careciendo de iniciativa propia.
- A veces ceden en su rigidez emitiendo juicios aventurados o adoptando conductas atípicas.

Es interesante la mención de los extremos de omnipotencia y sumisión como indicadores de riesgo. Podríamos señalar el paralelo con el perfil de tipo A de personalidad en las coronariopatías (desafiantes, omnipotentes, con conductas de riesgo) o el tipo C (evitadores de conflicto, pasivos, "entregados" y sumisos) que se ha relacionado con la predisposición al cáncer y a las enfermedades autoinmunes [7](#).

Estas características, sin presentarse en forma absoluta, pero sí en grados variables, podrían representar dificultades a la hora de enfrentar situaciones imprevistas.

Para Weisman [8](#) la vulnerabilidad es la tendencia a angustiarse y mostrar extremos emocionales mientras se intenta manejar la situación. Posee un doble significado: a) la disposición o potencial para experimentar un gran distress (estrés patológico con repercusión física) y b) el distress en sí mismo, denominado disforia.

Desde el punto de vista psicodinámico hay coincidencia en que la vulnerabilidad se expresa como una dificultad particular para elaborar los conflictos [3](#).

En diversos trabajos psicoanalíticos se han mencionado indicadores de déficit de procesamiento psíquico: sobreadaptación (Lieberman) caracterizada por la autoexigencia y el no reconocimiento de señales de cansancio, vida operatoria (Marty) que se caracteriza por pensamiento concreto, escasa vida fantasmática y dificultad para procesar psíquicamente grados altos de tensión, alexitimia entendida como la dificultad para diferenciar sensaciones corporales de emociones y para verbalizarlas (Sifneos; Taylor; Sivak y Wiater). El psicoanálisis ha realizado aportes para la comprensión de la singularidad de la vulnerabilidad de "un sujeto en ese momento".

Como lo plantea García Badaracco [3](#):

"Cada paciente parece tener su estilo propio en la forma en que hace su enfermedad...".

Luego del intento de Groddeck, y otros autores, por extender el psicoanálisis a la explicación de todos los síntomas, incluso los viscerales, como expresión de fantasías reprimidas, Alexander distinguió las conversiones histéricas de los cambios en las funciones vegetativas por tensiones emocionales. El proponía considerar factores como la vulnerabilidad de los órganos afectados y un factor x definido como la situación de comienzo [3](#).

Desde la perspectiva de la psicoimmunoneuroendocrinología, consideramos valiosa la observación de Ader [1](#) respecto a la interrelación entre sistema inmune y susceptibilidad o vulnerabilidad:

"...la propuesta de que los cambios en la función inmune pueden mediatizar los efectos de los factores psicosociales y el estrés en la susceptibilidad y/o la precipitación o la progresión de algunos procesos de enfermedad aparece como una hipótesis sostenible con implicancias clínicas potencialmente importantes...".

Aunque señala que hasta ahora hay pocos estudios clínicos que demuestren estas hipótesis en profundidad, el autor alienta expectativas e insta a los investigadores a continuar su búsqueda de evidencias:

"Los estudios en animales y humanos nos han provisto evidencias de que los factores psicosociales y de comportamiento, incluyendo el sentimiento de bienestar así como los elementos estresantes de vida, están asociados con alteraciones de la inmunidad humoral y de la inmunidad celular, y con una susceptibilidad alterada a las enfermedades infecciosas, autoinmunes y neoplásicas...".

Relación entre vulnerabilidad, sucesos traumáticos y red social de apoyo

Históricamente la medicina consideró la perspectiva epidemiológica de la enfermedad. Así como en la tuberculosis

se requería un terreno, un agente y una situación de *vulnerabilidad* (sistema inmune), puede considerarse a la interrelación de situación vital estresante, vulnerabilidad somática y percepción de calidad de vida.

Para Zukerfeld [9](#) entonces la *vulnerabilidad* depende del interjuego de:

- Sucesos vitales de valor traumático(SV)
- Red vincular (RV)
- Calidad de Vida (CV)

En relación a los sucesos vitales (RV) deben considerarse:

- Tipo, intensidad, y secuencia temporal de los estímulos estresantes y/o traumáticos.
- Duración, continuidad/intermitencia, frecuencia y agudeza/cronicidad del estímulo estresante.
- Grado de predictibilidad y de controlabilidad del estímulo estresante por parte del sujeto.
- Variables del sujeto: estado neuroendocrino, e inmunológico (afectado por factores genéticos, edad, sexo, nutrición), administración de medicamentos, factores psicosociales actuales y antecedentes biográficos de estrés y estilo de su afrontamiento.
- Tiempo que transcurre entre la aplicación del estresor y la evaluación inmunológica o clínica. (Bayés y Borrás, 1999).
- La eficacia traumática del estresor.
- Aspecto relacional y significación del mismo para ese sujeto.

García Badaracco [3](#) coincide con el valor de la eficacia traumática del evento para ese sujeto:

"... ciertas situaciones vitales pueden tener efectos devastadores porque hacen que el sujeto se perciba, consciente o inconscientemente, en una situación de indefensión intolerable, paralizante y aterradora en la que el monto o nivel de sufrimiento psíquico es vivido como insoportable..."

Las situaciones desencadenantes (factor x de Alexander mencionada antes) tienen que ver con situaciones vitales traumáticas con gran poder patógeno, sea debido a la vulnerabilidad subyacente, sea porque esa vulnerabilidad parece ser específica de la reactivación de situaciones traumáticas en las interdependencias vinculares patógenas. Un interrogante vigente, sin embargo, es el de por qué se reactivan con valor traumático en ese momento y no en otro.

Red vincular (RV):

Incluye los recursos socioeconómicos y culturales que brinden apoyo, sostén, seguridad y autoestima.

Deben considerarse los vínculos con amigos, pareja, familia, compañeros de trabajo, compañeros de estudio; la pertenencia a un club o comunidad religiosa.

Calidad de vida del sujeto (CV):

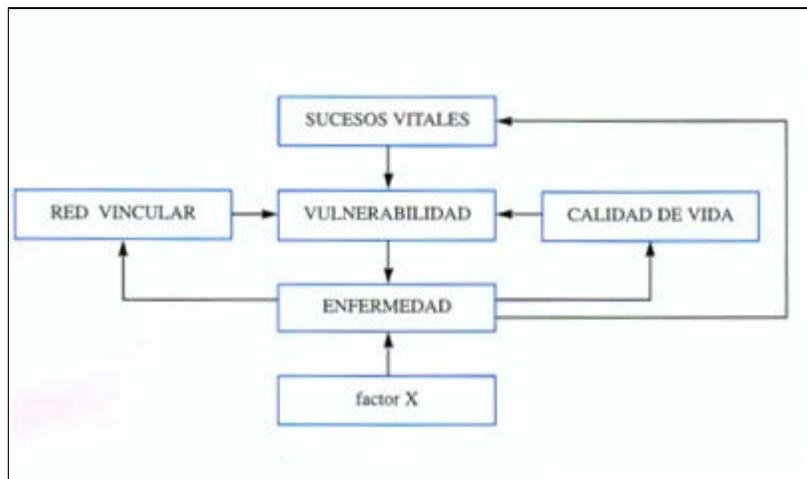
Es la surgida del conjunto de cogniciones, sentimientos y conductas del sujeto. Esto constituye hábitos y estilos de vida que incrementan la vulnerabilidad (factores de riesgo) o la disminuyan (factores protectores). Pueden relacionarse con los indicadores de modalidad de afrontamiento descriptos por Weisman [8](#). Para apreciarla debe evaluarse el grado de satisfacción o insatisfacción en diversos aspectos:

- Percepción de salud y bienestar.
- Responsabilidad familiar.
- Papel marital y sexual.
- Empleo y dinero.
- Autoimagen y sentimiento de inadecuación.
- Expectativas y grado de aprobación del entorno social.
- Aspectos existenciales.

Nos parece de gran valor para el clínico la evaluación del grado de salud percibido (la diferencia entre el "tener una enfermedad", "estar enfermo" o "sentirse enfermo"). Resulta de interés cómo estos indicadores cobran

importancia en las somatizaciones "sine materia" frente a los cuales el médico suele decir: "¡Quédese tranquilo, usted no tiene nada!". Cuando para muchas personas "tener algo" corporal podría aliviarlos ante la percepción de quedar eximido, de resultados de su dolencia, de satisfacer ciertas exigencias planteadas por sus roles laborales, familiares o sociales. A la vez representa una "transacción" posible de malestares psicológicos que suelen ser más legitimados socialmente.

En el esquema siguiente, tomado de Zukerfeld [9](#), puede observarse la articulación posible entre estos factores:



El interjuego de una pobre red social de apoyo y un mayor grado de vulnerabilidad conducirá a la mayor eficacia traumática de un hecho vital que en otras circunstancias no hubiera tenido valor patológico. Del mismo modo una menor vulnerabilidad y un mejor estilo de afrontamiento, asociados a la percepción de un efectivo apoyo social hará más tolerable una situación imprevista y difícil.

Modos de evaluar indicadores de vulnerabilidad

A Entrevista clínica:

Motivo de consulta, presencia de compromiso funcional y/o orgánico, conciencia de enfermedad y/o conflicto psíquico, experiencias anteriores con psicoterapia, respuesta a psicofármacos, etc.

1- Indicadores clínicos de vulnerabilidad a evaluar en la entrevista

Desesperanza:

Vivencia de que todo está perdido, que el esfuerzo es inútil. Puede implicar un grado significativo de depresión clínica.

Perturbación confusión:

Tensión e inquietud ante posibles riesgos reales o imaginarios.

Frustración:

Enojo por no obtener respuestas satisfactorias o alivio.

Abatimiento/depresión:

Llanto, apatía, retraimiento.

Incapacidad/impotencia:

Incapacidad de decidir.

Ansiedad/miedo:

Percepción de temor y de sentirse al borde "de la desintegración" o frente a un desastre inminente. Puede manifestarse como Trastorno por ansiedad generalizado o ataques de pánico.

Apatía:

Presencia de más indiferencia que tristeza.

Aislamiento doloroso/abandono:

Sentimiento de soledad, de ser ignorado por los demás. Se debe articular este indicador con la existencia o la carencia de red de apoyo. La soledad o el aislamiento en solteros, viudos/viudas, minorías étnicas o sexuales, inmigrantes o personas en la tercera edad aumenta la vulnerabilidad a la ansiedad, a la depresión con eventual ideación o intento suicida o al agravamiento de patologías previas.

Negación/evitación:

Trivialización de la enfermedad.

Agresividad/irritación:

Amargura, sentirse maltratado, víctima del destino o de los demás.

Rechazo hacia los demás:

Incluyendo médicos, familiares y/o amigos.

Perspectiva temporal cerrada:

Dificultad para anticipar una perspectiva futura (indicador importante de depresión).

Weisman [8](#) sugiere evaluar las circunstancias previas e inmediatas al motivo de consulta como:

¿Es demasiado compleja la situación clínica?

¿Desconcierta al médico?

¿Cómo manifiesta el paciente su sentimiento de esperanza o desesperanza?

Desde nuestra experiencia en el campo de la psiquiatría de enlace podemos coincidir con los especialistas en que muchas enfermedades crónicas despiertan problemas existenciales como la actitud ante la muerte, la incapacidad, la autoestima disminuida, la dependencia y la alienación. Tanto los pacientes como los trabajadores de la salud, los afrontarán más o menos adecuadamente según sus posibilidades.

2- ¿Cómo evaluar el desenvolvimiento del paciente frente a los problemas que ha presentado?

Weisman sugiere preguntar:

a) *¿Cuál ha sido el problema más difícil para usted?*

b) *¿Cómo lo ha afectado?*

c) *¿Qué hizo o está haciendo con el problema?*

El paciente podrá referir:

- Conseguir más información.
- Hablar de ello con los demás.
- Tomarlo a risa.
- Intentar olvidarlo.
- Distraerse haciendo otras cosas.
- Adoptar una actitud positiva basada en los conocimientos actuales.

- Someterse, resignarse, rendirse.
- Hacer algo, cualquier cosa, aunque sea algo imprudente.
- Buscar alternativas factibles.
- Retraerse, aislarse, buscar la soledad.
- Culpar a alguien o a algo.
- Seguir las pautas de alguien con autoridad.
- Culparse a sí mismo por sus faltas.

Las respuestas posibles mostrarán mayor o menor grado de negación, depresión, sumisión o por lo contrario actitudes más realistas y maduras. En el campo de la prevención permiten evaluar modos de afrontamiento de problemas laborales, económicos, o afectivos, así como la actitud frente al conocimiento de diagnósticos severos, decisiones quirúrgicas o internaciones.

3- Modo de evaluar el resultado de la estrategia de afrontamiento

¿Cómo funcionó su estrategia?

- No me sirvió en absoluto.
- Hallé escaso alivio.
- Logré mejoría y alivio limitado.
- Me siento mucho mejor, logre auténtica resolución del problema.

En ocasiones, una conversación franca y sin prejuicios con el paciente permite valorar la utilización por parte de éste de diversos recursos como terapias alternativas, creencias religiosas, deportes o hobbies que deberían articularse dentro de las estrategias terapéuticas a implementarse en un ámbito de respeto y humildad por parte del profesional.

B Cuestionarios:

Sucesos de vida (Casullo), Alexitimia (TAS 20 de Taylor), Vulnerabilidad-EVS (Zukerfeld y Z de Zukerfeld), Depresión (Beck y Zung), Ansiedad (Hamilton), Personalidad (Millon), Calidad de Vida, Estilos de afrontamiento (Weisman), Redes de apoyo (Zukerfeld), etc. En relación a este punto sugerimos consultar Zukerfeld [9](#) y Sivak y Wiater [6](#).

Ejemplos clínicos

Caso 1

C. tiene 43 años, casado en segundas nupcias. Vive con el temor de perder su trabajo como asesor impositivo. Presenta síndrome ácido sensitivo e hiperbilirrubinemia en estudio. Muestra perturbación, ansiedad, irritación y abatimiento. En el último año refiere como sucesos vitales de alto grado estresante serios problemas económicos, laborales y legales. Una hija del primer matrimonio, menor de edad, que estaba bajo su tenencia se fue recientemente a vivir con su novio. C. refiere asma, tos habitual, palpitaciones, dorsalgias, cefaleas y episodios de epigastralgia.

Con relación a la red social, menciona vínculos estresantes con su pareja, padres, hijos y otros familiares así como con compañeros de trabajo. Desde el punto de vista de su modo de procesamiento psíquico se evidencian dificultades para dormir y relajarse y para expresar o descargar su enojo. Además se observa cierto grado de sobreadaptación (exigencia de conformar a los demás con frecuente sensación de agobio) y dificultad para diferenciar cansancio de depresión.

El cuestionario de alexitimia (dificultad para reconocer y diferenciar emociones y poder verbalizarlas) arroja un alto puntaje.

En este caso se asocian indicadores psicológicos de vulnerabilidad: sobreadaptación, alexitimia, ansiedad, depresión, varios sucesos vitales significativos en el último año y red social de más valor estresante que de apoyo.

C. se nos presenta como un caso en riesgo importante y vulnerabilidad alta que requerirá un abordaje terapéutico

integrado con el gastroenterólogo y la indicación de una combinación de psicoterapia y psicofarmacoterapia.

Caso 2

N. de 60 años es derivada por su endocrinóloga. Presenta bocio, hiperglucemia hernia hiatal y síndrome de boca ardiente. Refiere osteoporosis, náuseas o vómitos habituales y cólicos abdominales esporádicos. Menciona frustración, irritación, rechazo hacia los demás, aislamiento y sensación de haber sido abandonada. Se siente molesta con la gente y con sus nietos: "Me siento desprotegida y abandonada", dice. Muestra cierta conciencia de conflicto mayor que en el Caso 1. mencionando experiencias previas de psicoterapia descritas como positivas. N tiene a cargo a sus nietos desde hace tres años porque la madre de los mismos, su hija, murió de un SIDA. Reconoce su "disfraz de fuerte". Entre los indicadores de vulnerabilidad señala ansiedad, depresión, negación, tendencia a somatizar y exigencia de conformar a los demás. Refiere haber sufrido en el último año problemas económicos y muerte de amigos.

Aun cuando cuenta con mejores recursos psicológicos que C., se observan en la paciente situaciones vitales estresantes frente a las cuales se sobreadapta resignadamente, evitando manifestar sentimientos de rabia y enojo. Socialmente se observa una pérdida progresiva de las redes de apoyo. El estilo de afrontamiento inadecuado sugiere tomar recaudos en el ámbito de la psicoterapia enfatizando la importancia de fortalecer los vínculos sociales.

Caso 3

D. tiene 37 años, casado con tres hijos. Trabaja en un servicio de fletes aunque querría dedicarse a la música. Presenta mareos y parestesias en brazos, rostro y tronco. El neurólogo lo deriva para su evaluación. Siente angustia, "aceleración", tensión e inquietud. Agrega sentir palpitaciones y ocasionalmente precordialgias. Puntúa como de alto nivel estresante la muerte de amigos y serios problemas económicos y legales en el último año. Se siente muy apoyado por su esposa y amigos y nada apoyado por vecinos y otros familiares políticos. Entre los indicadores psicológicos aparece dificultad para expresar su enojo, actitudes de riesgo, tendencia a la impulsividad, tendencia a somatizar. Se indica un psicofármaco ansiolítico para disminuir la angustia mientras se establece el abordaje psicoterapéutico. La buena evolución en la psicoterapia indicada le permite reevaluar modos de afrontamiento inadecuados y lograr "enlazar" conflictos psicológicos con sus malestares que van cediendo.

En este caso hallamos situaciones vitales estresantes, buena red de apoyo y buenos recursos psicológicos que permiten evaluar un menor nivel de riesgo.

Abordaje terapéutico de la vulnerabilidad

Articulando aportes del psicoanálisis, la psiquiatría dinámica, la teoría sistémica y la psicología cognitiva podemos enumerar los siguientes recursos:

1. Psicoterapias (psicoanalítica tradicional, de apoyo, de afrontamiento del estrés).
2. Trabajo social (evaluación y reconstrucción de las redes de apoyo).
3. Familia (evaluación y eventual tratamiento de dinámicas patógenas familiares).
4. Grupos, (psicoterapéuticos o de autoayuda con pacientes con cáncer, epilepsia, diabetes; con familiares de esquizofrénicos, con mujeres de mediana edad, etc.) tendientes a modificar el modo de afrontamiento.
5. Psicofármacos (ansiolíticos, antidepresivos, neurolépticos).

El trabajo psicoanalítico permite al paciente poder "defenderse" mejor utilizando estructuras cognitivas más adecuadas. Esto implica el logro de recursos defensivos más plásticos, maduros y realistas. Hay pacientes que disminuyen mucho la tensión y el nivel de estrés cuando visualizan claramente qué es lo peor que les puede ocurrir en un sentido realista. Los psicofármacos permiten tolerar y disminuir el monto de ansiedad, reducir la vivencia de pánico y de inminente destrucción, aumentar la tolerancia a la frustración, posibilitando recrear estrategias de afrontamiento en el marco de los abordajes psico-socio terapéuticos adecuados a cada caso.

Como lo planteara Pollock [5](#), los estudios sobre los factores generales y específicos de la vulnerabilidad son apasionantes y requieren continuar investigando.

Bibliografía

1)Ader R.

"Introducción", en *Estrés y procesos de enfermedad. Psiconeuroinmunoendocrinología: modelos de integración mente-cuerpo.*

Arias P. et.al. Tomo I.Ed. Biblos, Buenos Aires, 1998

2) Bayés R., Borrás F.

"Psiconeuroinmunología y salud",

en Simón M.A. Manual de Psicología de la Salud. Biblioteca Nueva, Madrid, 1999

3) García Badaracco J E.

"Cuerpo y psicoterapia",

en Estrés y procesos de enfermedad. Psiconeuroinmunoendocrinología: modelos de integración mente-cuerpo. Arias P. et.al. Tomo I.Ed. Biblos, Buenos Aires, 1998.

4) Lolas Stepke F.

"La perspectiva psicosomática en medicina".

Ed. Universitaria. Santiago de Chile, Chile, 1989.

5) Pollock G.

"Especificidad combinatoria y series complementarias",

en Bekei M. Lecturas de lo psicosomático. Lugar Editorial. Buenos Aires, 1998

6) Sivak R. Wiater A. con la colaboración de **Lolas Stepke F.**

Alexitimia, "La dificultad para verbalizar afectos". Paidós, Buenos Aires, 1997.

7)Valdes M, Flores T.

"Psicobiología del estrés".

Martínez Roca, Barcelona, 1985

8) Weisman A.

"Cómo afrontar la enfermedad"

en: Cassem N, Stern A, Rosenbaum J, Jellinek M.

Massachussets General Hospital. Manual de psiquiatría en hospitales generales. Harcourt Brace, Madrid, 1998.

9) Zukerfeld R, Zukerfeld R Z.

"Psicoanálisis, tercera tópica y vulnerabilidad somática".

Lugar Editorial, Buenos Aires, 1999.

Vulnerabilidad a la ansiedad

Juan Carlos Stagnaro

Médico psiquiatra (UBA)

Subdirector de Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría, Fac. de Medicina (UBA)

JTP del Depto. de Salud Mental y del Instituto de Historia de la Medicina, Fac. de Medicina (UBA)

INTRODUCCIÓN

Desde la medicina griega se ha verificado que los individuos tienen distintas posibilidades de enfermar y de adaptarse a condiciones psíquicas y físicas que exijan un esfuerzo particular a su equipamiento natural. Es decir, que habría una disposición previa (una pre-disposición) que otorgaría una fragilidad particular a determinadas personas en su resistencia a ciertas enfermedades y, por ende, las volvería más fácilmente víctimas de ellas y/o les haría más o menos grave la evolución de las mismas, ensombreciendo o tornando más optimista el pronóstico del cuadro una vez instalado.

CONCEPTOS TEÓRICOS

1) Disposición, terreno y diátesis

Para incorporar esa comprobación empírica de una disposición mórbida al arsenal epistémico de la teoría médica se ha recurrido a diversos términos que, aunque aludiendo siempre a la misma noción general, fueron expresando la incorporación de nuevos conocimientos sobre la estructura y el funcionamiento de la persona y, también, diversas influencias ideológicas y éticas sobre la concepción que nuestra cultura ha ido adoptando respecto de la definición de hombre sano y enfermo.

Fue así como se introdujo, metafóricamente, en la clínica el término terreno para significar que los seres humanos, como la tierra, pueden revelarse, ante ciertas condiciones, fértiles y fructíferos o pobres, débiles y hasta estériles. Las potencialidades del "terreno" se pondrán de manifiesto ante ciertas condiciones y exigencias; y el labriego avisado podrá prever los cuidados que debe prodigar, y el rendimiento que puede esperar de cierta parcela, a partir del color de su terrón, de las hierbas que la parasitan, de su humedad habitual y de la intensidad del sol que la baña. Mutatis mutandis los médicos comenzaron a utilizar, en su razonamiento clínico y terapéutico, el concepto de "terreno" para designar un "saber" anticipado sobre los eventos patológicos que podían acaecer en un individuo, o una explicación a posteriori para reforzar el diagnóstico y/o formular el pronóstico en un enfermo.

Dicho saber provenía de su complexión física, su estado nutricional, los antecedentes familiares, la respuesta a enfermedades sufridas anteriormente, el momento vital (infancia, senectud, embarazo), etc.

Sin embargo, este concepto clásico de terreno resultó muy impreciso ya que reunía un conjunto indiscriminado de factores, tanto constitucionales como adquiridos, preexistentes a la aparición de una enfermedad y pudiendo favorecer su aparición o condicionar el pronóstico. En consecuencia, la noción tradicional de "terreno mórbido" fue siendo sustituida, poco a poco, por datos más precisos, aunque múltiples y diversos, correspondiendo cada uno a una anomalía o característica genómica.

Lentamente, a la luz de los aportes realizados por la genética, se fue imponiendo el concepto de diátesis, entendida ésta, como "la exteriorización fenotípica de un genotipo anormal, caracterizado por una predisposición a contraer ciertas enfermedades" (8).

Sin embargo, los aportes que fueron introduciendo las teorías sobre el desarrollo humano obligaron a atemperar los alcances de la noción de diátesis por su exagerado acento puesto en el determinismo biológico. Y porque, por otro lado, el mismo concepto de diátesis está cargado negativamente al significar una debilidad o un defecto, con el consiguiente riesgo de deslizamientos eugénicos.

Un ejemplo, proveniente de la investigación en embriología, puede ilustrar la primera de estas críticas. El término "epigénesis" fue acuñado para designar a la manera como un individuo es influenciado en su desarrollo (ontogénesis) por su interacción con el medio. El cachorro humano nace inmaduro (prole inepta) y las potencialidades de su patrimonio genético se realizan a lo largo de una prolongada epigénesis en la cual el medio ambiente, particularmente el familiar, tiene un papel indispensable para una correcta maduración. El éxito de ese proceso de maduración estructurante como sujeto humano surge de la dialéctica entre lo innato y lo adquirido, no en forma mecánica sino a través de una delicada modulación en la expresión del potencial genético. Ese juego deja inscripta en la biografía de cada uno la impronta de su particular manera de devenir un cuerpo anatomofisiológico

adaptado y, simultáneamente, un sujeto inmerso en el orden simbólico del lenguaje, capaz de identificarse en su condición de sexuado y mortal.

De esta manera la expresión fenotípica de un determinado gen o conjunto de genes se verá condicionada históricamente en la vida de un individuo por múltiples factores exógenos provenientes del entorno social, cultural y ecológico.

2) Las series complementarias

En un aporte de alcances insospechados por su riqueza conceptual, Sigmund Freud sintetizó en sus "Lecciones de introducción al psicoanálisis" (1916/17) -mucho antes de estos aportes de la ciencia contemporánea- la articulación de diversos factores causales de la neurosis en su modelo de las series complementarias (12).

A propósito de la etiología de las neurosis Freud rechazó las explicaciones exclusivamente basadas en la frustración, capaces de generar un vivenciar accidental traumático del adulto (factor inmediato y externo) o en la fijación de la libido en etapas precoces del desarrollo (factor remoto e interno), señalando que la neurosis resultaba de una combinación, en proporciones variables e inversamente proporcionales, de ambos factores y agregando que la fijación, a su vez, resultaba de otra serie formada por lo constitucional (genético) y las vivencias infantiles. El concepto de series complementarias, que aquí comentamos muy sucintamente por razones de espacio y que entraña una mucho mayor complejidad, le permitió así colocar la comprensión de las neurosis en una serie combinatoria particular para cada caso (Fragmento 1).

Esta teorización de Freud puede servir como base para ser aplicada a otros dominios de la patología en los que intervienen igualmente una serie de factores articulados en sus efectos en forma inversamente proporcional los unos de los otros.

3) Vulnerabilidad

El término vulnerabilidad ha sustituido al de diátesis en la literatura psiquiátrica reciente y ha sido aplicado a las condiciones de aparición del síndrome depresivo, del síndrome esquizofrénico o del alcoholismo (15, 24). De la misma manera se ha considerado útil utilizar el término vulnerabilidad en relación con la ansiedad o angustia (*).

La vulnerabilidad se refiere explícitamente a una predisposición a nivel genético, ambiental y fenotípico. Pero se puede ir más allá en el análisis de este concepto. Se puede pensar la vulnerabilidad no como defecto sino como potencia (15).

En otros términos, la vulnerabilidad puede ser definida como una disposición innata expresada en función de lo adquirido -en diversos momentos de la vida, aún en los muy tempranos- a un determinado desarrollo fenotípico; es decir, una capacidad, y no un destino irremediable e irreversible (2, 7, 19).

Esta perspectiva para entender la vulnerabilidad le otorga al concepto una fructífera utilidad ya que permite articular los datos provenientes del patrimonio genético de un individuo con los determinantes ambientales, ya fueran estos precoces -durante la etapa del desarrollo- o más tardíos. El término "capacidad" significa, entonces, simplemente, que una persona tiene una aptitud fenotípica para desarrollar conductas específicas en ciertas condiciones.

Se despeja así el riesgo de caer en determinismos rígidos y se puede analizar cada caso en sus aspectos etiopatogénicos, pronósticos y terapéuticos combinando factores en una ecuación dinámica y plástica a la vez.

También se evita ese fatalismo biológico con riesgos de eugenismo, mencionado más arriba, engendrado en una perspectiva genética demasiado determinista.

Es importante despejar en ese sentido el error de atribuir a causas genéticas aquello adquirido muy precozmente que por hundirse en el olvido de sus allegados o no ser registrado en la memoria consciente del sujeto pareciera "venir" predeterminado en el genoma (seudo-herencia) (27).

LOS CUADROS DE ANSIEDAD O ANGUSTIA: PRIMERAS DESCRIPCIONES CLÍNICAS

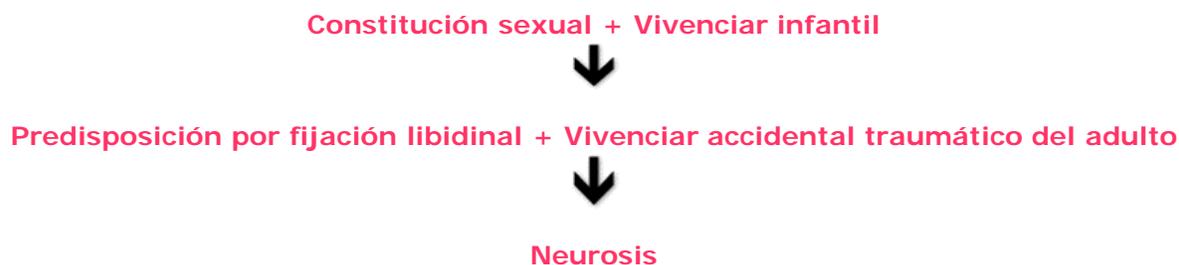
En múltiples aportes de numerosos maestros de la psiquiatría se fue forjando poco a poco, a largo del tiempo, una doctrina tendiente a englobar todos los fenómenos presentes en el horizonte clínico. Tal gestión no fue nunca pareja ni gozó siempre de consenso absoluto volcándose con cierta frecuencia hacia una vertiente u otra. Sin embargo la lectura atenta de las observaciones clínicas de numerosos autores desde el siglo XIX muestra que un hilo conductor recorrió la clínica, dando cuenta de esa ecuación etiológica cada vez que se hizo el esfuerzo de

conceptualizar el origen de la angustia o ansiedad: siempre hizo falta que el sujeto dispusiera de una capacidad particular para desarrollar un cuadro patológico como para que expuesto a ciertas circunstancias revelara su vulnerabilidad (se presentan algunos ejemplos en los Fragmentos [2](#), [3](#), [4](#) y [5](#)).

Se fueron así desgranando descripciones que sentaron las bases de los cuadros que ocupan las nosografías contemporáneas: E. Brissaud publica en La Semaine Médicale en 1890 su trabajo "La ansiedad paroxística", ancestro de los actuales estados de pánico ([3](#)); otro tanto hace H. Legrand du Saulle con la publicación, en 1875, de su "Locura de la duda (con delirio del tacto)" ([21](#)) -que anticipará la Neurosis obsesiva de Freud y el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) contemporáneo- dirección en la que partirá P. Janet dando forma, años después, a su magistral trabajo de 1903 sobre "Las obsesiones y la psicastenia" ([14](#)); C. Westphal aporta, en 1872, el análisis semiológico de "La Agorafobia" ([26](#)), el cual suscitará numerosas comunicaciones -entre las que figura el célebre trabajo de Legrand du Saulle leído en la sesión de la Société Médico-Psychologique de Paris en 1876- titulado "Sobre el miedo a los espacios" ([22](#)).

Fragmento 1 ([12](#))

La fijación libidinal del adulto, que hemos introducido en la ecuación etiológica de las neurosis como representante del factor constitucional, se nos descompone ahora, por tanto, en otros dos factores: la disposición heredada y la predisposición adquirida en la primera infancia. Sabemos que un esquema contará seguramente con la simpatía de los estudiantes Resumamos entonces el juego de las relaciones en un esquema:



Sigmund Freud, 1916

Fragmento 2 ([13](#))

"Si se considera por un lado, la extrema frecuencia de las influencias perjudiciales que hemos enumerado como causas de la locura y si, por el otro, tenemos en cuenta cuán raro es ver que las mismas determinan por sí solas la explosión de la enfermedad, se está obligado a admitir que existen ciertas circunstancias que preparan muy anticipadamente el desarrollo de la locura y que en los casos en que las causas determinantes, a veces leves, han podido desencadenar la enfermedad es por que han encontrado una sensibilidad muy especial, una verdadera predisposición [...] las predisposiciones tienen una influencia mucho más real, más frecuente y más grave sobre el desarrollo de la locura que las causas ocasionales".

Wilhelm Griesinger, 1861

Fragmento 3 ([17](#))

"... Los progresos actuales de la civilización crean condiciones de existencia más complicadas, necesidades más refinadas y conducen a una más acentuada lucha por la vida. Y es el cerebro que tiene que sostener esa lucha por una existencia más holgada, pero también más rica en necesidades.

Esa lucha afina la organización cerebral, le otorga más inventiva, pero también lo rinde más vulnerable [...] Las exigencias, aumentadas en la lucha por la existencia se hacen sentir, hoy, en el individuo desde la escuela y la competencia en todos los terrenos del arte, de la ciencia, y de la industria, la avidez por los placeres y la riqueza, mantienen a una gran parte de la sociedad moderna en un estado de tensión constante de sus fuerzas nerviosas y en una continua agitación [...] A todo esto hay que agregar otro factor importante: paralelamente a la usura de las fuerzas nerviosas, se hace sentir la necesidad creciente de ciertos productos de consumo que

tienen la propiedad de aumentar artificialmente la actividad cerebral. [...] El hecho de la herencia de las discapacidades psíquicas y de las enfermedades ya era conocido por Hipócrates. Ella constituye, en ese terreno, un fenómeno parcial de una ley biológica general que juega un gran rol en el mundo orgánico y a la cual están ligadas inclusive todos los progresos intelectuales de la raza humana.[...] Luego de la predisposición hereditaria el elemento más importante de la predisposición individual es esa constitución particular de los elementos nerviosos que designamos con el nombre de constitución neuropática y que consiste en que el equilibrio de las funciones es excesivamente inestable y se perturba ante la mínima excitación y también en que la reacción a cualquier excitación es intensa y prolongada, aunque seguida luego de lasitud. Ese estado de "debilidad irritable" hace posible el efecto nocivo de excitaciones que, en las personas que no son neuropáticas, no producirían ningún efecto o por lo menos no uno tan intenso; lo cual también explica porqué las injurias más ínfimas pueden provocar la enfermedad tan fácilmente".

Richard von Krafft-Ebing, 1897

Fragmento 4 (25)

"Si, como lo hemos demostrado antes, en acuerdo con muchos psiquiatras, todos los alienados son individuos predispuestos, esto no quiere decir que todos los predispuestos deban ser alienados. Salvo en los casos en los que existe una discapacidad congénita como la idiocia, la locura moral o la epilepsia, la mayor parte de las enfermedades mentales son adquiridas y sobrevienen en individuos sanos de espíritu hasta ese momento o por lo menos indemnes de trastornos mentales evidentes y graves. Estamos forzados así a admitir que una causa nueva ha venido a desarrollar una tendencia mórbida latente hasta ese momento [...] Las causas determinantes se dividen en físicas y morales (entiéndase psicológicas)".

Joseph Rogues de Fursac, 1909.

Fragmento 5 (20)

"Salud significa adaptación a los estímulos habituales de la vida, que oscilan dentro de amplios límites; en cambio, enfermedad, quiere decir adaptación insuficiente, que no permite alcanzar los objetivos vitales propios de la especie y del individuo. La adaptación puede resultar imposible cuando los estímulos exceden la intensidad habitual o cuando la capacidad de adaptación de la persona es insuficiente de un modo permanente o transitorio. En el primer caso enfermarían todos los hombres; en el segundo, serían suficientes estímulos de intensidad normal para provocar la enfermedad. Los límites de adaptación de la vida individual no siempre son constantes. Y sobre todo entre una persona y otra se observan las más considerables diferencias, tanto cuantitativas como cualitativas. Siempre vemos que la enfermedad incluso la psíquica, surge de la interacción entre condiciones previas internas e influjos externos, adquiriendo una significación predominante ora los primeros ora los segundos, pero debiéndose prestar atención a ambos, en todos los casos".

Johannes Lange, 1940

En 1880 G. M. Beard conceptualiza un cuadro con sintomatología polimorfa, vecino a la hipocondría y a la melancolía, que designa con el nombre de neurastenia (1) caracterizado por un estado de fatiga física y psíquica permanente acompañada de malestares somáticos múltiples. Según este autor la neurastenia sería específicamente "local" y se produciría por un agotamiento energético típico de la vida trepidante del hombre norteamericano estresado por una sociedad industrial en crisis de desarrollo. Al ser una neurosis con expresión somática se planteaba el diagnóstico diferencial con la histeria. J. M. Charcot las consideró dos entidades separadas aún cuando pudieran coexistir en el mismo sujeto. Para el maestro de La Salpêtrière la impotencia sexual, las cefaleas en casco, las dispepsias, los vértigos, las angustias, los miedos, la emotividad, el humor moroso, las pérdidas de memoria, la imposibilidad de concentrar la atención, la abulia, el insomnio, eran todos síntomas que debían remitir a la neurastenia (5). Algunos colocan en línea filiatoria con dicha entidad la descripción actual de ciertos Trastornos de ansiedad, al Síndrome de fatiga crónica y hasta algunas formas de las llamadas Distimias.

En 1866 J. E. Erichsen describe un cuadro que se presentaba con cierta frecuencia en las víctimas de accidentes de ferrocarril; "... en el momento en el que ocurre la injuria -dice- quien la sufre es, usualmente, inconsciente de que

un accidente serio le ha ocurrido [...] cuando vuelve a su hogar los efectos de la injuria recibida comienzan a manifestarse por sí mismos. Una revulsión de las sensaciones se instala [...] No puede dormir y si lo hace se levanta súbitamente con una vaga sensación de alarma. Al día siguiente se queja de sentirse tembloroso, agitado, como muy golpeado y como si se hubiera agotado [...] Después de un lapso muy variable según los casos, que va de días a dos o tres semanas o más, siente que es incapaz de realizar esfuerzos y de atender sus ocupaciones, comprende que algo le pasa y quizás busca, por primera vez, asistencia médica". Por su lado H. Oppenheim, describe en Alemania, en 1884, una clase de estados neuróticos también presentes en accidentados del ferrocarril que designó por primera vez como Traumatistische neurosen. Los mismos estaban caracterizados por síntomas de la serie histérica y neurasténica, acompañados por pesadillas en las que había reviviscencia angustiosa del accidente (11). Ya desde 1871, J. M. Da Costa, había descrito en el curso de la Guerra de Secesión de los EE. UU. un cuadro clínico al que denominó "corazón de soldado" o "corazón irritable", distinguible por el dolor pectoral, las palpitaciones y los vértigos que presentaban algunos ex combatientes (6). Un cuadro similar fue descrito en civiles, por M. Krishaber bajo el nombre de Neuropatía cerebro-cardíaca, en 1873 (18).

Freud y la escuela psicoanalítica desarrollaron y completaron, a lo largo del siglo XX, toda una psicopatología en torno al fenómeno de la angustia y el sentido de su emergencia en la conducta humana. Otras escuelas como la fenomenología, el conductismo y el cognitivismo también hicieron su conceptualización sobre las causas de aparición de la ansiedad. Pero cualquiera sea el paradigma que se explore la relación entre la vulnerabilidad para desarrollar ansiedad patológica y su desencadenamiento a partir de un momento de la existencia en virtud de un acontecimiento, de características particularmente nocivas para cada individuo en particular, es una invariante de todos los horizontes teóricos.

CONCLUSIONES ACERCA DE LAS TEORÍAS DEL ENFERMAR

"Aprovecho aquí la oportunidad para disuadirles de tomar partido en una disputa superflua. En el cultivo de la ciencia hay un expediente muy socorrido: se escoge una parte de la verdad se la sitúa en el lugar del todo y, en aras de ella, se pone en entredicho todo lo demás, que no es menos verdadero", aconsejaba S. Freud en 1916.

En cada época el pensamiento médico ha adherido a un paradigma particular. En los comienzos de este nuevo siglo mucho de ese pensamiento está en revisión y requiere arribar a nuevos consensos.

Al igual que en lo referente al desarrollo humano, como se lo ilustra más arriba, la teoría médica contemporánea debe ceder ante la evidencia abrumadora respecto de que las explicaciones unicasales no pueden resolver los problemas que se presentan a la clínica y a la terapéutica. Por el contrario, un creciente consenso médico concibe a la salud y a la enfermedad como las resultantes de múltiples líneas de fuerza, biológicas, psicológicas, sociales, ecológicas y culturales.

En ese sentido es que se impone entender a la persona enferma desde una perspectiva integrativa y holística. Esa perspectiva, a falta de un significante más preciso que la nombre puede ser expresada como un complejo conceptual que se ha denominado, desde G. Engel modelo bio-psico-social.

El concepto de vulnerabilidad ha sido utilizado en la bibliografía más en relación con los factores de riesgo social y con los determinantes genéticos (7). Sin embargo, para expresar la vulnerabilidad en todas sus implicancias es necesario entenderla en el marco del modelo bio-psico-social y para ello se debe incluir también a la dimensión psíquica como participante de los antecedentes, de los desencadenantes y de los factores concomitantes del proceso de enfermar (9, 23).

En el caso particular de los trastornos de ansiedad y depresión se puede considerar a la vulnerabilidad a las mismas como la resultante de eventos genéticos y adquiridos de categoría biológica, psicológica y social, ordenados en series complementarias.

El concepto de vulnerabilidad se ofrece, entonces, como uno de los operadores clínicos de gran utilidad para articular razonadamente un sinnúmero de datos a la hora de establecer la comprensión de un cuadro clínico y formular un proyecto terapéutico para el mismo (7). Y esto debe considerarse válido, no solamente en los cuadros en los que la ansiedad y la depresión se manifiestan con una sintomatología principalmente psíquica sino también cuando se asocian con enfermedades médicas o se expresan predominantemente a través de quejas somáticas planteando su diagnóstico diferencial.

IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS

Una concepción que incluya junto a los factores biológicos en juego, la historicidad en la vida de una persona y los determinantes sociales de su existencia no podrá menos que ser portadora de una potencia mayor para

comprender los procesos de enfermedad que la aflijan. Cuando se establece un diagnóstico bio-psico-social que contemple todos esos aspectos en una estructura integrada se podrá comprender que el concepto de vulnerabilidad es útil no solo en esa etapa sino también en el establecimiento de un pronóstico y en la elección de una terapéutica racional.

Para el caso de los trastornos de ansiedad se podrá así articular, cuando se considere conveniente, una combinación de psicoterapia y psicofarmacología, acompañadas, eventualmente de indicaciones en el plano social (alivio de estresógenos sociales), que se potencien mutuamente.

La palabra y el medicamento actúan en niveles diferentes pero sus efectos se integran en el paciente. El fármaco contribuirá a disminuir las manifestaciones (ansiedad o depresión) en su magnitud, a nivel del sustrato biológico de la enfermedad (en su vertiente económica en el sentido psicodinámico); pero no puede quedarse la cosa allí so pena de olvidar el sentido del síntoma (4), su significación individual, su lugar en el argumento de una biografía, su condición de señal de algo no elaborado verdadera fuente psíquica del mismo (9,10,19). Para dilucidar ese nivel será indispensable considerar la necesidad del abordaje psicoterapéutico.

En esta concepción terapéutica el fármaco oficiará sinérgicamente con los mecanismos propios del sujeto para encontrar su nivel de compensación, un recurso de incomparable eficacia para atenuar la angustia desorganizadora y el dolor psíquico concomitante y ponerlo en condiciones de "pensarse" y decir su verdad.

Notas

(*) Los términos ansiedad y angustia se utilizan aquí con el mismo sentido. Recordemos que el segundo ha sido más utilizado en castellano en la literatura psicoanalítica para traducir el inglés anxiety, pero se lo encuentra muy poco en la literatura psiquiátrica contemporánea, influenciada por la serie de los DSM, cuyas traducciones al español traducen anxiety como ansiedad; prefiriendo este término al de angustia.

Bibliografía

- 1) Beard GM, (1880) "A practical treatise on nervous exhaustion (neurasthenia) It causes, Symptoms and consequences", Wood, New York.
- 2) Beeckman, AT; de Beuers, E et al. (2000) "Anxiety and depression in later life: Co - ocurrence and comunity of risk factors". A. J. Psychiatry 157 (1): 89-95.
- 3) Brissaud E, (1890) De la anxiété paroxistique, La Semaine Médicale, 10, 410-411.
- 4) Brusset B, (1999) Diagnostic psychiatrique et différence du normal et du pathologique. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Psychiatrie, 37-102-20.
- 5) Charcot JM, (1887) Hystérie et Neurasthénie chez l'homme, Leçons du mardi, 62-65 [Versión castellana, "Las Histerias" Comp. J J Saurí, Nueva Visión, Buenos Aires, 1975]
- 6) Da Costa JM, (1871) On irritable heart: a clinical study of a functional cardiac disorder and its consequences, Am J Med Sci, 61, 17-52.
- 7) Delor, F, Hubert, M, (2000) "Revisiting the concept of 'vulnerability'. Soc. Sci. Med 50 (11): 1557-70.
- 8) Dictionnaire de médecine (1982) Flammarion, Paris.
- 9) Duggan, CP, Sham, P, et al. (1998) "Quality of parenting and vulnerability to depression: results from a family study" Psychol. Med. 28 (1): 185-91.
- 10) Engle, PL, Castle, S, et al. (1996) "Child development: vulnerability and resillience" Soc. Sci. Med 43 (95): 621-35.
- 11) Erichsen JE, (1867) "On railwais and Others injuries of the Nervous System", H C Lea, Philadelphia.
- 12) Freud S, (1916) "Los caminos de la formación de síntoma" en "Conferencias de introducción al psicoanálisis", Obras Completas, T. XVI, Amorrortu, Buenos Aires, 1984.
- 13) Griesinger W, (1861) "Die pathologie und Therapie der psychischen Krankheit", Berlin, [Versión castellana, "Patología y terapéutica de las enfermedades mentales" , Segunda Parte, Segunda Sección, Predisposición a las enfermedades mentales, Polemos, Buenos Aires, 1997].

- 14) Janet P, "Les obsessions et la psychasténie", Vol I et II, Alcan, Paris, 1903.
- 15) Kaplan HI, Sadock BJ, (1989) "Tratado de Psiquiatría", Masson-Salvat, Barcelona.
- 16) Kendler, KS, Walters EE, et al. (1995) "The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression and alcoholism" *Arc. Gen. Psychiatry* 52 (5): 374-83.
- 17) Krafft-Ebing R, (1897) "Traité clinique de psychiatrie", Paris, trad. E. Laurent, A. Maloine Éd.
- 18) Krishaber M, (1873) "De la névropathie cérébro-cardiaque", Masson, Paris.
- 19) Lampert A, Friedman A (1992) "Sex differences in vulnerability and maladjustment as a function of parental investment: an evolutionary approach" *Soc. Bio.* 39 (1-2): 65-81.
- 20) Lange J, (1940) "Kurzgefasstes Lehrbuch der Psychiatrie", 4º Ed rev. p/ A. Bostroem, Leipzig.
- 21) Legrand du Saulle H, (1875) "La folie du doute (avec délire du toucher)", Adrien Delahaye, Paris.
- 22) Legrand du Saulle H, (1876) De la peur des espaces. Séance de la Société Médico-Psychologique, *Ann Méd Psychol* 404-433.
- 23) Pino Morales, SM; López Ibor Aliño, JJ (1995) "Factores psicosociales y mecanismos de adaptación en acontecimientos estresantes" *Actas Luso Esp Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* 23 (3): 124-9.
- 24) Postel J, (1993) *Dictionnaire de psychiatrie*, Larousse, Paris.
- 25) Rogues de Fursac J, (1909) "Manuel de Psychiatrie", Félix Alcan, Paris.
- 26) Westphal C, (1872) Die agoraphobie, eine neuropatische Erscheinung, *Arch Psychiatr Nervenkrankh* 34, 138-161.
- 27) Young EA, Abelson JL (1997) "Childhood adversity and vulnerability to mood and anxiety disorders" *Depress Anxiety* 5(2): 66-72.



[Envíenos sus comentarios](#)

Copyright © 1998-00 Gador S.A.
All rights reserved.

El estrés como factor de vulnerabilidad cardiovascular

NÉSTOR VITA

Médico cardiólogo
Jefe de Clínica del Hospital Italiano "Garibaldi" de Rosario
Presidente de la Federación Argentina de Cardiología

"El primer ataque de estas alteraciones fue producido por una enfermedad de la mente y en el futuro cualquier consecuencia tendrá este origen, también el ejercicio brusco, la distensión del estómago pueden acarrear alteraciones menores, pero se requiere la mente para que estas sean severas"

(John Hunter, 1796).

INTRODUCCIÓN

Han pasado 200 años desde que los viejos cardiólogos enunciaban intuitivamente esta problemática ahora corroborada en la experiencia clínica y en múltiples estudios multicéntricos.

El estrés como factor de riesgo de la enfermedad coronaria ha sido considerado, hasta el presente, dentro del terreno de la anécdota médica. Pero en los últimos años un creciente cuerpo de evidencias científicas y estudios prospectivos nos han proporcionado elementos de gran soporte científico que permiten considerar al estrés como uno de los factores de riesgo que el cardiólogo clínico debe diagnosticar, evaluar, cuantificar y tratar.

Las palabras de Hans Selye "estrés es vida y vida es estrés" nunca han tenido más vigencia que en la actualidad, en los albores del siglo XXI.

Varias generaciones de médicos, científicos y pensadores (desde Hipócrates, Galeno, Aristóteles, Sydenham, Bernard, Cannon hasta Selye) han acumulado en el tiempo de manera desorganizada e intuitiva múltiples elementos que ahora, pueden ser racionalmente comprendidos y científicamente sustentados, a pesar de que todavía faltan eslabones del conocimiento que deben ser completados.

La vida es un sistema de alto dinamismo que debe mantener un equilibrio; éste debe autopreservarse a pesar de las noxas que tienden permanentemente a interrumpirlo

Allostasis es la habilidad de adquirir la estabilidad a través del cambio. La estabilidad es crítica en la supervivencia. En busca de ella, el sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal interactúan con los sistemas cardiovascular, inmune y metabólico en respuesta al estrés externo o interno, realizando los cambios necesarios para alcanzarla.

La medida apropiada de esta respuesta es lo que ha permitido al hombre ser una de las especies que mejor ha soportado los cambios del medio ambiente.

Pero este siglo XXI es tal vez el que presenta el máximo desafío ante la mayor divergencia entre el estrés físico en su reacción de "huida o lucha" y el estrés mental en el cual la respuesta al desafío no se puede corporizar o manifestar.

En algunas ocasiones, el estrés mental crónico o agudo gatilla una serie de respuestas del sistema circulatorio que, cuando son exageradas y no limitadas por los propios servosistemas, pueden determinar incluso la muerte del paciente.

ESTRÉS AGUDO

Es tal vez el más reconocido y fácil de comprender; gatilla una sucesión de respuestas de adaptación para la lucha. El incremento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, que acompañan la liberación de catecolaminas con aumento del gasto cardíaco y vasoconstricción periférica producen aumento de flujo a nivel cerebral y cardíaco. Estos son cambios adaptativos que el organismo produce ante la proximidad de la lucha. En el plano mental estos

fenómenos se acompañan de ansiedad y angustia. El cardiólogo regularmente reconoce la taquicardia, el aumento de la tensión arterial y los cambios simpáticos de temperatura y humedad de la piel, todos secundarios a la descarga adrenérgica.

Estas respuestas fisiológicas que se dan en el hombre sano ocurren también en el paciente coronario, pero el endotelio enfermo responde en forma opuesta, produciendo vasoconstricción a nivel coronario como fue demostrado por cinecoronariografía en el trabajo de Yeung.

Este tipo de información obtenida en la actualidad con la metodología adecuada ya había sido recogida por la cultura popular a través de historias personales o reportes de casos aislados. Ya en 1628 William Harvey, en su libro del sistema cardiovascular, reportaba: "un hombre sano y fuerte que recibió una injuria y afrenta de otro más poderoso que él y sobre el cual no pudo responder o vengarse, fue superado por el odio, la pasión y el rencor, que no logró expresar ni a sus más íntimos, cayó finalmente en un extraño disconfort, sufriendo de una gran opresión y dolor en el corazón y el pecho por los cuales muere en corto tiempo".

Años más tarde John Hunter, quien sufría de angina de pecho inducida por la emoción, comentaba: "mi vida está a la merced de cualquier idiota que provoque en mí una gran pasión". Finalmente murió durante una discusión en el Consejo de Administración de su hospital.

Muchas frases populares como "muero de miedo", "se preocupó hasta la muerte", "se me parte el corazón", etc., confirman y multiplican el anecdotario.

En la actualidad, la literatura médica informa que episodios de estrés producidos por catástrofes naturales, como terremotos o tormentas, provocan un claro aumento en el número de infartos y muerte súbita.

Tal vez uno de los artículos más demostrativos fue el de Meisel y col, comparando la incidencia de infarto de miocardio en la ciudad de Tel Aviv durante los ataques de misiles en la Guerra del Golfo con el mismo período del año anterior, registrando un significativo aumento en la frecuencia de los mismos en los días en los cuales la sirena de alarma era escuchada.

La isquemia gatillada por estrés estaría mediada por una disminución del aporte, con un menor doble producto cardíaco produciendo una caída en la fracción de eyección (FE). Jain y col ha investigado si la misma es producto solamente de la isquemia miocárdica o está condicionada por un aumento de la resistencia periférica.

En 21 pacientes se midieron simultáneamente la resistencia periférica, el gasto cardíaco, la contractilidad y la elastancia arterial y ventricular; sus hallazgos permitieron detectar un efecto vasoconstrictor periférico, observado durante el estrés mental y no durante el ejercicio, el cual contribuía a la reducción de la FE en los pacientes coronarios.

El estudio PIMI de Pepine y col, encontró una relación inversa entre la FE y la resistencia periférica en 196 pacientes con enfermedad coronaria, siendo esta mediada por la secreción adrenal de epinefrina. Esta liberación brusca de epinefrina en presencia de un sustrato isquémico sería la inductora de arritmias ventriculares frecuentes.

Mittleman y col entrevistaron 1.623 pacientes luego de un episodio de infarto de miocardio, encontrando en las dos horas posteriores a un episodio de cólera una duplicación del riesgo de eventos coronarios. El mismo era mitigado si el paciente estaba medicado con aspirina.

ESTRÉS CRÓNICO

Ha sido tema de un largo y profundo debate hasta qué punto el estrés ocasionaba alteraciones metabólicas que pudieran originar o acelerar la aterosclerosis coronaria.

Uno de los aspectos más estudiados y de fácil comprobación ha sido el comportamiento de la tensión arterial ante el estrés y ante cambios socioeconómicos del medio ambiente. Numerosos informes han documentado el aumento de la tensión arterial en diversas etnias, ya sea en los indios guatemaltecos, las comunidades afroamericanas, asiáticas o de Polinesia. Todos ellos tuvieron como denominador común, el aumento de la TA ante el cambio de la dieta: mayor ingesta de sodio y reducción del potasio, menor ingesta de fibras y mayor cantidad de calorías derivadas de grasas animales. Estos cambios culturales se efectuaban a lo largo del tiempo haciendo que muchos individuos se volvieran hipertensos.

En este análisis se ha de considerar no sólo el aspecto dietético sino también el socioeconómico que conlleva un claro aumento del sentido de la urgencia, la competencia y el sedentarismo.

En estudios de laboratorio realizados con primates, la incidencia de aterosclerosis aumentó entre los machos con jerarquía grupal inestable cuyo rol en el grupo no estaba definido. Similares resultados se han obtenido en experimentos con ratas y otras especies animales.

El estrés crónico y la hostilidad están asociados con un aumento de reactividad de las plaquetas y del fibrinógeno que incrementarían el riesgo de infarto.

Kazucmi y col estudiaron los cambios en TA, viscosidad sanguínea, fibrina y funcionamiento endotelial en una población de ancianos hipertensos en los meses anteriores y posteriores al terremoto que ocurrió en Hyogo en 1995. Los grupos que tuvieron un alto grado de estrés por pérdidas familiares mostraron los cambios más significativos del inhibidor de t-PA (PAI). Por último, en esta población de 11.500 habitantes la frecuencia de muertes cardiovasculares fue tres veces más alta en las seis semanas subsiguientes al terremoto que en similares períodos de años previos.

Maseri y col publicaron hallazgos similares en un grupo de pacientes con síndromes coronarios agudos comparados con un grupo control de igual edad y factores de riesgo, detectando en el 75% de sus pacientes, altos niveles de estrés psicológico en las semanas previas a la internación.

Por último señalemos que estudios epidemiológicos recientes, que incluyen a la mayoría de los países de Europa, han registrado una disminución de las expectativas de vida, en los últimos diez años, en Europa Oriental en comparación con los países de Europa Occidental. Esto se atribuyó al brusco cambio de vida al que se vieron sometidos con la caída del régimen comunista. El aumento de eventos se destacó en la población masculina de 40 a 60 años. Esta franja de la población fue la que tuvo que adaptarse a la economía de libre mercado sin estar preparada para ella. Igualmente importante fue el cambio de dieta y el aumento del consumo de cigarrillos que se dio simultáneamente con el cambio económico.

En el mismo sentido, el estudio KUOPIO relacionó la exagerada respuesta presora durante el estrés mental en 901 hombres entre 42 y 60 años. Los pacientes hiperreactores al estrés tienen un significativo aumento de la aterosclerosis luego de tomar en cuenta otros factores de riesgo, siendo el grosor promedio de la íntima en carótida interna estadísticamente mayor que en la población control no reactiva.

La Teoría Carruthers publicada en Lancet hace más de dos décadas, proporciona la base que fundamenta el impacto del estrés como uno de los orígenes de la aterosclerosis. Este autor sugiere que el estrés aumenta la actividad simpática produciendo movilización de ácidos grasos libres del sistema adiposo que, en ausencia de demanda metabólica, se convierten en triglicéridos. Esta respuesta es mucho mayor en los obesos y en personas con vida sedentaria. Los ácidos grasos convertidos en triglicéridos recirculan tendiendo a depositarse en la pared arterial. Existiría una correlación lineal entre las catecolaminas y el aumento de los ácidos grasos.

La norepinefrina es liberada durante los estados de agresividad en tanto que la epinefrina aumenta con el miedo y la ansiedad.

Ambas tienen como vía final común la lesión endotelial, la liberación de los triglicéridos y el cortisol. Mediante estos cambios el estrés mental no sólo intervendría como gatillo de eventos agudos sino que también jugaría un rol en la progresión de la aterosclerosis.

DATOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dado que las dos terceras partes de los episodios de isquemia provocados por estrés mental son silentes, el cardiólogo debe buscar activamente su presencia en el paciente coronario. Con un cuestionario breve podemos investigar su magnitud y a partir de ello se deben utilizar los métodos más sensibles y específicos ya que las manifestaciones clínicas habituales de isquemia (angor y ST) muchas veces no son registradas en las pruebas convencionales. Rozanski, en un trabajo pionero de hace diez años, comprobó que el 59% de los pacientes coronarios tenía alteraciones segmentarias de la contractilidad cuando se producía el estrés mental, estando presente el desnivel del ST sólo en el 23% y el angor en el 17%. Numerosos autores han tenido resultados similares. Nuestro grupo de trabajo, utilizando dos métodos distintos, como son el monitoreo de función ventricular o la perfusión miocárdica con sestamibi observó que menos del 25% de los pacientes tenían registros electrocardiográficos de isquemia o manifestaciones de angor durante las pruebas de estrés mental mientras objetivábamos evidencias de isquemia en el estudio radioisotópico.

Una característica a considerar es que el monto de la isquemia no es menor en muchos pacientes cuando se la compara con la producida por la ergometría. En nuestra experiencia en el 47% de los enfermos la magnitud de la isquemia fue de severidad y de una extensión similar a la provocada durante el test de esfuerzo con un doble

producto considerablemente menor. Los pacientes hiperreactores a los posibles tests de estrés mental (cálculo matemático, entrevista, recordación de ira, test de Stroop, etc.) presentan una mayor frecuencia de eventos isquémicos en la vida diaria, en su mayoría silentes. Estando presente a lo largo del día durante las tareas habituales exagerándose en los pacientes sedentarios.

Gottdiener y col estudiaron con Holter de 48 horas a 45 pacientes con enfermedad coronaria. Los 24 pacientes (53%) con estrés mental positivo, tenían mayor duración de la isquemia y un porcentaje más frecuente en las actividades sedentarias.

Gullette EC y col hallaron, en 132 pacientes coronarios, depresión del ST en el Holter de 48 horas, comprobando que ésta era la manifestación más frecuente en los pacientes con episodios de frustración, tristeza o tensión luego de ser ajustadas las variables en relación con la actividad física.

PRONÓSTICO

La información existente hasta ahora es sugestiva de un peor pronóstico en los pacientes con estrés mental positivo.

Jiang y col estudiaron, en forma prospectiva, una cohorte de 126 voluntarios con enfermedad coronaria comprobada que fueron seguidos durante dos años, previa evaluación con Holter y ventriculografía radioisotópica. El 27,4% de los pacientes con estrés mental positivo tuvo eventos, comparado con el 11,9% ($p < 0,05$) del grupo no reactor.

El grupo de Zaret investigó el tema comprobando, tanto en la evaluación postinfarto de miocardio como en los enfermos coronarios crónicos, que los pacientes respondedores al estrés tenían una significativa tasa de eventos.

En 30 pacientes seguidos durante dos años, 15 de los cuales con respuesta anormal, hubo una tasa de eventos del 60% en comparación con el 20% de 15 pacientes sin isquemia ($p < 0,025$).

Nuestro grupo efectuó el seguimiento en 57 pacientes en rehabilitación cardíaca con un promedio de 4 años de seguimiento. Sólo uno de 27 pacientes no reactivos tuvo eventos (infarto, cirugía de revascularización, angioplastia y/o muerte) en tanto 11 entre 30 pacientes reactivos sufrieron eventos. En base a estos resultados, la presencia de un estrés mental anormalmente positivo debe ser considerada como un indicador de alto riesgo.

TRATAMIENTO

La terapéutica de estos pacientes necesita una correcta interpretación de la fisiología a fin de adecuar la medicación. Esta debe ser asociada con terapia proporcionada por médico o psicólogo entrenado y con conocimiento sobre la enfermedad coronaria.

La aspirina en dosis habituales de 325 mg reduce la incidencia de eventos desencadenados por estresores como la ira o la frustración.

Es interesante un reciente trabajo de Andrews y col que comprobó una mejor respuesta de la isquemia gatillada por estrés cuando se asocian nifedipina y atenolol superando los efectos de una terapia independiente, ya que el betabloqueante reduciría la taquicardia producida por el incremento plasmático de norepinefrina y epinefrina mientras que los anticálcicos impedirían la vasoconstricción coronaria.

Blumental probó la importancia de la terapia asociada a la rehabilitación con apoyo psicológico. Ciento siete pacientes fueron asignados a tres grupos: grupo A, tratamiento habitual; grupo B, rehabilitación física estándar; grupo C, la misma sumada al entrenamiento del manejo del estrés. La tasa de eventos fue de 30%, 20,6% y 9,1% respectivamente.

En una reciente experiencia con 22 pacientes, mostramos los efectos beneficiosos del alprazolam en dos dosis de 0,25 mg en comparación con placebo, durante el estrés mental inducido por un test de recordación de ira. Nueve pacientes de este grupo presentaron caída de la Fracción de Eyección (FE) ante el apremio aritmético o la recordación de ira, mientras recibían placebo (49,9%) y, solamente, tres de los que se encontraban recibiendo alprazolam (13,6%). Durante el test de esfuerzo la FE descendió en el 27,3% (6/22) del grupo placebo y en el 22,7% (5/22) del grupo alprazolam. Se puede deducir, a partir de este estudio, que el alprazolam, por su acción ansiolítica comprobada, reduce la incidencia de isquemia miocárdica desencadenada mediante el apremio psicológico

CONCLUSIÓN

En los últimos 30 años han sido notables los progresos realizados en la comprensión del estrés y de su impacto en la enfermedad coronaria, tanto en el desarrollo de la misma como en el gatillo del evento isquémico agudo. En la actualidad el cardiólogo clínico tiene múltiples herramientas a su alcance para intervenir y cambiar el curso de la enfermedad, pero para ello debe tomar conciencia de su importancia.

Es necesario tratar de reducir al máximo el extenso lapso habitual entre los resultados de laboratorio y la práctica clínica. Esto sólo se logrará en la medida en que se insista en proporcionar toda la información necesaria para tal fin.

Bibliografía

- 1) Andrews TC, Parker JD, Jacobs S y col (1998) Effects of therapy with nifedipine GITS or atenolol on mental stress. Induced ischemia left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 32: 1680-1686.
- 2) Bairey CN, Krantz DS, De Quatro V (1991) Effect of beta blockade on low heart rate related ischemia during mental stress. J Am Coll Cardiol 17: 1388-1395.
- 3) Bairey NC, Krantz DS, Rozanski A (1990) Mental stress as an acute trigger of ischemia left ventricular dysfunction and blood pressure elevation in coronary artery disease. Am J Cardiol 66: 286-316.
- 4) Blumenthal JA, Jiang W, Babyak MA y col (1997) Stress management and exercise training in cardiac patients with myocardial ischemia effects on prognosis and evaluation of mechanisms. Arch Intern Med 157: 2213-2223.
- 5) Bobak M, Marmot M (1997) East mortality divide and its potential explanations: proposed research agenda. Brit Med J 312: 412-425.
- 6) Carruthers MA (1969) Agresion and atheroma. Lancet 11: 1170.
- 7) Deanfield JE y col (1984) Silent myocardial ischemia due to mental stress. Lancet 2: 1001.
- 8) Dole VP (1956) A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. J Clin Invest 35: 150.
- 9) Everson SA, Lynch JW, Chesney MA y col (1997) Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study. Br Med J 314: 553-558.
- 10) Gottdiener JS, Krantz D, Howell RH y col (1994) Induction of silent myocardial ischemia with mental stress testing: relation to the triggers of ischemia during daily life activities and to ischemic functional severity. J Am Coll Cardiol 24: 1645-1651.
- 11) Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M y col (1997) Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. JAMA 277: 1521.
- 12) Harvey W (1978) Exercitatio de motu cordis et sanguinis. Citado en: Jenkins CD: Behavioral risk factors in coronary artery disease. Ann Rev Med 29: 543.
- 13) Henry JP (1995) The use of psychosocial stimuli to induce prolonged systolic hypertension in mice. Psychosom Med 29: 408-432.
- 14) Jain D y col (1998) Effects of mental stress on left ventricular and peripheral vascular performance in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 31: 1314-1322.
- 15) Jain D, Burg M, Sanfer R y col (1995) Prognostic implications of mental stress. Induce silent left ventricular dysfunction in patients with stable angina pectoris. Am J Cardiol 76: 31-35.
- 16) Jiang W, Babyak M, Krantz D y col (1996) Mental stress induce myocardial ischemia on cardiac events. JAMA 275: 1651-1656.
- 17) Johnson RH, Walton JL, Krebs HA y col (1969) Post exercise ketosis. Lancet 2: 1383.
- 18) Kamarck TW, Everson SA, Kaplan GA (1997) Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men. Circulation 96: 3842-3848.

- 19) Kayden D y col (1990) Silent left ventricular dysfunction during routine activity after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 15: 1500-1507.
- 20) Leor J y col (1996) Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 334: 418-419.
- 21) Mc Even BS (1998) Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 338: 171.
- 22) Meisel SR y col (1991) Effect of iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in isracho civilians. *Lancet* 338: 660-661.
- 23) Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB y col (1995) Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. *Circulation* 92: 1720.
- 24) Nabel EG y col (1990) Large coronary arteries in human are responsive to changing blood flow: an endothelium dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 16: 349-356.
- 25) Pickering TG, Devereux RD, James GD y col (1996) Environmental influences and blood pressure and the role of job strain. *J Hypertens (Suppl)* 14: 5179-5185.
- 26) Redelmeier DA, Rozin P, Kahneman D (1993) Understanding patients' decisions: cognitive and emotional perspectives. *JAMA* 270: 72-76.
- 27) Rosen SD, Paulesu E, Nihoyannopoulos P y col (1996) Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia. *Ann Intern Med* 124: 939-949.
- 28) Rozansky A y col (1998) Mental stress and the inductions of silent myocardial ischemia in patients with coronary arteries disease. *N Engl J Med* 318: 1005.
- 29) Seeman TE, Singer BH, Rome JW y col (1997) Price of adaptation, allostatic load and its health consequences: Mac Arthur Studies of successful aging. *Arch Intern Med* 157: 2259-2268.
- 30) Soufer RT, Bremner JD, Arrighi JA y col (1998) Cerebral cortical hyperactivation in response to mental stress in patients with coronary artery disease. *Proc Nath Acad Sci (USA)* 99: 6454-6459.
- 31) Tavazzi L, Shabetai R, Dimsdales J (1991) Mental stress as a trigger of cardiovascular events. *Circulation* 83 (Suppl II): 4.
- 32) Vrints C y col (1992) Alteración de la vasodilatación coronaria colinérgica dependiente del endotelio en pacientes con angina y arterias coronarias angiográficamente normales. *J Am Coll Cardiol* 19: 21-31.
- 33) Yeung A y col (1991) The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 325: 1551-1556.



Vulnerabilidad a la ansiedad y la depresión y su relación con enfermedades médicas

JOSÉ BONET

Médico Psiquiatra
Coordinador de la Maestría en Psiconeuroinmunoendocrinología, Universidad Favaloro

Introducción

Existen muchas similitudes entre las manifestaciones clínicas y neurobiológicas del estrés, la ansiedad, y la depresión mayor, tanto que muchos autores consideran que podría tratarse de una secuencia clínica sucesiva y creciente ([12,13,43](#)). En la ansiedad y la depresión la respuesta normal al estrés parece escalar a un estado patológico el cual no responde a mecanismos de "contra-regulación". Ello resulta en un estado sostenido de lo que debería ser un fenómeno transitorio: la hiperactividad del eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal (HPA) y la consecuente hiperactividad del Sistema Nervioso Autónomo y sus estados psicológicos acompañantes como ansiedad, miedo, desamparo y/o depresión.

Se caracterizan por el incremento de la vigilancia y el alerta, disminución del apetito, de la sexualidad, inmunosupresión, aumento de la presión sanguínea, la frecuencia cardiorrespiratoria, y un incremento de la energía almacenada. En la depresión el alerta deviene en agitación y ansiedad, la vigilancia en hipervigilancia e insomnio, y la disminución del apetito en anorexia y pérdida de peso. La depresión parece una respuesta aguda de estrés que no responde a su "contra-regulación" habitual, que escapa a su "freno" habitual resultando en una respuesta "no frenada".

En la primer parte de este trabajo analizaremos un importante cuerpo de evidencias recientes que sostienen la hipótesis de que eventos adversos o traumáticos en momentos tempranos de la vida, como la separación de la madre, produce alteraciones en el sistema neuronal, sobre todo del Factor liberador hipotálmico de corticotrofina (CRF), que da como resultado adultos con hipersensibilidad al estrés, la ansiedad, y la depresión. Esto generaría una vulnerabilidad a la manifestación de estados de ansiedad, miedo y depresión. El vínculo biológico entre eventos traumáticos tempranos y la vulnerabilidad a la ansiedad y la depresión puede ser la hiperactividad del sistema neuronal del CRF, hiperactividad de las neuronas CRF y consecuente hiperactividad simpático-adrenal.

En la segunda parte de este trabajo consideraremos cómo la hiperactividad simpático-adrenal, que encontramos en la ansiedad y la depresión, contribuye al desarrollo y a la comorbilidad de enfermedades inflamatorias, cardiovasculares, respiratorias, gastrointestinales e inmunes por medio de los efectos que las catecolaminas y los corticoides ejercen sobre los órganos blancos.

Eventos traumáticos tempranos, hiperactividad HPA y vulnerabilidad

Desde Freud y su escuela, existe una vasta literatura psicoanalítica que considera que, además de las condiciones genéticas, las experiencias traumáticas en los primeros años de la vida de las personas producen consecuencias importantes en la patogénesis de las enfermedades. A partir de estas experiencias tempranas adversas, que intervienen alterando la relación padres/hijo se genera en el niño una vulnerabilidad que se manifiesta como una disposición a presentar determinados estados psicológicos como la vivencia de desamparo o de desesperanza, que luego se transformarán en la tendencia de expresar emociones como la ansiedad, la depresión y el miedo. Esta facilitación de la ansiedad y el miedo, a largo plazo, pueden tener consecuencias somáticas y psicológicas patológicas ([18,44,34](#)).

Intentando explicar esta vulnerabilidad a las experiencias de la vida o hipersensibilidad al estrés, ansiedad y depresión, se estudia el impacto de eventos tempranos adversos sobre sistemas cerebrales involucrados en la fisiopatología de la ansiedad y la depresión. Estos estudios siguen líneas experimentales en animales y en humanos que le están dando un soporte experimental a lo que sabemos desde la especulación teórico-clínica.

En principio nos referiremos a los trabajos en humanos, dado que recientemente se ha documentado el fuerte impacto de eventos vitales adversos durante la infancia en el desarrollo de trastornos de ansiedad y afectivos cuando los individuos son adultos. Un estudio que se realizó en alrededor de 2000 mujeres reveló que las que tenían una historia de abuso sexual y físico exhibieron más síntomas de depresión y ansiedad y realizaban intentos de suicidio más frecuentes que mujeres sin historia de abuso ([38](#)). Otro trabajo reciente muestra que mujeres abusadas en la infancia tienen cuatro veces más posibilidades de desarrollar depresión mayor una vez adultas que aquellas que no habían sido abusadas. La magnitud del abuso se correlaciona con la severidad de la depresión ([40](#)). También el abuso en la infancia predispone al desarrollo de trastornos de ansiedad, como el Trastorno de pánico y el de Ansiedad generalizada ([47,52](#)). El abuso sexual y físico, las pérdidas parentales tempranas y otras

adversidades se han relacionado con el desarrollo de depresión y ansiedad en la adultez (27,29,39). Otros estudios han mostrado que trastornos de ansiedad y depresión se presentan en personas con historia de experiencias traumáticas en la infancia (40,49).

Con respecto a las líneas de investigación en animales, existen modelos en los cuales básicamente la variación en el cuidado materno afecta el desarrollo neurobiológico, y genera diferencias individuales en la respuesta neuroendócrina frente a los estímulos estresantes, es decir, crea una hipersensibilidad biológica frente al estrés. Las ratas recién nacidas que tuvieron menos cuidados maternos durante los primeros diez días, lo que en los humanos correspondería a seis años aproximadamente, una vez adultas exhibieron, frente a estímulos estresantes, una respuesta neuroendócrina exagerada, similar a la que se encuentra en humanos en situaciones de intensa ansiedad y depresión, que se puede interpretar como una hiperactividad del eje HPA e hiperactividad del Sistema Nervioso Autónomo (34,18,43,44).

Se compararon animales que no fueron separados de sus madres con animales que fueron repetidamente separados de sus madres por cortos períodos durante la etapa neonatal. Los sujetos que no habían sido separados, frente a un estímulo moderado generan un fenotipo que es menos sensible al estrés, y entonces mejor adaptado. El estímulo de la separación resulta en un estímulo sostenido y una vulnerabilidad al estrés una vez adultos (43,44).

En el mismo sentido, aquellas ratas que habían recibido cuidados maternos frecuentes, algo así como caricias y "lamidas" (licking and grooming), desplegaban una concentración plasmática de ACTH y corticoides reducida después de un estímulo estresante, un incremento del RNA mensajero para receptores de corticoides en el hipocampo y una disminución del RNA mensajero para el CRF en el hipocampo (34,18,19,29).

Los animales adultos, que habían tenido cuidados frecuentes en la temprana infancia, tenían un incremento en la densidad de receptores para benzodiazepinas en la Amígdala y el Locus Coeruleus, y un incremento de receptores b-adrenérgicos en el Locus Coeruleus (LC). Esto evidencia la respuesta atenuada frente a estímulos (7). Las ratas que fueron privadas de cuidados maternos mostraban lo contrario.

Otro grupo de investigadores (19,20,18) estudiaron primates que fueron expuestos a condiciones adversas en la infancia. Cuando adultos aquellos monos que crecieron con madres en condiciones de impredecibilidad para conseguir la comida tenían concentraciones persistentemente altas de CRF en el líquido cefalorraquídeo, comparados con animales cuyas madres tenían acceso regular a la comida.

A partir de estas observaciones se puede suponer que la predisposición genética acoplada a experiencias adversas tempranas en fases críticas del desarrollo, induce a una vulnerabilidad persistente ante los estímulos de la vida, lo que lleva a una disposición a la ansiedad y a la depresión. Esta vulnerabilidad parece estar mediada por cambios persistentes en los sistemas neurobiológicos involucrados en los trastornos de ansiedad, en los afectivos y en los procesos cognitivos -como la evaluación cognitiva y el afrontamiento- que disponen la respuesta frente a la adversidad.

Aunque estos hallazgos contribuyen solamente en forma indirecta y parcial a nuestro conocimiento acerca de las consecuencias neurobiológicas del estrés temprano, sugieren que existe un período crítico, una "ventana", para el efecto del estrés temprano sobre los sistemas neurobiológicos involucrados en la respuesta al estrés y la ansiedad.

La respuesta hipofisaria exagerada parece estar mediada por cambios en las neuronas hipotalámicas que producen CRF, es decir, un incremento en su producción. Esto lo podemos comprobar porque ha sido repetidamente encontrado un aumento en la concentración de CRF en la eminencia media, un incremento del RNA mensajero para CRF en el hipotálamo, y una disminución en el número de receptores para CRF en la hipófisis.

Estos son indicios de una hiperactividad en todos los niveles del eje HPA, que puede ser revertido por el tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina (34).

El incremento en la sensibilidad del eje HPA, sobre todo frente a estímulos psicológicos, sugiere la participación de vías corticolímbicas en este tipo de respuesta exagerada. Esto lo explicaría el hallazgo del CRF incrementado (18,19,20) en lugares extrahipotalámicos, como el núcleo central de la Amígdala y núcleos adyacentes, zona que se ha dado en llamar "Amígdala extendida", que tiene una participación fundamental en la generación de la ansiedad y el miedo.

Además se ha comprobado que se encuentra el CRF y receptores para el CRF incrementados en el Locus Coeruleus, el cual recibe proyecciones de la Amígdala y envía proyecciones hacia el hipotálamo y es el principal acúmulo de neuronas noradrenérgicas en el cerebro, íntimamente vinculado a la respuesta del Sistema Nervioso

Autónomo. La hiperactividad autonómica se traduce en las modificaciones corporales que vemos en la ansiedad y el pánico.

También se encontró en las ratas deprivadas maternalmente, un incremento de receptores a CRF en los Núcleos del rafe, el origen de vías serotoninérgicas en el cerebro, que han sido reiteradamente involucrados en patofisiología de la ansiedad y la depresión.

En resumen, podemos decir que en base a los hallazgos experimentales en modelos de animales con experiencias estresantes tempranas, y a trabajos en humanos con eventos de vida traumáticos en la infancia, se presenta una vulnerabilidad frente a los estímulos de la vida, expresada por una respuesta de estrés hipersensible que se traduce en una hiperactividad del CRF y del eje HPA y del Sistema Nervioso Autónomo. Clínicamente se manifiesta con una tendencia a expresar ansiedad, miedo y depresión.

ANSIEDAD, DEPRESIÓN Y ENFERMEDADES MÉDICAS

En el siguiente apartado nos referiremos a los efectos corporales de la hipersensibilidad e hiperactividad del eje CRF/HPA y del Sistema Nervioso Autónomo, produciendo una consecuente vulnerabilidad a enfermedades somáticas.

a) Estrés, depresión y enfermedad inflamatoria

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la depresión representan una respuesta generalizada al estrés que se ha escapado de su "contra-regulación" usual o ha sido excesivamente restringida. Los sistemas neurobiológicos de respuesta al estrés, que producen el "alerta", están involucrados tanto en la fisiopatología de síndromes que presentan características inflamatorias y depresivas, como en los mecanismos de acción de los agentes antidepressivos ([12,13,14,19,20,18](#)).

La manifestación cardinal de la depresión melancólica refleja la acentuación y prolongación de un estado de "hiperalerta", que es característico de la respuesta generalizada al estrés. Psicológicamente, este estado de "hiperalerta", se presenta como un estado de ansiedad intensa, con una importante pérdida de autoestima y culpa inapropiada. Fisiológicamente, se facilitan las vías que producen "alerta", evidenciado por la vigilancia incrementada, la atención focalizada y la activación del Sistema Nervioso Autónomo y el eje HPA. También se asocia con la inhibición de vías con funciones vegetativas como la reproducción, la conducta sexual y la alimentación ([ver Tabla 1](#)) ([12,13,14](#)).

Por otra parte, la Depresión Atípica (DA) se presenta como una "contra-regulación" excesiva de la respuesta al estrés, es decir una respuesta exageradamente frenada. El aumento de la atención y el alerta es reemplazado por apatía, letargia y pasividad; también se observa en contraste hiperfagia e hipersomnía ([12,13,14](#)).

La DA representa el 15% de la depresión mayor idiopática y es la forma de depresión más común en pacientes con Trastorno Bipolar y en el Trastorno Afectivo Estacional, y acompaña el curso de varias enfermedades somáticas como el hipotiroidismo, el Síndrome de fatiga crónica y la artritis reumatoidea.

Stenberg ([13](#)) mostró que en las ratas Lewis -pertenecientes a una cepa con una hipofunción congénita de las neuronas CRF hipotalámicas, es decir, que son CRF "hiporrespondientes"- se encuentra una mayor susceptibilidad a enfermedades inflamatorias y respuestas conductuales anormales frente a estímulos ambientales. Esto se interpreta como una respuesta frenada, o "hipoalerta", resultante del estado de deficiencia de CRF. La susceptibilidad incrementada a desarrollar artritis se encuentra asociada con la incapacidad del eje HPA de responder adecuadamente al estímulo inflamatorio. Se puede desarrollar una artritis aguda cuando se les inyecta paredes celulares con polisacáridos y se suprime la inflamación cuando se les administra glucocorticoides. En ratas Fisher -que no tienen ese defecto-, la artritis se desarrolla cuando se inyecta antagonistas de glucocorticoides, como el RU 486 o se realiza una adrenalectomía.

De manera similar, los pacientes con artritis reumatoidea, además de una susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria, muestran una alta incidencia de Trastornos Afectivos, y sobre todo de DA ([13](#)).

Estudios humanos recientes sugieren que en la artritis, se presenta un defecto hipotalámico de la respuesta a los estímulos inflamatorios e inmunes, por lo que se produce una producción inadecuada de cortisol ([13](#)). Los pacientes muestran una pérdida del ritmo circadiano del cortisol plasmático y en los pacientes con artritis leves a moderadas, el cortisol máximo y mínimo se asocia con momentos más tempranos en el día, cuyo significado podría correlacionarse con la actividad diaria de la enfermedad.

De tal manera se puede (12,13,14) especular que la anormalidad neurobiológica que resulta en una activación disminuida del eje HPA, se puede asociar con una vulnerabilidad a síndromes caracterizados por enfermedades inflamatorias y Trastornos Afectivos. Una excesiva "contra-regulación" en la respuesta al estrés como un factor predisponente a una enfermedad inflamatorio/afectiva plantea la posibilidad teórica de usar agentes psicofarmacológicos en el tratamiento de enfermedades como artritis reumatoidea.

En resumen, se plantea que en la DA existe una afectación concomitante de la respuesta inmune con aumento de la susceptibilidad a la inflamación y a los Trastorno Afectivos, vinculando así afectación depresiva, inflamatoria e inmunopatológica.

b) Ansiedad y enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes pueden desencadenarse cuando se presenta una falla en el control de los mecanismos que regulan la formación o la supresión de auto-anticuerpos en la respuesta inmune. Durante el desarrollo del Sistema Inmune (SI), los linfocitos T son "educados" en el timo para discriminar entre lo propio y lo no-propio. Los linfocitos que reaccionan contra autoantígenos son eliminados del repertorio de células T por mecanismos de anergia y otros. Hasta el presente, no se comprende bien si lo que inicia una enfermedad autoinmune es la liberación de antígenos previamente secuestrados, la alteración de autoantígenos por infecciones o drogas que los transforman en extraños o aberraciones en la inmunoregulación, que resultan en la emergencia y actividad de clones de linfocitos que reaccionan contra "lo propio" (autorreactivos).

Desde hace más de cien años se sospecha la asociación entre el SNC y el Sistema Inmune en la aparición de enfermedades autoinmunes, por ejemplo, J-M. Charcot mostró la asociación entre la aparición de Trastornos Afectivos y Esclerosis Múltiple. Desde entonces existen muchos informes acerca de que el estrés, la ansiedad, y otros factores psicosociales intervienen en el desencadenamiento de las enfermedades autoinmunes. En casi todas ellas ciertos eventos estresantes de la vida preceden la irrupción de la enfermedad. Con la reciente descripción de la relación entre el Sistema Inmune, el SNC y el endócrino, propuesto desde la Psiconeuroinmunoendocrinología, se puede explicar el efecto "catalítico" del estrés en individuos predispuestos (54,11).

Un importante cuerpo de evidencias parece indicar que el comienzo de la enfermedad sigue uno de los dos siguientes patrones: 1) ocurre después de un único y abrupto evento de vida, o 2) después de una larga serie de experiencias displacenteras. La primera categoría incluye: el duelo consecutivo a la muerte del cónyuge o de una persona cercana, la separación de un ser querido por divorcio o enfermedad, la pérdida del empleo o la pérdida financiera abrupta. La segunda categoría incluye: la discordia por largo tiempo con el cónyuge o en el trabajo (socio, etc.), el incremento de presión en el trabajo o las presiones por los cuidados y responsabilidad de los hijos (11, 21,6,3).

El rol del eje CRF/ HPA y de las Catecolaminas/Sistema Nervioso Autónomo en modular la función inmune es claro. En altas concentraciones los corticoides adrenales como el cortisol, tienen un profundo efecto supresivo sobre el Sistema Inmune, aunque en baja cantidad pueden tener un pequeño efecto estimulante. Así el estímulo que active marcadamente el eje CRF/HPA tiene un efecto considerable sobre el Sistema Inmune. Los estímulos tanto fisiológicos como psicológicos activan el eje HPA a través de la activación córtico/límbica, hecho que resulta en la liberación de CRF, ACTH y de cortisol plasmático. Cuando el nivel de cortisol se eleva hay una larga serie de funciones inmunes que se suprimen. Luego se produce un efecto de feedback inhibitorio del cortisol a nivel hipotalámico e hipofisario que reduce la secreción de CRF. Un segundo loop involucra la estimulación de las células hipocámpicas, que luego tendrán un efecto inhibitorio sobre el CRF hipotalámico (11,21,6,3).

El CRF también tiene otros efectos muy relevantes durante la respuesta de estrés sobre el Sistema Inmune; como es la estimulación sobre el Locus Coeruleus y la liberación central de catecolaminas por estímulo de los receptores CRF del Locus Coeruleus. Esta activación central luego se produce en el Sistema Nervioso Autónomo periférico con liberación de noradrenalina desde la médula adrenal y otros sitios, incluyendo la inervación directa noradrenérgica de órganos del Sistema Inmune. Otra acción adicional del CRF es un efecto inhibitorio sobre la liberación de la Hormona de Crecimiento y la Prolactina, que tienen un efecto estimulante del Sistema Inmune. Aunque estas pueden verse incrementadas temprana e intensamente en alguna formas de estrés, generalmente, más tarde, decaen.

Entonces el CRF tiene un efecto directo inmunosupresivo por vía de los esteroides adrenales, e indirecto al inhibir los efectos inmunoactivantes de la Hormona de Crecimiento y de la Prolactina (11,21,3,6).

El Sistema Nervioso Autónomo está diseñado para funcionar en paralelo al eje HPA, por lo tanto una gran variedad de estímulos psicológico/conductuales y físicos resulta en la activación del SNC, vía cortico/límbico/cerebro medio/espinal. La noradrenalina y la adrenalina tienen efectos inmunosupresivos (aunque en bajas dosis pueden tener

efectos estimulantes pequeños). De esta manera, el Sistema Nervioso Autónomo por medio de la liberación de catecolaminas se transforma en el otro mayor sistema inhibitorio sobre la función inmune actuando en paralelo con el eje HPA. La interacción de las catecolaminas y los receptores α y β - adrenérgicos en los linfocitos y macrófagos provee una rápida demostración de cómo el SNC se comunica con el Sistema Inmune. Niveles fisiológicos de noradrenalina actúan mejorando las fases tempranas de la respuesta inmune, esto a su vez, estimula o suprime la proliferación de linfocitos dependiendo del tipo de adrenorreceptor expresado. Niveles bajos de noradrenalina, parecen estimular los α -adrenorreceptores lo que produce proliferación linfocitaria. Niveles altos de noradrenalina generan una inhibición de la proliferación linfocitaria mediada por los β -adrenorreceptores. Otros efectores de fases de la respuesta inmune como la producción de anticuerpos o la actividad de las células citotóxicas son suprimidas en presencia de noradrenalina ([11,21,3,6](#)).

Las citoquinas tal como la IL-1, IL-6, TNF- α que son liberadas por las células inmunes durante la activación pueden afectar la función del SNC. Aunque la barrera hematoencefálica puede prevenir la entrada de muchas citoquinas al mismo, los datos sugieren que las citoquinas completan la red, en la que un incremento en el nivel de citoquinas estimula la liberación de CRH y de cortisol, el cual a su vez reduce la activación inmune y la producción de citoquinas por los linfocitos.

Este es el mayor mecanismo regulatorio que mantiene balanceado y ajustado el sistema inmune.

c) Depresión, ansiedad y enfermedad cardiovascular

Los recientes adelantos de la psiquiatría han llevado a descubrir alteraciones de índole neuroquímica, neuroendócrina y neuroanatómica en la respuesta al estrés, la depresión y la ansiedad. Algunos de esos marcadores biológicos -hiperactividad del eje HPA y del Sistema Nervioso Autónomo, disminución de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC), isquemia miocárdica como reacción al estrés mental, alteraciones en los receptores plaquetarios o de su reactividad- reflejan alteraciones fisiopatológicas importantes que contribuyen a una mayor vulnerabilidad como la que parecen presentar estos pacientes respecto al desarrollo de enfermedades cardiovasculares ([26,47,41,25,24](#)).

Se sabe que la administración de cortisol induce hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e hipertensión. Otras acciones de los esteroides son la injuria endotelial y, en hombres jóvenes y de mediana edad, se han correlacionado los niveles matutinos de cortisol plasmático con la presencia de moderada a severa aterosclerosis. En personas deprimidas se ha podido documentar la presencia de concentraciones urinarias y plasmáticas de noradrenalina y sus metabolitos elevadas, lo que evidencia un estado hipersecretorio de la misma. La hiperactividad simpaticoadrenal contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares por medio de los efectos que las catecolaminas ejercen sobre el corazón, los vasos sanguíneos y las plaquetas. Otro mecanismo importante que contribuye a la enfermedad y menor sobrevida en pacientes deprimidos es la reducción de la VFC. Las fluctuaciones de dicha frecuencia pueden dar medida del funcionamiento de los sistemas de reacción rápida, como el simpático, el parasimpático y el de renina-angiotensina. La generación de la frecuencia cardíaca y su control están reguladas por el hipotálamo, el sistema límbico y el tallo encefálico con la participación de neurotransmisores como la serotonina, la acetilcolina, la noradrenalina y la dopamina. LA VFC puede hallarse significativamente reducida en pacientes con enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca. Luego de un infarto de miocardio la VFC es un factor pronóstico importante, el riesgo de muerte súbita posterior al mismo es mayor en pacientes con VFC reducida. Se ha observado la VFC reducida en pacientes deprimidos comparados con no deprimidos ([41,24,25](#)).

Tres estudios en grandes poblaciones que involucran a más de 34.000 personas han mostrado una relación significativa entre trastornos de ansiedad y muerte por enfermedad cardíaca. Más aún, se ha evidenciado una correlación que muestra que a mayores niveles de ansiedad corresponden mayores niveles de muerte en enfermedad cardíaca. La asociación entre ansiedad y muerte súbita, sin infarto de miocardio, sugiere que el mecanismo implicado en la muerte súbita entre los sujetos que padecen trastornos de ansiedad pueden ser las arritmias ventriculares ([47,26](#)).

Los efectos adversos de la depresión sobre la enfermedad cardiovascular pueden estar mediados por mecanismos de activación plaquetaria. La activación plaquetaria inducida por serotonina puede coadyuvar al desarrollo de aterosclerosis, trombosis y vasoconstricción. Existe considerable evidencia de que los pacientes deprimidos padecen alteraciones del SNC y de la función serotoninérgica plaquetaria ([41](#)).

d) Ansiedad y enfermedades gastrointestinales

El Síndrome de Colon Irritable (SCI), caracterizado por episodios de diarrea y constipación intermitente acompañados de dolor abdominal es una enfermedad común con una prevalencia de 8% a 17%, y se considera, en diferentes trabajos, que motiva entre el 20% y el 52% de nuevas consultas al gastroenterólogo ([24,52,53](#)).

También en diferentes estudios se sugiere que entre el 54% y el 74% de pacientes con SCI tienen asociado trastornos psiquiátricos y entre el 4% y el 24% presentaría trastornos de ansiedad, aunque probablemente esté subdiagnosticado sobre todo por el método de testeo utilizado (36,24).

En otro estudio, comparando 71 pacientes con SCI con pacientes con otras enfermedades intestinales, se encontró una prevalencia mucho mayor de Trastorno de Pánico en los primeros (28% vs 3%). Walker, en 1990, encontró 7% vs 0% (53,52). Hay una evidencia preliminar de que algunos pacientes responden con disminución de los síntomas gastrointestinales y dolor a la terapéutica con antidepresivos y ansiolíticos (24).

Se ha especulado que la asociación ansiedad y SCI esta centralmente mediada a través del Locus Coeruleus, que funciona como un monitor interno de los estímulos fisiológicos. Recibe información eferente desde las vísceras y es directamente inervado por el Núcleo Solitario, que es el principal lugar de inputs aferentes desde el intestino. Eventos internos intestinales pueden causar una descarga sobre el Locus Coeruleus resultando en un incremento de su tasa de descarga (firing) y ansiedad, y, a través de conexiones aferentes hacia el intestino, altera la función gastrointestinal. De esta manera se genera un círculo vicioso entre el intestino y el Locus Coeruleus con un incremento de la ansiedad y la función intestinal (52,53,24).

Haug presentó, en 1994, evidencias de que una disregulación autonómica juega un rol importante en la asociación ansiedad y distrés gastrointestinal (17). Comparando pacientes con dispepsia funcional con personas normales, encuentra en los primeros una prevalencia muy alta de sujetos con el tono vagal disminuido e hipomotilidad del antro gástrico. Más aún, factores tales como la ansiedad, depresión y neuroticismo predicen un aumento sustancial de la dispepsia, la hipomotilidad antral y el tono vagal. Del mismo modo, alteraciones primarias del SNC impactan en el intestino. Esto se puede ver corroborado por el hallazgo de que la colecistoquinina, un neurotransmisor que regula la motilidad gastrointestinal, se encuentra ampliamente distribuido en el SNC y puede generar pánico en individuos predispuestos (17).

Farthing, en 1995, sugirió que los síntomas asociados con SCI están mediados a través de mecanismos centrales de control que afectan a múltiples órganos. Se describen síntomas extra-abdominales asociados tales como frecuencia miccional, urgencia, retención y nocturia, y la evidencia de que pacientes con SCI presentan hiperreactividad bronquial. Como el músculo liso existe en todas estas localizaciones extraintestinales Farthing supone que los pacientes con SCI tienen una anomalía en la regulación central del tono del músculo liso. Esto se corrobora con el hecho que pacientes con dolor precordial atípico tienen, también, una sensibilidad exaltada al dolor gastrointestinal, lo que sugiere la existencia de anomalías en el tono del músculo liso en sistemas orgánicos cardíacos y extracardíacos. Probablemente pacientes con ansiedad y pánico y comorbilidad con problemas médicos, tales como SCI o dolor precordial atípico, tienen una sensibilidad exagerada y sostenida ante estímulos en múltiples sistemas orgánicos, que es mediada a través del Sistema Nervioso Autónomo y del Locus Coeruleus (10).

También se ha sugerido que pacientes con ansiedad y especialmente con Trastorno de pánico tienen distorsionada la señal de los estímulos corporales internos, y esto los predispone a interpretar la actividad fisiológica subyacente y los síntomas somáticos menores como eventos catastróficos. Desde el punto vista biológico, se ha postulado que los trastornos de ansiedad ocurren por la desregulación de centros clave en el SNC. El Locus Coeruleus y la Amígdala están involucrados en la respuesta ante señales de peligro o amenazas tanto imaginarias como reales. Los investigadores en ansiedad han sugerido que, en respuesta a eventos externos tales como sucesos de vida estresantes, se altera la transmisión sináptica en el Locus Coeruleus, la amígdala y los núcleos circundantes y entonces ocurren episodios de falsa alarma y/o ataques de pánico, a veces en ausencia de una percepción peligrosa. Estos estímulos externos llevan al incremento en la tasa de descarga del Locus Coeruleus y a sus efectos sobre la tensión arterial, la concentración de oxígeno arterial, la distensión del intestino distal, del colon, recto y vejiga urinaria o la rápida distensión del estómago. Dichos cambios internos en diferentes órganos del cuerpo producen, a su vez, una activación secundaria del Locus Coeruleus. Se establecería así un interjuego entre estímulos externos e internos con la consiguiente hiperactivación del Sistema Nervioso Autónomo, ansiedad y eventos fisiológicos en diferentes órganos. Del mismo modo los cambios en la homeostasis interna creada por alteraciones fisiológicas pueden activar el Locus Coeruleus y empeorar los síntomas físicos, lo que genera un círculo vicioso (24).

e) Ansiedad y enfermedades respiratorias

Muchos estudios han examinado la asociación entre Trastorno de pánico y enfermedades respiratorias, sobre todo por el cabalgamiento sintomático que presentan. Pacientes con ansiedad y pacientes con asma experimentan sensación de ahogo, disnea, hiperventilación, sofocos, ansiedad, etc. Por lo tanto muchos autores encontraron una comorbilidad significativa (24). El 42% de pacientes con asma experimentan pánico durante el ataque (31). Otros

han encontrado un incremento en la prevalencia de Trastorno de pánico en pacientes con asma, en un rango de entre el 6.5% y el 24% (8,49,24).

En pacientes derivados para un examen pulmonar se encuentra un 17% con Ataques de Pánico y un 11% con Trastorno de pánico (44). Comparando pacientes con Trastorno de pánico y pacientes sin trastornos psiquiátricos, los primeros presentan una prevalencia vital elevada, tres veces superior, de haber padecido asma, bronquitis, enfisema, alergia. Estas afecciones también se asocian en forma significativamente mayor en sujetos con Trastorno de pánico (47%) que en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo (13%) o Trastornos de la Conducta Alimentaria (13%) (50).

Existen evidencias de que las personas con Trastorno de pánico son más proclives a desarrollar enfermedades intermitentes tales como asma, mientras que los pacientes con depresión presentan con mayor frecuencia problemas respiratorios crónicos y continuos como bronquitis (31,50,24).

Se han postulado muchas teorías para explicar esta asociación entre ansiedad y enfermedad respiratoria. Una de ellas pone énfasis en el proceso de evaluación cognitiva del paciente, teniendo en cuenta que los pacientes con enfermedades respiratorias y trastornos de ansiedad asociados son proclives a interpretar sensaciones somáticas de una manera catastrófica comparados con aquellos con enfermedades respiratorias puras. Si bien hay evidencias de que no hay diferencias en la gravedad de los síntomas respiratorios entre pacientes con enfermedad respiratoria y Trastorno de pánico respecto de los que no presentan la asociación con el Trastorno de pánico, ambos grupos pueden distinguirse, clínicamente, por la alta frecuencia de miedo a las sensaciones corporales que presentan los que pertenecen al primer grupo (45).

También se ha postulado que el Trastorno de pánico se desarrolla en pacientes con enfermedades respiratorias como resultado de un aprendizaje o condicionamiento. Comparando pacientes con otros trastornos psiquiátricos, los pacientes con Trastorno de pánico tenían una mayor prevalencia de enfermedades respiratorias cuando niños. Individuos que experimentaron pánico, miedo o susto durante sus enfermedades respiratorias de la infancia pueden estar condicionados a sufrir más tarde en sus vidas niveles altos de ansiedad en respuesta ante síntomas similares, aunque quizás menos severos (24). Podría corroborar esta evidencia el hallazgo de que estos pacientes con asma y pánico tuvieron experiencias de muerte cercana originadas en el asma (24).

Tabla N°1.

Principales características de la Depresión según subtipos con hiperactividad CRF o con hipoactividad CRF.

DEPRESIÓN		
	TÍPICA: MELANCÓLICA	ATÍPICA
RESPUESTA DE ESTRÉS	No frenada Sistema CRF hiperfuncionante.	Frenada en exceso Sistema CRF hipofuncionante
SÍNTOMAS PSÍQUICOS	Ansiedad, culpa inapropiada, Pérdida de la autoestima. Autoreproches.	Apatía, letargia, pasividad.
SÍNTOMAS SOMÁTICOS	Inhibición de la reproducción, conducta sexual, alimentación, crecimiento, insomnio.	Obesidad e hiperfagia, hipersomnia.
FISIOPATOLOGÍA	Incremento del alerta, atención focalizada. Activación del Sistema Nervioso. Autónomo y del HPA.	Disminución del alerta, vigilancia y atención.
EVIDENCIAS	RNA mensajero para CRH en hipotálamo.† RNA mensajero para TH en L. Coeruleus.† Alteraciones en los receptores de glucocorticoides en hipocampo.†	Incremento de Inflammaciones. Incremento de Enf. Autoinmunes. Inflamat. + Autoinmunes +Afectivas

CONCLUSIONES

Una interacción entre factores genéticos y ambientales ha sido postulada para determinar una vulnerabilidad individual para desarrollar trastornos afectivos y de ansiedad. Está bien documentada la relación entre experiencias tempranas traumáticas y el desarrollo de estos trastornos en adultos. Las respuestas endócrinas y conductuales son coordinadas por el sistema de CRF central. Se encuentran evidencias de una hiperactividad del CRF en pacientes con depresión y ansiedad. Numerosos estudios preclínicos sugieren que el estrés durante una fase del desarrollo puede resultar en un incremento persistente en la actividad CRF y la sensibilización del eje HPA y el

Sistema Nervioso Autónomo frente al estrés, sentando las bases para el desarrollo futuro de esos trastornos. (Fig. 1)

Todo ello tiene múltiples implicancias somáticas, dado que esta vulnerabilidad y sensibilización al estrés, a la ansiedad y a la depresión, generarán consecuencias patológicas como se verifica en las enfermedades por autoinmunidad, los síndromes mixtos de ansiedad e inflamación, las enfermedades cardiovasculares y las patologías gastrointestinales y respiratorias asociadas a trastornos de ansiedad.

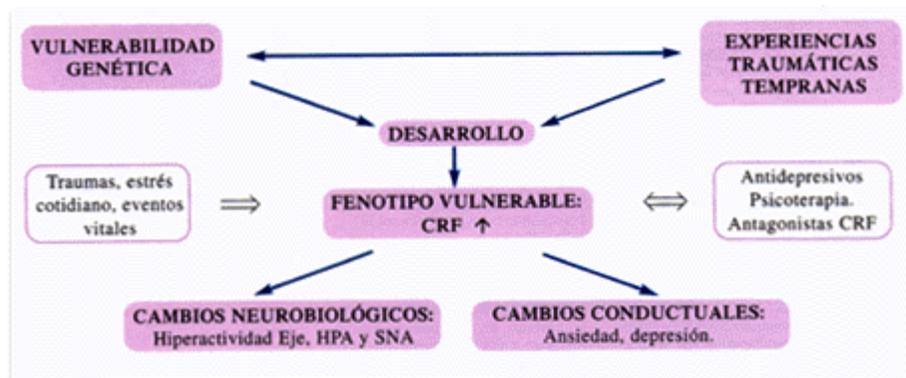


Fig: 1. Modelo de Hipersensibilidad y Vulnerabilidad (Modificado de Nemeroff, 1999)

Bibliografía

- 1) American Psychiatric Association DSMIV (1994) Washington, DC, USA.
- 2) Arborelius L et al (1999) The role of CRF in depression and anxiety disorders. J Endocrinol, 160 (1), 1-12.
- 3) Arias P, Bonet JL y col (1998) Estrés y Procesos de enfermedad, Ed. Biblos, Buenos Aires.
- 4) Barsky A et al (1994) The accuracy of symptom reporting by patient complaining of palpitations. Am J Med, 97; 214-221.
- 5) Beitman BD et al (1989) Panic Disorder in Patients with Chest Pain and and Angiographically normal coronary arteries. American J Of Cardiology 63:1399-1403.
- 6) Bonet JL y Luchina C (1995) Dossier: Psiconeuroinmunoendocrinología. Vertex, Rev Arg Psiq, vol VI, Nº 21.
- 7) Caldji C et al (1998) The effects of early rearing enviroment on the development of GABA and central BZD receptor. J Neurosci, 40, 238-241.
- 8) Carr RE et al (1994) Anxiety Sensivity and Panic Attack in an asthmatic population. Beha Resea Therap, 32, 411-418.
- 9) Chignon JM et al (1993) Panic Disorder in Cardiac Outpatient, Am J Psychiatry, 150:5, May.
- 10) Farthing MJ (1995) Irritable Bowel, Irritable body, or irritable brain?, Bri Med Jour, 310,171-175.
- 11) Glaser R, Kiecolt-Glaser J (1994) "Handbook of Human Stress and Immunity" Academic Press, New York.
- 12) Gold P, Chrousos G (1999) The endocrinology of melancolic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. Procc Am Physicians 111,(1):22-24.
- 13) Gold P (1992) The Stress Response, Depression, and Inflammatory Disease, pp 861-864. In: Sternberg, E, moderator. The Stress Response, Depression, and Inflammatory Disease. Ann Intern Med. 117: 854-866.
- 14) Gold P & Chrousos G (1988) Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to Neurobiology of Stress. N Engl J Med; 319,413-420.
- 15) Gulleto E et al (1997) Effects of mental stress on Myocardal Ischemia During Daily Life JAMA May 28, vol 277, Nº20.

- 16) Gully L, Nemeroff CB (1993) The Neurobiological basis of mixed depression –anxiety states, *J Clin Psychiatry*; 54 suppl: 16-19.
- 17) Haug, TT et al (1994) Low vagal activity as mediating mechanism for the relationship between personality factors and gastric symptoms in functional dyspepsia. *Psychosomatic Medicine*, 56, 194-196.
- 18) Heim C and Nemeroff C (1999) The Impact of Early Adverse Experiencie on Brain System Involved in The Pathophysiology of Anxiety and Affective Disorders. *Biological Psychiatry*, 46:1559-1522.
- 19) Holsboer F (1999) *Journal of Psy Research*, The Rationale for corticotropin-releasing factor receptor antagonist to treat depression and anxiety, 33, 181-214.
- 20) Holsboer F (1999) Corticotropin Releasing Factor Hormones receptor Subtypes and Emotion. *Biological Psy*; 46:1480-1508.
- 21) Irwin M (1995) Psychoneuroimmunology of Depression. In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Blomm, F. & Kupfer D. (Eds) Raven Press, New York.
- 22) Katon W, Hall MI et al (1988) Chest Pain: relationship of Psychiatryc Illness to coronary arteriographic results. *American J of medicine*, 84:1-9.
- 23) Katon W (1992) Panic Disorder: Relationship to high medical utilization. *American J of Medicine*, 92:1-11.
- 24) Katon W (1996) Panic Disorder and medical Comorbidity: A rewiew of the Medical and Psychiatric Literature, *Bull of Menninger Clinic*, 60: N°2 (suppl) 13-14.
- 25) Katon W (1990) Chest Pain, cardiac disease, and Panic Disorder. *Journal of Clin Psychiatry*, 51 (suppl):27-30.
- 26) Kawachi I et al (1994) Symptom of Anxiety and Risk of Coronary Heart Disease, *Circulation*, Vol 90, N°5.
- 27) Kendler KS et al (1993) The prediction of major depression in women: towards an integrated model. *Am J Psy*, 150,1139-11480.
- 28) Kennedy B et al (1997) Utilization of medical specialist by Anxiety disorders patient. *Psychosomatics*; 38:109-112.
- 29) Kessler RC and Magee W (1993) Childhood adversities and adult depression: basics patterns of association in a US national survey. *Psychol Med*, 23, 679-690.
- 30) Kessler RC et al (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM IIIR psychiatric Disorder in the USA: Results from the National Comorbidity Survey, *Archives of General Psychiatry*, 51:8-19.
- 31) Kinsman RA (1983) Multidimensional analysis of the symptoms of chronic bronchitis and emphysema. *J Beha Medicine*, 6, 339-357.
- 32) Kinsman RA (1973) Multidimensional analysis of the subjetive symptomatology of asthma, *Psychosomatic Medicine*, 35, 250-267.
- 33) Lavey EB, Winkle E (1979) Continuing disability of patients with chest Pain and normal arteriograms, *J of Cronic Disease*, 32:191-196.
- 34) Liu D et al (1997) Science, Maternal Care, Hippocampal Glucocorticoid receptors, and Hypothalamic response to Stress, vol 277: 1659-1662.
- 35) Lopez H et al (1999) Neural Circuits Mediating Stress *Biol Psych*; 46:1461-1471.
- 36) Lydiar RB et al (1993) Prevalence of psychiatry disorders in patients with irritable bowel syndrome. *Psychosomatics*, 34, 229-234.
- 37) Madden y col (1991) The endocrinology of melancolic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Procc Am Physicians* 111,(1):22-24.
- 38) Mc Cauley J et al (1997) Clinical Characteristics of women with a history of childhood abuse. *JAMA*, 277, 1362-1368.

- 39) Mc Craine EW et al (1992) Negative Parenting Behaviour, combat exposure and PTSD symptom severity. J Nerv Ment Dis, 180, 431-438.
- 40) Mullen PE et al (1996) The long term impact of the physical, emotional and sexual abuse of children: a community study. Child Abuse Negl, 20, 7-21.
- 41) Musselman DL (1998) The relationship of depression to Cardiovascular Disease. Epidemiology, Biology and Treatment. Arch Gen Psych vol 55 (7) 580-592.
- 42) O'Donnell D et al (1994) Postnatal handling alters glucocorticoid, but no mineralcorticoid messenger RNA expression in the, hippocampus adult rats. Molecular Brain Research, 26 242-248.
- 43) Plotsky P, Nemeroff C (1997) Corticotropin-releasing Factor, Stress, and Depression. The Neuroscientist, vol 3, N° 3.
- 44) Pollack MH et al (1996) Prevalence of Panic in patients referred for pulmonary function testing at a major medical center. Am J Psy, 153, 110-113.
- 45) Porzelius J et al (1992) Respiratory function, cognition, and panic in chronic pulmonary patient. Beha Resea Therapy 30, 75-77.
- 46) Potegis PJM et al (1996) A troubled youth: relations with somatisation, depression and anxiety in adulthood. Fam Pract, 13, 1-11.
- 47) Rozanski A et al (1999) Impact of Psychological Factors on the pathogenesis of cardiovascular Disease. Circulation, 4: 171-175.
- 48) Saunders BE et al (1992) Child sexual assault as a risk factor of mental disorder among women: a community survey. J Interpers Violence, 7, 189-204.
- 49) Shavitt RG et al (1992) The association of Panic / Agoraphobia and asthma: contributing factors and clinical implications. Gen Hosp Psy, 14, 420-423.
- 50) Spinhoven P et al (1994) The prevalencia of respiratory disorders in panic disorders, major depressive disorder and v-code patient. Beha Rese Therapy, 32, 647-649.
- 51) Stein PP et al (1996) Childhood physical and sexual abuse in patient with anxiety disorder in a community sample. Am J Psy, 153, 275-277.
- 52) Walker E et al (1990) Irritable bowel syndrome and psychiatric illness. Am J Psy, 147, 565-572.
- 53) Walker E et al (1995) Psychiatric diagnosis, sexual and physical victimisation, and disability in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease. Psychological Medicine, 25, 1259-1267.
- 54) Whitacre C, Cummings S, Griffin A (1994) The Effects of Stress on Autoimmune Disease. In Glaser, R.(Ed.) Handboock of Human Stress and Immunity (pp77-100). Academic Press, New York.



[Envíenos sus comentarios](#)

Copyright © 1998-00 Gador S.A.
All rights reserved.

La personalidad como *target* farmacológico

Carlos A. Soria

Médico Psicoanalista. Especialista en Farmacología Clínica
Especialista en Psiquiatría. Profesor autorizado de Clínica Psiquiátrica
Fac. de Medicina, Universidad Católica de Córdoba
Presidente del Colegio Argentino de Neuropsicofarmacología

INTRODUCCIÓN

En el teatro de la antigua Grecia aparece por primera vez la "persona". La persona era la máscara que usaban los actores para representar a un personaje que, a través de distintas situaciones mudaba pero era siempre el mismo. "Esta idea de permanencia de una individualidad constituye el esbozo del concepto de personalidad" (15).

Amarrado desde entonces a la idea de inmutabilidad, ciertos rasgos de carácter ligados al sufrimiento de "ser ansioso", "temeroso", "nervioso" o "depresivo", casi siempre presentes desde la infancia, fueron asumidos por sus protagonistas como inherentes al "ser", como esencias inmutables y, por lo tanto, no pasibles de tratamiento y de eventual modificación.

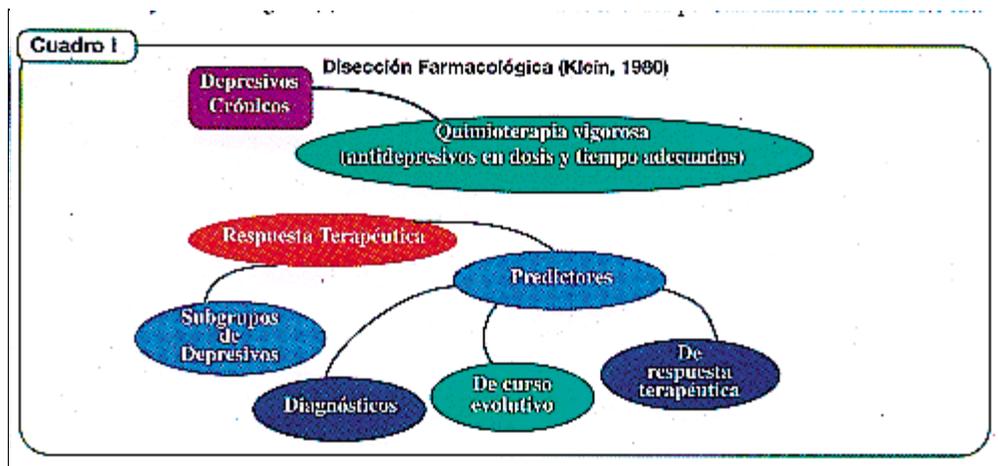
El auxilio médico ha sido, así, solicitado por consecuencias asociadas a esos estados (comorbilidad somática, psiquiátrica, etc.) o para resolver los problemas generados por intentos de modular químicamente sensaciones disfóricas a través del abuso de alcohol o benzodiazepinas.

ACCIÓN PARA EL CAMBIO

A comienzos de los '70, A. Akiskal, trabajando para la Universidad de Tennessee, recibe en su Laboratorio de Sueño a un grupo de "depresivos crónicos" (1). Considerados habitualmente como "resistentes", "intratables", "reacciones terapéuticas negativas", etc., arrumbados en el desván de los diagnósticos frustrados, condenados al nihilismo terapéutico, esos pacientes llegaban precedidos por años de estéril psicoterapia y/o de breves, tibios e inefaces abordajes farmacológicos (2).

Los resultados sorprendieron: un grupo de estos "neuróticos" mostró alteraciones polisomnográficas idénticas a las de pacientes que presentaban Depresión Mayor: prolongación de la latencia REM, aumento de la densidad REM, presencia de estos rasgos en familiares de primer grado que no habían desarrollado la enfermedad, etc. (23). Dos elementos llamaban la atención: la menor intensidad de sus síntomas y la larga permanencia de los mismos en el tiempo. Clínicamente no reunían los criterios, exigidos en los manuales DSM, para el diagnóstico de Episodio Depresivo Mayor (3), por cuanto sus síntomas eran de rango menor y estaban presentes, literalmente, "desde siempre". Deprimidos "desde la concepción", "aristócratas del sufrimiento" (como los denominaba Schneider) (27), sus síntomas resultaban inseparables de su personalidad, aceptaban sus pesares como inherentes a su "manera de ser" y como tales la nosografía oficial ubicaba en la difusa galaxia de los Trastornos de la Personalidad (3).

Aplicando en ellos la técnica de Disección Farmacológica de Klein (utilización de altas dosis de antidepresivos por tiempos prolongados), fue posible separar a algunos grupos del lote inicial, erigiéndose este método en un recurso de utilidad para el diagnóstico, el pronóstico evolutivo y la elección terapéutica (31,33) (Cuadro I).



Estas formas, en apariencia "leves", resultaban, por su duración en el tiempo, altamente incapacitantes, coloreando no un breve lapso temporal -el episodio- sino la vida toda. El objetivo del tratamiento no eran ya los síntomas-meta, los síndromes específicos o una entidad nosológica dada sino un estilo de vida, un modo de ser-en-el-mundo: la existencia distímica, caracterizada por su incapacidad para el placer y su perenne sufrimiento. El cuadro "menor" resultaba, desde el punto de vista biológico y terapéutico, tan severo como las formas resistentes de Depresión Mayor y requería abordajes con altas dosis de medicamentos y por períodos superiores a los dos años. Singularmente, y en virtud del tratamiento, estas vidas áridas mudaban hacia formas de bienestar, alegría y productividad entusiasta y la "pobreza yojica" se transmutaba en plasticidad creativa.

El impacto se tradujo en la nosografía y el Trastorno Distímico, validado por ensayos de campo, ingresó en la nueva nomenclatura como Distimia en el marco de los Trastornos del Humor, abandonando su anterior anclaje como Neurosis Depresiva entre los Trastornos de Personalidad.

Sin embargo, el concepto de Distimia, que subsume al de Trastorno Distímico, sigue resultando limitado en su operatividad por ser excesivamente abarcativo al englobar, sin distinción, formas tan variopintas como síndromes depresivos surgidos en desarrollos neuróticos, borderlines o en la patología cicloide, sin descontar la limitación intrínseca a un sistema nosográfico que toma a la intensidad sintomática como parámetro ordenador.

a) La ansiedad crónica

De modo análogo "el temple ansioso" o la "ansiedad crónica" fueron incluidos como formas singulares de personalidad.

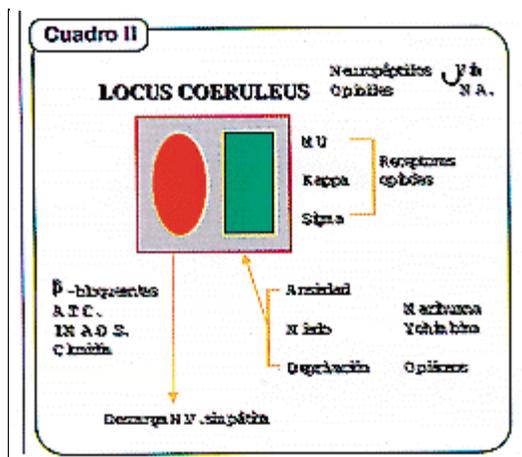
Inicialmente, la Neurosis de Ansiedad incluyó a las diversas formas de ansiedad crónica, heredando, más tarde, el Trastorno por Ansiedad Generalizada esta denominación.

En la actual nosografía se le considera como un diagnóstico residual al que se arriba tras descartar otras entidades. Funcionalmente parece integrar un magma protoplástico que puede abrirse paso a la superficie de la clínica con diversos y mudantes rostros: fobia social, crisis de pánico, somatizaciones, etc. El "lecho de roca" sería, igualmente, lo disposicional.

b) Terapéutica: los antidepresivos en el control de la ansiedad

Desde los años '60, las benzodiazepinas han ocupado un rol hegemónico en el tratamiento de la ansiedad. Útiles en las formas agudas, limitadas en las formas crónicas, las primeras moléculas carecían de poder resolutivo en las formas hiperagudas (el ataque de pánico) y, más aún, no lograban impedir la reiteración de las crisis pánicas.

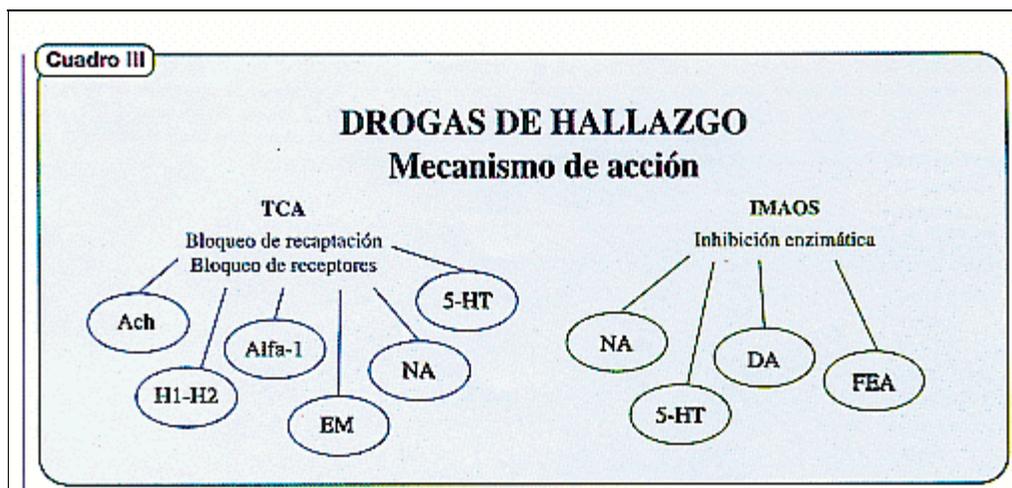
Los estudios neurofisiológicos dinámicos pudieron mostrar que el locus coeruleus aumenta el número de disparos (firing) al activarse por el miedo, la yohimbina o la privación de sustancias opiáceas; y que esta actividad podía antagonizarse con IMAO (Inhibidores de la Mono Amino Oxidasa), antidepresivos tricíclicos (TCA), betabloqueantes o clonidina, pero no con benzodiazepinas. Este aval a reportes anecdóticos sobre el control de los Trastornos de Pánico por antidepresivos clásicos ubicó en el centro de atención a estas sustancias (18) (Cuadro II).



Los primeros antidepresivos fueron el resultado de hallazgos fortuitos, los IMAO (iproniazida), en 1957, los TCA (imipramina), en 1958 (19).

Su mecanismo de acción, si bien difería levemente, tenía un fondo común, ambos grupo elevaban los tenores de monoaminas a nivel intersináptico.

Los TCA actúan bloqueando los sistemas de recaptación de neurotransmisores y los IMAO impidiendo su degradación. Su virtud encerraba, asimismo, su defecto, su actividad amplia e inespecífica sobre múltiples neurotransmisores proveía efectos terapéuticos, pero también efectos indeseables. Así, los TCA extendían su acción sobre acetilcolina (Ach), histamina (H1, H2), receptores adrenérgicos (alfa-1), noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT), junto a una actividad estabilizadora de membranas (EM). Los IMAO, por su parte, inhibían la degradación de NA, 5-HT, dopamina (DA) y fenetilamina (FEA) (Cuadro III).



De todos estos, solo NA, 5-HT y DA aparecían como claramente ligadas en los mecanismos fisiopatogénicos de la ansiedad y la depresión. Sin embargo, un subgrupo de pacientes parecía requerir la modulación de todas las vías para mostrar una respuesta eficaz.

La actividad inespecífica sumaba a las cualidades terapéuticas reacciones adversas. En el caso de los TCA, su perfil anticolinérgico, su acción histamínica, su cardio- toxicidad en sobredosis y la expoliación de calcio que descendía el umbral para las convulsiones. En los IMAO el bloqueo irreversible de los sistemas enzimáticos de las monoaminooxidasas impedía la degradación de sustancias endógenas y exógenas con el riesgo asociado de que aportes dietéticos o farmacológicos de sustancias con actividad vasopresora culminaran en accidentes cerebrovasculares (22) (Cuadro IV).

Cuadro IV

Reacciones adversas

TCA

- Anticolinérgicas
- Antihistamínicas
- Aumento de peso
- Cardiotóxicas
- Convulsivantes

IMAOs

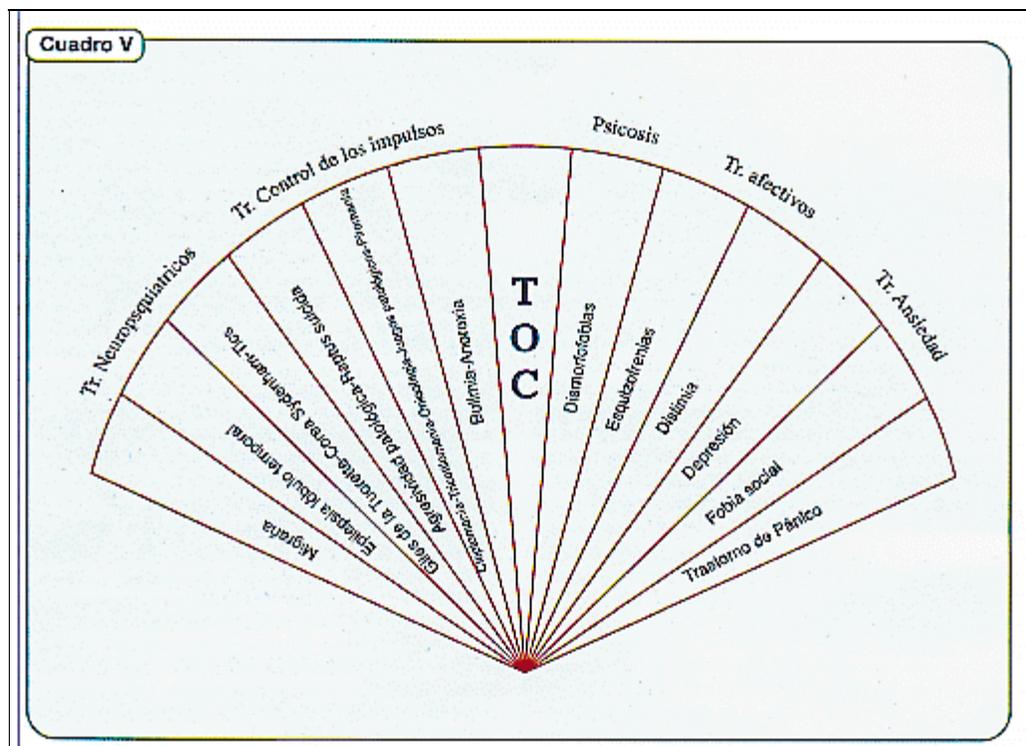
- Hepatotoxicidad directa
- Interacciones con otros fármacos
- "Cheese effect" (efecto tiramínico)

C) Drogas de diseño

La búsqueda de moléculas más "limpias" (que conservaran la eficacia pero sin presentar los efectos adversos de los TCA y los IMAO) condujo al desarrollo de drogas de diseño racional. El grupo de los Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRS), iniciado con fluoxetina en 1988, mostró el potencial terapéutico de estas moléculas en patologías muy disímiles de la depresión (36).

d) La difusión de una disfunción

Se probó en años siguientes que, merced a la capacidad asociativa del cerebro (su estructuración por niveles de complejidad crecientes), disfunciones primarias en las vías 5-HT, cercanas en la química acarrearán consecuencias muy distantes en la clínica. Podían, a través del desfiladero serotoninérgico, abrirse paso con rostros tan diversos como los expresados en el "Abanico español" de Yaryura-Tobías sugiriendo la difusión de una disfunción (16) (Cuadro V).



Existen cinco vías serotoninérgicas:

- .- Vía I: se extiende desde el rafe mesencefálico hasta la corteza prefrontal.
- .-Vía II: se extiende desde el rafe mesencefálico hasta los ganglios basales.

G) Del axón a las somatodendritas

Las neuronas manejan información con un lenguaje binario: eléctrico y químico, el impulso nervioso -un potencial de acción que se propaga- mantiene una ritmicidad (un número de disparos) acorde a su función. Así, las neuronas serotoninérgicas mantienen una actividad tónica rítmica con un patrón de marcapaso altamente regulado. Sus neuronas poseen mecanismos propios que les permiten generar potenciales (de 0,5 a 3 Hz) mediante los cuales ejercen un "tono general serotoninérgico difuso" (24,26).

Llegado al extremo el impulso eléctrico se hace químico y los NT completan la misión portando su mensaje activo a la neurona siguiente.

El flujo de impulsos neuronales es regulado por la presencia del NT. La incidencia de éste sobre los autorreceptores regula el circuito. El acento inicial, enfatizado en el terminal axónico, ha sido relevado por la observación de que es el autorreceptor 5-HT_{1A} somatodendrítico quien regula el número de impulsos neuronales: la presencia del NT lo activa y disminuye la frecuencia de disparos. Lo opuesto, la ausencia de NT, inhibe la inhibición aumentando la cantidad de impulsos. De tal modo, el estado de sensibilidad de este autorreceptor es crucial en la fisiopatología de la depresión y en la actividad antidepressiva de los fármacos.

LA DEPRESIÓN "SEROTONINÉRGICA"

En la hipótesis serotoninérgica de la depresión el punto de partida es determinado por un déficit relativo de serotonina (5-HT) (7).

Esto genera un aumento en el número de receptores: regulación ascendente de autorreceptores y de receptores postsinápticos (Estado de enfermedad).

Los fármacos serotoninérgicos

El mecanismo de acción primario de los fármacos serotoninérgicos es el bloqueo de la bomba de recaptación de 5-HT.

Esto induce el aumento de la presencia de NT en la zona somatodendrítica que, a través de los días, promueve una regulación descendente de los autorreceptores 5-HT_{1A}.

El menor número y actividad de los autorreceptores inhibe la inhibición de la neurona 5-HT, generando con ello el aumento del flujo de impulsos neuronales cuya consecuencia final es una mayor liberación de 5-HT en el terminal axónico.

La mayor oferta de NT promueve una regulación descendente en los receptores 5-HT postsinápticos que cronológicamente acompaña a la mejoría clínica.

LA DEPRESIÓN "NORADRENÉRGICA"

El ingreso del aminoácido precursor tirosina (TIR) marca el inicio del proceso formador de Noradrenalina (NA). La TIR es captada desde la sangre por un proceso activo, que implica gasto de energía y la utilización de una unidad especial altamente selectiva (Bomba de transporte). Desde allí, tres enzimas participarán en pasos sucesivos conformando la secuencia: Tirosina (TIR)—Tirosina-hidroxilasa (TOH): Dihidroxifenilalanina (DOPA)—Dopa-decarboxilasa (DDC)—Dopamina (DA) —Dopamina-beta- hidroxilasa (DBH)—Noradrenalina. La NA se almacena en vesículas sinápticas.

La Tirosina-hidroxilasa es la enzima clave, limitante, de toda la cadena, su velocidad de conversión determina el ritmo de producción del NT.

En los procesos de degradación participan dos grupos enzimáticos, el de las monoaminoxidasas (MAOS) y el de la Catecol-orto-metiltransferasa (COMT).

Desde las vesículas de almacenamiento es liberada hacia el espacio sináptico por acción del impulso nervioso. En ese nivel, el factor regulador es la "Bomba de recaptación de NA", un transportador específico que reabsorbe el NT poniendo fin a sus acciones.

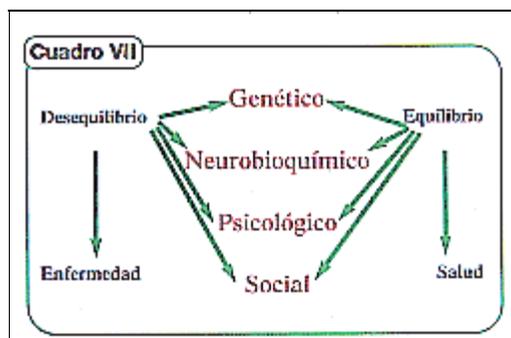
Tres tipos de receptores pueden conjugarse con NA a nivel postsináptico: alfa-1, alfa-2 y beta-1.

En la orilla presináptica alfa-2 actúa como un autorreceptor, la presencia de NA lo activa poniendo freno a la liberación del NT (10,14).

PRESERVAR EL EQUILIBRIO

Mantener el equilibrio es la consigna central de todo el sistema, la enzima limitante TOH, la bomba de recaptación, los autorreceptores y las enzimas de degradación se contrabalancean recíprocamente para preservar tenores estables de actividad. Alteraciones en cualquiera de estos niveles podrían generar patología. La corrección terapéutica de tales desbalances es el objetivo de la utilización de psicofármacos.

Si, con un criterio didáctico deseáramos reseñar los senderos del enfermar humano podríamos hablar de niveles de integración. El equilibrio genético, molecular, biológico, psicológico y social conformaría los caminos de la salud. Contrariamente, desequilibrios en cualquiera de estos niveles serían el andamiaje de la enfermedad. (Cuadro VII)



Desde el nivel neurobioquímico, molecular, subestructural, la enfermedad mental aparece como la desregulación cuantitativa de mecanismos homeostáticos cerebrales.

Todo intento terapéutico parte de esta premisa. Un tratamiento es, esencialmente, un esfuerzo por restaurar un equilibrio perdido o alcanzar uno no logrado aún. Teniendo en cuenta que la "inestabilidad creadora", esencial para la vida, se manifiesta en nosotros por medio de los grandes sistemas integradores (nervioso, endócrino e inmunológico) en un interjuego dinámico cuya percepción por el individuo se traduce en la sensación de "bienestar" (equilibrio) o "malestar" desequilibrio. La neuroplasticidad -la versión nerviosa del perenne ajuste ambiental- es influida por la actividad farmacológica.

¿CÓMO ACTÚAN LOS PSICOFÁRMACOS ?

Nuestro conocimiento sobre la actividad de los psicofármacos se ha extendido desde el limitado territorio de la hendidura sináptica, donde todo ocurre en milisegundos, al espacio postsináptico y al núcleo de la segunda neurona, en donde podemos encontrar, años después, la traducción de los efectos farmacológicos, erigidos ahora en mutaciones anatómicas, neuroplásticas, definitivas. Un tránsito que abarca desde lo bioquímico a lo estructural, desde lo sintomático a lo disposicional.

a) Las nuevas moléculas

De los numerosos neurotransmisores involucrados en la fisiopatología de la depresión sólo tres han resistido la prueba del tiempo y la evidencia: serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) y dopamina (DA). Los fármacos con acciones sobre estas vías han mostrado capacidad antidepressiva. Las drogas de diseño, han mantenido los mecanismos de acción tradicionales: bloqueo de la recaptación o inhibición de la degradación (5, 2).

Las nuevas moléculas estilizaron su perfil de actividad en la búsqueda de tres objetivos: eficacia, tolerancia y seguridad en sobredosis.

La eficacia de los compuestos iniciales permanece insuperada. Sólo venlafaxina y mirtazapina sugieren una equipotencia similar a los gold standard (los propectos tricíclicos).

Las reacciones adversas se han morigerado notablemente a partir de los ISRS (Inhibidores Selectivos de

Recaptación de Serotonina) y la letalidad en sobredosis es un fantasma que ya no amenaza (10).

b) Panorama desde el puente

La aparición de tianeptina (7), un incrementador de la recaptación de serotonina, señaló con su "pseudoparadoja" (10), que nuestras puntuales visiones al estilo "un-mecanismo-una-acción" debían comprenderse en términos de modulación de sistemas.

La presencia de estresores crónicos, por medio de vías serotoninérgicas, promueven la cascada CRF (Factor Liberador de ACTH)— ACTH (Adreno-Cortico-Trofina)—glucocorticoides (7).

Un terreno proclive puede desencadenarse en depresión y correlativamente dejar su impronta en células hipocámpicas con el deterioro cognitivo adicional.

En marcos experimentales recursos tan diversos como antidepresivos tricíclicos, IMAO, terapia electroconvulsiva (TEC), privación del dormir o luminoterapia mostraban actividad antidepresiva a través de una vía final común: la regulación descendente del receptor beta-adrenérgico. Para cumplir su cometido requieren de la presencia de glucocorticoides y de la indemnidad de las vías 5-HT. En este punto se conectan dos sistemas de integración adaptativa, el nervioso y el endocrino que, junto al inmunológico, afinan la sinfonía homeostática.

El concepto de la down-regulation beta-adrenérgica como estación terminal, se ha extendido con nuevos hallazgos: más allá de su mecanismo inicial los antidepresivos elevan los niveles postsinápticos de NA y 5-HT.

De sostenerse en el tiempo, en la neurona postsináptica se verifica una doble actividad: disparo de la señal de transducción mediatizada por 3-5 adenosín-monofosfato cíclico (AMP-c) y de kinasa-Calcio-dependientes.

El reguero biológico trasciende la membrana y enciende la interioridad celular, elevando los tenores de adenilciclase-AMP-c dependiente que, ingresada en la neurona, subleva, a su vez, a la protein-kinasa (PKA).

Por simpatía molecular se activa el núcleo en donde la PKA eleva la síntesis y la expresión de una proteína, habitualmente parca, la CREB (Element-Binding-Protein) que, más allá de su impostada sencillez, se yergue como el postreceptor intracelular de toda sustancia con potencial antidepresivo.

"Ebria de gozo y trementina" (20), la CREB comparte su estado con una proteína amiga, el Factor Neurotrófico Cerebral (BDNF) que estimulada en su fibra más sensible, el receptor trkB, elabora lo que pocas veces: sus refinadas neurotrofinas II y IV.

Regadas que fueran las espinas dendríticas con neurotrofinas crecerán, en nuevas sinapsis, restituyendo la plasticidad del sistema serotoninérgico "...ganado otra vez para la vida"(11). La experimentación animal corrobora esta secuencia: el estrés crónico en ratas, disipa el BDNF del hipocampo. En humanos y cercanos parientes (chimpancé), el sufrimiento sostenido se acompaña de una reducción anatómica del hipocampo, que pierde su capacidad de inhibir al eje Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal (HHA).

Un tratamiento eficaz contribuiría a rectificar la citoarquitectura funcional de las neuronas serotoninérgicas del hipocampo mensurable en la elevada concentración de CREB radiomarcado en las áreas CA3 y CA1 del asta de Amon y en las capas granulares del gyrus dentado.

c) La alarma benéfica

La percepción de un estresor por el medio interno o los órganos de los sentidos dispara la cadena (HHA), activa al locus coeruleus que inicia la cascada del sistema APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation), un sutil paso biológico, una reacción de transmetilación (la donación de un grupo metilo: -CH₃) convierte a Noradrenalina, un NT, en Adrenalina, una hormona. Coordinadamente los sistemas nervioso, endócrino e inmunológico se direccionan a neutralizar la agresión. Improntas genéticas o adquiridas pueden impedir una adecuada contrarregulación, lo agudo se hace crónico y la alarma benéfica, enfermedad.

d) Los fármacos noradrenérgicos

Aún los más estrictamente noradrenérgicos ejercen su acción en dos niveles: en el corto plazo, modulando el interjuego NA-5HT merced a las múltiples conexiones entre los dos sistemas, en el largo plazo modificando la

expresividad genética de la enzima limitante, tirosina-hidroxilasa.

e) Las benzodiazepinas

Unas 200 benzodiazepinas (BZD) alcanzaron el mercado. Sólo dos, mostraron eficacia en las formas crónicas de ansiedad: alprazolam y clonazepam.

Su secreto fue la posibilidad de trascender el perfil común de moduladores gabaérgicos y extender su acción, en el largo plazo, a las vías NA y 5-HT.

f) El patrón de curso longitudinal

Recientemente rescatado, el diagnóstico longitudinal, histórico, vuelve a primar sobre las visiones transversales, basadas en la sintomatología actual. En las formas crónicas de ansiedad y depresión, biografía y patobiografía discurren a la par. Sujeto a empujes episódicos, recurrencia y fluctuaciones el curso evolutivo es siempre irregular. El síntoma delata y el fondo determina. Por eso es el terreno, el suelo, el sustrato, el objetivo a modificar.

"Si la tristeza y el miedo perseveran mucho tiempo, indican una afección melancólica..." (Hipócrates, Secc. VI, aforismo 23). Hipócrates de Cos (460-367 aC) señala en este aforismo dos estirpes sintomáticas, la tristeza como integrante de la serie de trastornos depresivos y el miedo como miembro de la serie de trastornos de ansiedad. Ambas series se unen y sustentan en la "afección melancólica" que, en lenguaje actual, resultarían de una alteración única, basal y fundante, los trastornos de la afectividad.

La cuestión de si se trata de un desorden único o plural no es novedosa. La tesis de un desorden primario, la "Eintheitpsychose", sostenida en su tiempo por Griesinger, Zeller y Neumann, recobra validez al cotejarla con nuestros recientes hallazgos. Ansiedad y depresión, reconocidas en el Trastorno Mixto Ansioso-depresivo o Depresivo-ansioso, las formas subsindrómicas devenidas bajo la presión de estresores en Depresión Mayor o Trastorno por Ansiedad Generalizada parecen emanaciones (simples formas, lava, piedra o gases) de la vulnerabilidad.

g) La biología es social

Probada en monos, visible en humanos, la correlación entre rango social y status endocrino muestra lo maleable del suelo biológico (5, 25).

"La personalidad, en algún sentido, es la expresión última de la biología en un contexto social" (12).

Sicut sicuris sic inferius ("Así en lo grande como en lo pequeño"), Precepto de los Alquimistas.

Mudar desde lo molecular parece, a razón de los nuevos saberes, tan desmesurado como asequible. Aristóteles ligó la personalidad a lo inevitable: "El destino del hombre es su carácter", estudioso al fin, aceptaría junto a Hegel que, afortunadamente, el hombre como el tiempo "va siendo sido" y que personalidad, carácter, temperamento, no son puertos de llegada sino puntos de partida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Akiskal HS et al. (1980) Characterological Depressions. Clinical and sleep EEG findings separating "subaffective dysthymias" from "character-spectrum disorders". Archives Gen Psychiatry; 37: 777-783.
- 2) Akiskal HS (1982) Factors associated with incomplete recovery in primary depressive disorders. J Clin Psychol; 43: 266-271.
- 3) American Psychiatric Association (1987) "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd. Ed. Revised (DSM-III-R)", Washington. D.C.
- 4) Berwisch N et al (1989) An overview of investigational antidepressants. Psychosomatics; 30: 1-17.
- 5) Carroll BJ (1982) The dexametasone suppression test for melancholia. Br J Psychiatry; 140:292-304.
- 6) Cowen P. (1996) Moderate dieting causes 5-HT_{2C} receptor supersensitivity. Psychol Med; 1155-1159.

- 7) Delbende C et al (1994) The novel antidepressants, tianeptine, reduces stress-evoked stimulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur J Pharmacol*; 202:391-396.
- 8) Delgado PL et al (1990) Serotonin function and the mechanism of anti-depressant action: reversal of antidepressant induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*; 47: 411-418.
- 9) Delgado PL. et al (1993) Monoamines and the mechanism of antidepressants action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull*; 29: 389-396.
- 10) Evans RM et al (1989) A molecular framework for the actions of glucocorticoid hormones in the nervous system. *Neuron*; 2: 1105-1112.
- 11) Freud S (1901) "Análisis fragmentario de una histeria, el Caso Dora". *Obras Completas, Biblioteca Nueva, Tercera edición, Buenos Aires.*
- 12) Healy D, Mc Monagle T. (1997) The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. *J Psychopharmacol*; vol.11, (4 Suppl.): 25-31.
- 13) Heijnen CJ et al (1991) B-endorphin: cytokine and neuropeptide. *Inm Rev*; 119:41-63.
- 14) Hellstrand K, Hermodsson S (1987) Role of serotonin in the regulation of human natural killer cell cytotoxicity. *J Immunology*; 139 (3): 869-87.
- 15) Insúa J (1974) "Introducción a la Psicología Médica", Eudeba, Buenos Aires, pag. 41.
- 16) Lemberger I et al (1978) Fluoxetine, a selective serotonin uptake inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*; 23: 421-429.
- 17) Martin P, Puech AJ (1990) Effets de la tianeptine comparée aux inhibiteurs de la capture de sérotonine dans le modèle de "learned helplessness". *Encephale*; 16: 469-470.
- 18) Nemeroff CB et al (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing-factor like immunoreactivity in depressed patients. *Science*; 226: 1342-1343.
- 19) Nemeroff CB et al (1988) Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*; 45: 577-579.
- 20) Neruda P (1974) "20 poemas de amor y una canción desesperada", pag. 49, Losada, Buenos Aires.
- 21) Owens M, Nemeroff, CB. (1994) Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem*; 40: (2): 288-295.
- 22) Rabkin J. et al (1984) Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors, part I: a comparative study. *J Clin Psychopharmacol*; 4: 270-278.
- 23) Rhimmer, Z (1990) "Dysthymia: a clinician's perspective" en *Dysthymic Disorder*. Pag. 112-115. Ed. HS Akiskal and SW Burton, Gaskell, London.
- 24) Roy A et al (1987) CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal control subjects. *Am J Psychiatry*; 144:181.
- 25) Sapolsky RM (1990) Adrenocortical function, social rank and personality among wild baboons. *Psychoneuroendocrinol*; 16:281-293.
- 26) Schatzberg AF, (1989) Toward a biochemical classification of depressive disorders. X: urinary catecholamines, their metabolites and D-type scores in subgroups of depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*; 46:260-268.
- 27) Schneider K (1957) Primäre und sekundäre Symptome bei der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatry*; 25-

487.

- 28) Stokes, P (1991) The changing horizon in the treatment of depression: scientific/clinical publication overview. J Clin Psychiatry; 52: (5 Supp):35-43.
- 29) Siever LJ (1987) "Role of noradrenergic mechanisms in the aetiology of the affective disorder" en Psychopharmacology: the third generation of progress, Meltzer HY (ed), Raven Press, New York, pp 493-504.
- 30) Spyraiki C, Fibiger HC (1980) Functional evidence for insensitivity of noradrenergic alpha-receptors after chronic desipramine treatment. Life Sci; 27:1863-1867.
- 31) Sulser F (1989) New perspectives on the molecular pharmacology of affective disorders. Eur Arch Psychiatr Neurol Sci; 238: 231-239.
- 32) van Kammen D. (1987) 5-HT, a neurotransmitter for all seasons. Biol Psychiatry; 22: 1-3
- 33) van Praag HM, Korf J (1971) Endogenous depression with and disturbances of 5-hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification. Psychopharmacol; 19: 148-152.
- 34) Watanabe Y, Mc Ewen B (1992) Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. Eur J Pharmacol; 222: 157-162.
- 35) Willner P, Montgomery T (1980) Neurotransmitters and depression: too much, too little, too unstable- or not unstable enough? Trends Neurosci; 3: 201.
- 36) Wong, DT et al (1975) A new selective inhibitor for uptake of serotonin into synaptosomes of rat brain. J Pharmacological Exp Ther; 193:804-811.



[Envíenos sus comentarios](#)

Copyright © 1998-00 Gador S.A.
All rights reserved.

La supresión de la hiperactividad del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA)

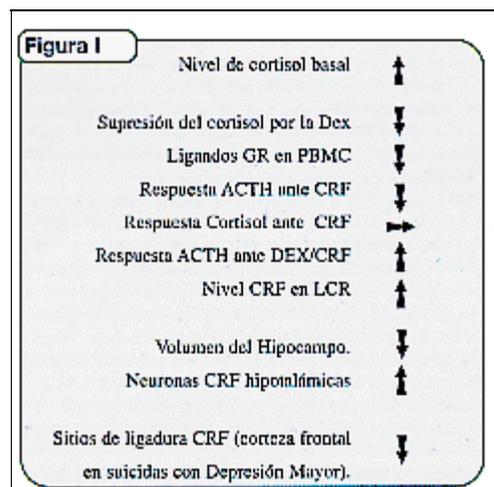
JOSÉ BONET

Médico Psiquiatra
 Coordinador de la Maestría en Psicoimmunoneuroendocrinología, Universidad Favaloro

INTRODUCCIÓN

En un trabajo anterior (3) basados en evidencias que provienen de la investigación básica en animales y la investigación epidemiológica y clínica en humanos, señalamos que sucesos traumáticos acontecidos en etapas tempranas de la vida, en personas con predisposición genética, generaban cambios a largo plazo en el Sistema Nervioso Central (SNC) que se traducirán como una vulnerabilidad al estrés y la depresión. Esta vulnerabilidad se caracteriza por una tendencia a mostrar una respuesta de estrés exagerada, con gran despliegue de ansiedad y la consiguiente predisposición a la depresión. Decíamos que los cambios neurobiológicos que se producían en el SNC en ese período "ventana", consisten en una tendencia a la hiperactividad del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA) e hiperproducción del Factor Liberador de Corticotrofina (CRF) (12,16,17).

La actividad incrementada o hiperactividad del eje HPA en la depresión es una de las evidencias más importantes en la historia de la investigación psiquiátrica en el nivel biológico (12,17,16). En la Figura 1 se presentan datos de la hiperactividad del eje HPA en la depresión.



Aunque el mecanismo por el que se produce la hiperactividad HPA, en particular la producción exagerada de CRF en la depresión, no esté totalmente dilucidado, sabemos que existen factores genéticos y ambientales que interactúan para inducir cambios en los receptores para corticoides, modificando su capacidad y su función. De Kloet (6) sugirió que cuando esto sucede y se pierde el balance entre los receptores para glucocorticoides (GR) y para mineralocorticoides (MR), el individuo tiene un déficit en la capacidad para mantener la homeostasis frente a los desafíos, por ejemplo, ante las experiencias adversas de la vida. Esto lleva a una alteración en la adaptación conductual y en la regulación neuroendocrina, que genera un estado de vulnerabilidad al estrés, a la depresión y a la ansiedad y, si se sobrepasa un cierto umbral, se desencadena un trastorno psiquiátrico.

La compleja regulación del sistema demanda múltiples niveles de intervención para producir una supresión de la hiperactividad HPA, de las cuales podemos hacer una breve lista:

- Psicoterapia.
- Inhibidores de la síntesis de corticoides.
- Antagonistas de los receptores para corticoides.
- Drogas antidepresivas (ATD).
- Benzodiazepinas (BZD).
- Antagonistas del CRF.

Gracias a los conocimientos que aporta la Biología Molecular y la "Psiquiatría Molecular" (19,7) sabemos que las

drogas tienen un efecto inicial y un efecto a largo plazo, cuando se las administra crónicamente. Este lapso es el tiempo necesario para que se produzcan cambios adaptativos en el cerebro para luego obtener el efecto clínico. El efecto inicial más conocido de ciertos ATD es inhibir la recaptación, y por lo tanto el incremento de neurotransmisores en el espacio sináptico; pero este conocimiento no es suficiente para saber cómo actúa realmente una droga, cómo produce su efecto. Para ello se hace necesario conocer toda la cadena de eventos que van desde los cambios sinápticos hasta el efecto terapéutico. Entender lo que sucede dentro de la neurona, no solamente en la sinapsis y en los receptores; es decir, la cadena de segundos mensajeros, de factores de transcripción, y los eventos a nivel genético, o efectos funcionales de los genes como son la producción de enzimas, receptores, proteínas, sinaptogénesis, etc. Todo ello nos muestra la utilidad de conocer los efectos a nivel molecular de los diferentes fármacos utilizados en los estados depresivos y ansiosos.

Teniendo en cuenta lo anterior, y sin desconocer la importancia de los otros niveles de intervención mencionados, nos vamos a focalizar en las drogas ATD como agentes que disminuyen la actividad exagerada del eje HPA, sin perder de vista que existen otras drogas que tienen un efecto similar sobre el mismo. Esta disminución se produce después de un tiempo prolongado de administración, y quizás ese lapso esté estrechamente vinculado al tiempo necesario para que el efecto clínico de los ATD se haga evidente.

Analizaremos tres mecanismos: el efecto de los ATD sobre los receptores para glucocorticoides; el efecto sobre el gen del CRF y el efecto sobre factores neurotróficos, como el del BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) sobre las neuronas del hipocampo que tiene una importancia clave en la regulación HPA. Aunque aquí, con una intención didáctica deliberada, los presentamos como efectos separados, en la realidad biológica son inseparables.

CAUSA DEL INCREMENTO DEL CRF EN LA DEPRESIÓN

Teniendo en cuenta que en personas con depresión existe un exceso de CRF, hiperactividad del HPA, y una serie de síntomas psicopatológicos y autonómicos, la pregunta es ¿porqué el CRF no está adecuadamente regulado en estas personas?

Sabemos que la adrenalectomía, al impedir la producción de corticoides desde las glándulas adrenales, produce un estímulo muy intenso en la biosíntesis y liberación de CRF dado que se altera el feedback inhibitorio. El efecto de la adrenalectomía se puede compensar por la administración de corticoides externos.

También podemos lograr la activación del CRF, la ACTH y corticoides administrando inhibidores de la síntesis de glucocorticoides y antagonistas de los receptores para glucocorticoides (GR), situaciones ambas que impiden, en última instancia, que los glucocorticoides se ligan a sus receptores hipotalámico y pituitarios y se produzca la señal para frenar la producción de CRF (6,16,19).

Durante el proceso de feedback, los glucocorticoides se ligan con el receptor citoplasmático el cual genera cambios en la conformación y activación y transloca el núcleo de la célula para alterar el nivel de expresión genética. La capacidad de este receptor para apagar la respuesta del eje HPA es crítica en el proceso de adaptación del organismo frente al estrés (16,17).

De todo esto podemos deducir que los corticoides frenan la hiperactividad HPA a través de la activación del receptor para glucocorticoides (GR) en el hipotálamo. Teniendo en cuenta que los glucocorticoides se encuentran aumentados en la mayoría de pacientes con depresión, esta hiperactividad y el CRF se deberían encontrar frenados, pero a la inversa de lo esperable, existe un incremento en la liberación y producción de CRF. Esto sugiere que existe una "GR resistencia" en la depresión, es decir, una señal del receptor glucocorticoideo "disminuida" o menos eficaz. Con estas evidencias se construyó el "Modelo o hipótesis del receptor de corticoides de la depresión", que considera el mecanismo primario en la patogénesis de la depresión como un defecto heredado en la señal del receptor de corticoides, lo cual resultará en una liberación elevada de CRF que produce no solo hiperactividad HPA, si no síntomas y signos de depresión, incremento de la ansiedad y disminución de la libido, del apetito y del sueño (17,18).

Aunque actualmente se discute si esta resistencia del receptor es heredada o adquirida, en el primer caso marcaría una cierta vulnerabilidad genética, que se manifestaría bajo ciertas condiciones estresantes. Aquellos individuos con una disregulación heredada premórbida debida a una señal GR disminuida son quienes, expuestos a experiencias vitales adversas, presentan una activación HPA insuficientemente restringida o no frenada, lo cual desencadenará el cuadro de hiperactividad, por la excesiva síntesis y liberación de CRF que lleva a una respuesta de estrés no frenada debidamente.

El efecto supresivo sobre la expresión del CRF a través de la activación del receptor de glucocorticoides (GR), se logra reprimiendo el gen del CRF por un mecanismo molecular que resulta de la interacción del GR activado con factores de transcripción intracelular. Los glucocorticoides y otras hormonas se fijan y activan a los receptores citoplasmáticos específicos. Estos, una vez activados, pasan al núcleo y se unen al GRE (abreviatura en inglés de "Glucocorticoid Response Element") génicos; esta unión puede aumentar o disminuir la tasa de transcripción de receptores o de CRF. La mayoría de los efectos celulares de los glucocorticoides esta mediada a través de la expresión génica.

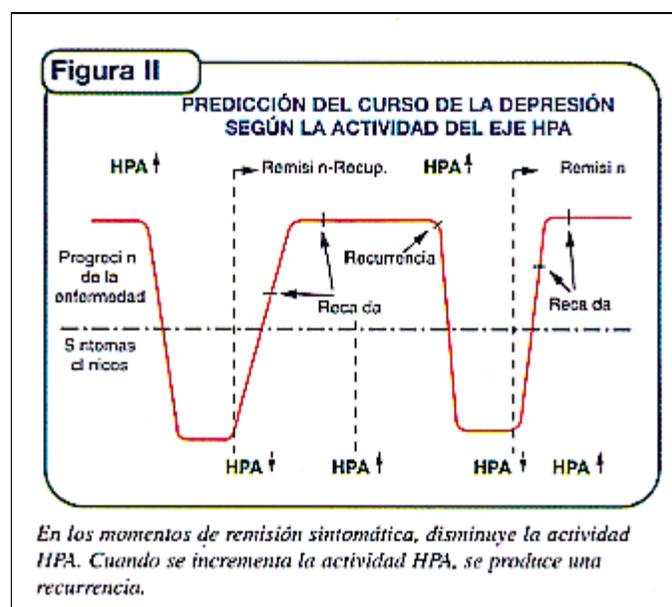
Ultimamente se ha descrito otro mecanismo posible, que es la ligadura entre GR activado y otros factores de transcripción como el CREB (abreviatura en inglés del "c-AMP Response Element Binding"), a través de otro elemento (CRE), que suprime la expresión del gen del CRF (34). Esto indica que la regulación de la expresión genética que se logra a través del GR, involucra un montaje molecular complejo, en el cual pequeños cambios pueden contribuir a la patología (17).

SUPRESIÓN DE LA HIPERACTIVIDAD HPA CON ATD Y BZD

1) ATD y GR

El monitoreo repetido de la actividad del eje HPA y de la severidad de síntomas depresivos durante el tratamiento con ATD revela que la hiperactividad que se evidencia durante la fase sintomática, disminuye gradualmente y que este efecto precede a la recuperación clínica completa, lo que sugiere que la normalización de las hormonas del estrés es pre-requisito para conseguir la recuperación (15,16). Este vínculo causal entre signos neuroendocrinos y síntomas psicopatológicos se encuentra sostenido por dos recientes observaciones:

- Pacientes que no responden al tratamiento antidepresivo continúan con la disregulación del eje HPA (14,13) y,
- pacientes que están en remisión completa pero que todavía presentan disregulación del eje HPA tienen un riesgo mayor de recaída dentro de los 6 meses que los pacientes que están en remisión tanto psicopatológica como neuroendocrina (39). De tal manera que evaluando la actividad HPA se podría predecir el curso del síndrome depresivo. (Ver Fig. 2)



Ultimamente, se ha desarrollado un número importante de estudios para probar la hipótesis de que los ATD actúan normalizando el sistema HPA por vía de su acción sobre los GR. (29,16) La posibilidad que los ATD puedan actuar incrementando la eficiencia de la señal GR fue sugerida por Pepin (28), quien mostró que varios ATD podían incrementar el RNA mensajero (RNA-m) para receptores de glucocorticoides en cultivos de neuronas hipotalámicas y del complejo amigdalino de ratas.

En este sentido, diferentes estudios moleculares han comprobado que los ATD pueden incrementar la expresión de los receptores para glucocorticoides, lo cual, posteriormente, fue sostenido con evidencias a partir de la experimentación con animales transgénicos. Estos animales, que tienen la función de los receptores glucocorticoides empeorada por la inserción en el genoma de moléculas que expresan anticuerpos directos anti-

GR, despliegan una respuesta exagerada de estrés y muestran alteraciones cognitivas importantes que desaparecen después del tratamiento con ATD (22).

Otra evidencia, en la relación ATD y GR, es que en pacientes deprimidos con el feedback inhibitorio empeorado se encontró la función del receptor de glucocorticoides disminuida en células periféricas mononucleares, las cuales se podrían tomar como un modelo periférico de lo que sucede en las neuronas (9).

2) ATD, BZD y CRF

Congruentes con evidencias obtenidas en estudios en animales y humanos, diferentes clases de ATD y benzodiacepinas han mostrado la capacidad de reducir la actividad central del CRF. Tanto la remisión de los síntomas como las alteraciones biológicas aparecen asociadas con la normalización de la actividad central del CRF. Por lo tanto, se postuló que la reducción de la actividad CRF en el SNC aparece como una de las vías finales comunes de la acción de diferentes drogas antidepresivas y ansiolíticas.

En un estudio, se comprobó que 24 horas después de un régimen de Terapia Electroconvulsiva, los pacientes deprimidos exhiben un nivel disminuido de CRF en el líquido cefalorraquídeo (LCR)(24). El tratamiento crónico con fluoxetina determina una disminución de la concentración de CRF en LCR, y está asociado a la recuperación clínica (5). Un corto tiempo de tratamiento con desipramina reduce el CRF en LCR en voluntarios normales (35).

Pacientes que permanecen libres de sintomatología depresiva durante un período de 6 meses, exhiben una concentración disminuida de CRF en LCR, mientras que pacientes en quienes persiste elevada la concentración de CRF en LCR no muestran esa remisión (2).

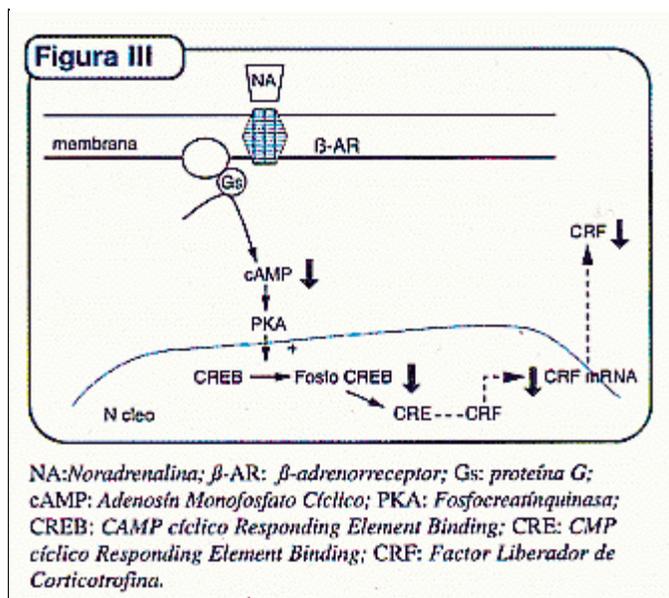
Coincidiendo con estas evidencias neuroendocrinas también se verifica el incremento radiológicamente demostrable del volumen de la pituitaria y las glándulas adrenales que se evidencia en pacientes deprimidos (25).

Investigaciones en animales proveen datos de que el estímulo crónico de las glándulas adrenales con ACTH resulta en un incremento del volumen de las mismas y, en un estudio reciente, la infusión intracerebroventricular de CRF induce la hiperplasia adrenal (4).

Desde otra línea de evidencias, la hiperactividad HPA genera una hipercortisolemia sostenida como se ve en la mayoría de los cuadros depresivos y, como en otras enfermedades que cursan con hipercortisolemia, esta contribuye al desarrollo de atrofia hipocámpica, probablemente debido al efecto neurotóxico del cortisol. Diferentes estudios encuentran una disminución significativa del volumen hipocámpico en personas con depresión recurrente (32). Más aún, hubo una correlación entre la duración de los episodios depresivos y la extensión de la atrofia. Un rol importante del hipocampo es inhibir la actividad CRF del hipotálamo, por lo tanto, la alteración del hipocampo llevaría a una mayor desinhibición de la secreción CRF y al consecuente incremento en la secreción de cortisol, lo que a su vez generaría mayor hipercortisolemia, con mayor daño tóxico en el hipocampo y mayor atrofia.

Podemos dividir los efectos de los ATD sobre el HPA en: inmediatos o agudos y retardados o crónicos.

El efecto inmediato de la mayoría de los ATD es un incremento de los neurotransmisores en el espacio sináptico, tanto de la serotonina como de la noradrenalina o de ambas. Al ligarse con sus respectivos receptores en la post-sinapsis, se activa la cadena de segundos mensajeros de la adenilciclase, a través de la proteína G, y se incrementa el pool intracelular de c-AMP. Subsecuentemente, el c-AMP se liga con subunidades regulatorias de una enzima, la fosfocreatinkinasa (PKA), aumentando la fosforilación de substratos PKA como el CREB, que una vez regulados dirigen la transcripción de genes CRE regulados, como el del CRF (Fig. 3)(17).



Luego de la administración crónica ocurren numerosos cambios adaptativos, que podemos llamar el efecto crónico de los ATD.

En las neuronas noradrenérgicas la exposición prolongada ante ATD inhibidores de la recaptación de noradrenalina resulta en una desensibilización de los β-adrenorreceptores, lo que disminuye las señales mediadas por ellos. A la inversa de lo que sucede en el efecto agudo, este mecanismo lleva, vía la disminución del c-AMP, con la subsecuente disminución de la actividad PKA, a la reducción de la fosforilación de substratos tales como el CREB, paso fundamental en la producción del gen del CRF (17)(ver Fig 3). Por lo tanto, la exposición prolongada a ATD disminuye la actividad CREB/CRE, lo que lleva a una síntesis y liberación disminuida de CRF, dado que la producción del gen del CRF es dirigida a través de la activación CREB/CRE (17).

El efecto supresivo retardado del sistema HPA, después de tratamiento prolongado con ATD, ha sido documentado por la evaluación repetida del eje HPA en pacientes depresivos y en controles sanos (13,39).

Por supuesto que estos efectos no son uniformes en todas las áreas cerebrales y en todas las células. Su significación clínica total permanece elusiva, pero considerando estos reportes de la investigación básica, los experimentos animales y las observaciones clínicas, es posible afirmar que la acción de los ATD sobre el eje HPA resultaría de mejorar la función de los receptores para glucocorticoides y de suprimir la activación del gen del CRF.

El CRF no sólo actúa por esa vía, sino que también tiene una acción directa en el cerebro. Los blancos principales son el hipotálamo, el locus coeruleus, la amígdala y la stria terminalis. Allí se encuentran receptores para dicha sustancia llamados CRF1 y CRF2, de los cuales los CRF1 serían más específicos para la ansiedad.

Una de las características de la vulnerabilidad a los trastornos de ansiedad sería la hipersensibilidad de la respuesta del CRF ante el estímulo de estrés (11).

Resulta natural entonces que exista un interés creciente en la investigación de antagonistas del CRF para intentar corregir esta anomalía. Hay varias moléculas en experimentación, pero se ha descubierto que algunos de los productos que ya utilizamos inhiben el CRF.

Ya desde hace algunos años se ha visto que algunas benzodiazepinas (BZD) tienen un efecto inhibitorio sobre el CRF, lo que ha sugerido la posibilidad de que esta acción sea mediada por los receptores GABAA. Pero aún no estamos totalmente seguros de que esta hipótesis sea suficiente, ya que en tal caso los resultados deberían ser análogos para todas las BZD. Pero se ha experimentado sólo en algunas BZD, y los resultados son muy similares aunque no idénticos.

Así, ya en 1986 se encontró que el oxazepam disminuye el cortisol plasmático por su presunta acción sobre el CRF (10). El clordiazepóxido atenúa el aumento de la síntesis de CRF en el núcleo paraventricular (20). En otro trabajo, el clordiazepóxido inhibe el CRF y, en cambio, la buspirona no lo hace (37,21). También se ha observado que el adinazolam evitaría la liberación de β-endorfina inducida por el CRF (31). En cuanto al diazepam, una experiencia mostró que su acción en agudo inhibe el CRF. La administración crónica del fármaco provoca respuestas diferentes

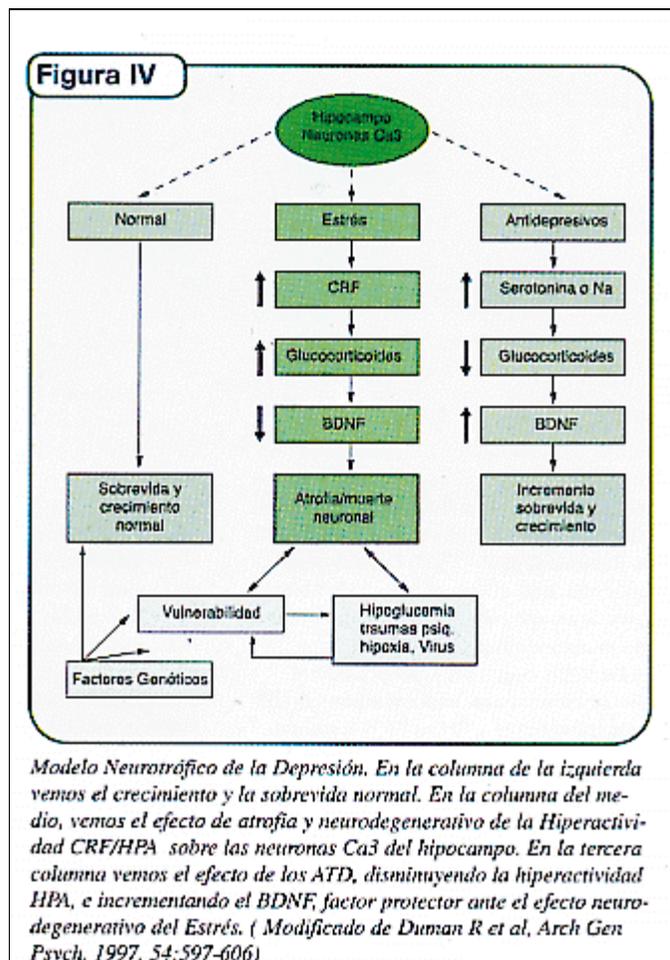
según el género del sujeto de experimentación y la región del cerebro (36).

La BZD más probada en lo que hace a su efecto inhibitor del CRF ha sido el alprazolam. La administración de alprazolam en forma aguda disminuye la concentración de CRF en el locus coeruleus. Esta disminución se mantiene tras la administración crónica. Se considera que las neuronas que contienen CRF e inervan al locus coeruleus intervienen en la patogénesis de la ansiedad (26,27). Más interesante aún, es el reciente descubrimiento de que la administración crónica de alprazolam reduce la expresión genética de CRF en el núcleo central amigdalino y en la amígdala basolateral (33).

3) ATD y atrofia hipocámpica.

Se ha descrito últimamente otro tipo de acción de los ATD, aparte del efecto supresivo CRF, que ha sido caracterizado a nivel celular y molecular tanto en animales como en humanos, y que se ha llamado "Modelo o hipótesis neurotrófica de la depresión". En el contexto de este trabajo, lo podríamos considerar como una tercera acción de los ATD sobre el eje HPA, dado el vínculo estrecho y altamente cooperativo del hipocampo sobre el hipotálamo y eje HPA, como vimos anteriormente.

Ante el tratamiento prolongado con ATD existen otras respuestas adaptativas que tienen particular interés como es el incremento en la síntesis de factores neurotróficos. Estas moléculas actúan como agentes protectores del SNC frente a factores neurotóxicos que pueden interferir en el crecimiento y supervivencia normal de las neuronas y producir atrofia y/o muerte celular. Entre estos factores tóxicos podemos mencionar el efecto neurodegenerativo del estrés a través del exceso de glucocorticoides, la hipoglucemia, los traumas, la hipoxia, los virus, etc. (7,8,38) (Fig. 4).



Estos efectos se han estudiado fundamentalmente en las neuronas del hipocampo, y entre las moléculas más estudiadas se encuentra el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (Brain Derived Neurotrophic Factor o BDNF), que es un agente neurotrófico que protege a las neuronas de la atrofia y otras noxas. Se ha reportado que la administración crónica de ATD lleva a la ligadura y activación del cAMP, y también a cambios en el estado de fosforilación y concentración de algunos factores de transcripción como el CREB. El hallazgo del RNAm del CREB

incrementado en el hipocampo de la rata después de tres semanas de tratamiento con varios ATD, ha reforzado la hipótesis de que los ATD actúan incrementando la síntesis de CREB, lo cual activa la expresión del BDNF en el hipocampo, que como ya vimos, "contraactúa" el efecto neurodegenerativo del estrés y la depresión; del mismo modo, se ha visto una disminución del BDNF frente a diferentes tipos de estrés (7,8,40) (Fig. 4).

Los antidepresivos testeados que incrementan el BDNF son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina; la administración aguda de ATD o la administración crónica de drogas no-ATD como morfina, cocaína, o haloperidol, no incrementan la expresión de BDNF. Un dato interesante es que el tiempo necesario para el "up-regulation" del BDNF es similar al tiempo para la "up-regulation" del CREB dada por el tratamiento ATD.

Estas evidencias juntas sostienen que cambios en la concentración BDNF cerebral podrían jugar un rol en la patogénesis de la depresión (12), que el incremento del BDNF esta mediado por la activación en cascada de la vía c-AMP/ CREB y que, en el futuro, el BDNF podría ser un factor "blanco" para el tratamiento ATD (7,8).

CONCLUSIONES

A partir de la evidencia de que la pérdida de la eficiencia de las señales del GR, o "GR-resistencia", puede ser considerada como una vulnerabilidad que interfiere en el feedback inhibitorio y causa la hiperactividad del sistema CRF/HPA que vemos en el estrés, la depresión melancólica y la ansiedad, se infiere que la normalización de esa disfunción inicial precede a la resolución de la sintomatología depresiva en la mayoría de los casos, mientras que la continuación de las anomalías del eje HPA es desfavorable para el curso y el pronóstico de la depresión.

Estas características conforman un subtipo de Depresión Mayor en el cual se conjugan los síntomas de depresión más hipercortisolismo, y una serie de manifestaciones biológicas como la no supresión en el test de la dexametasona, una respuesta "aplanada" de ACTH ante el CRF, hipertrofia de las adrenales e incremento en la concentración de CRF en LCR. Todo esto se presenta como una disfunción global del eje HPA incluyendo componentes pre y post sinápticos del sistema central del CRF. Todas las manifestaciones periféricas de la disregulación HPA, pueden ser explicadas por la hiperactividad del sistema CRF/HPA.

La hiperactividad puede ser relacionada con los siguientes eventos: una pérdida de la eficiencia de los receptores para los corticoides ("GR- resistencia"), con lo que se altera el feedback inhibitorio, y por lo tanto se pierde el freno en la biosíntesis y liberación de CRF. Esta "GR-resistencia", quizás heredada pero conjuntamente con lo adquirido, sobre todo la exposición a experiencias traumáticas tempranas, se constituye como la vulnerabilidad que ya analizamos anteriormente (3).

Vimos que existen varios factores que actúan disminuyendo o incrementado esa hiperactividad. Entre los factores que frenan o apagan la actividad HPA se encuentran las drogas ATD y algunos ansiolíticos. Se podría dividir el efecto de los ATD sobre el eje HPA en tres mecanismos:

- 1) Los ATD actúan incrementando la eficiencia de la señal glucocorticoidea, o lo que es lo mismo reduciendo la GR-resistencia. Esto se produce a través de la interacción de los receptores para glucocorticoides (GR) con eventos intracelulares, lo que genera una señal más eficaz para el feedback inhibitorio.
- 2) Los ATD han mostrado la capacidad de reducir la actividad central del CRF en humanos y en animales mediante una supresión de los genes que regulan el CRF. El tratamiento ATD y la remisión de los síntomas aparecen asociados con la normalización de la actividad central del CRF.
- 3) Los datos vertidos más arriba sobre el efecto de las BZD, en especial el alprazolam (33), hacen pensar que el alprazolam es una herramienta valiosa para el abordaje de la vulnerabilidad al estrés, al tiempo que dichos resultados, en lo que se refiere a la administración crónica del mismo, nos sugieren revisar la difundida opinión adversa a los tratamientos benzodiazepínicos prolongados.
- 4) Por último, y teniendo en cuenta el estrecho vínculo existente entre el hipocampo y el hipotálamo, analizamos el efecto protector de los ATD y las BZD ante la atrofia y el efecto neurodegenerativo que genera el exceso de corticoides y otras noxas sobre el hipocampo en el estrés y la depresión.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Arató M. Banki CM, et al. (1989) Elevated CSF CRF in suicide victims. Biol Psychiatry; 25: 355-359.

- 2) Banki CM et al. (1992) Cerebrospinal fluid neuropeptides in mood disorders and dementia. *J Affect Dis*; 25:39-46.
- 3) Bonet J. (2000) "Vulnerabilidad a la ansiedad y la depresión y su relación con enfermedades médicas", en *Ansiedad y depresión, máscaras de la vulnerabilidad*, Información Científica, Laboratorios Gador, N° 2.
- 4) Buwalda B et al. (1997) Physiological and behavioral effects of chronic intraventricular infusion of CRF in the rat. *Psychoneuroendocrinology*; 22:297-309.
- 5) De Bellis et al. (1993) Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of CRH and AVP in patients with major depression. *Am J Psychiatry*; 150:656-657.
- 6) De Kloet et al. (1998) Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Rev*; 19: 269- 301.
- 7) Duman R, Nestler EJ. (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*; 54:597-606.
- 8) Duman R. (1999) "The Neurochemistry of Mood Disorders: preclinical studies", In *The Neurobiology of Mental Illness*, Charney, Nestler and Bunney Ed., Oxford University Press, New York.
- 9) Garlow, S, Musselman D, and Nemeroff Ch. (1999) "The neurochemistry of mood disorders: Clinical studies" en *The Neurobiology of Mental Illness*, Charney S, Nestler EJ and Bunney B, Ed., Oxford University Press, New York.
- 10) Gram LF, Christensen P. (1986) Benzodiazepine suppression of cortisol secretion: a measure of anxiolytic activity? *Pharmacopsychiatry*; 19 (1): 19-22.
- 11) Halsband S. (2000) Consideraciones acerca de la neurobiología de la ansiedad en *Ansiedad y depresión, máscaras de la vulnerabilidad*, Información Científica, Laboratorios Gador, N° 1.
- 12) Heim C, Nemeroff C. (1999) The Impact of Early Adverse Experience on Brain System Involved in the Pathophysiology of Anxiety and Affective Disorders. *Biol Psychiatry*; 46:1519-1522.
- 13) Heuser I, Holsboer F. (1994) The combined dexamethasone/CRF test: A refined laboratory test for psychiatric disorders, *J Psychiatry Res*; 28:341-356.
- 14) Holsboer F. (1987) Serial assessment of CRF response after dexamethasone in depression. Implication for pathophysiology of DST non suppression. *Biol Psychiatry*; 22: 228-34.
- 15) Holsboer F. (1995) "Neuroendocrinology of Mood Disorders", en Bloom FE, Kupfer DJ, Ed. *Psychopharmacology: The Four generation of Progress*. New York, Raven Press.
- 16) Holsboer F. (1999) Corticotropin Releasing Factor Receptor: Subtypes and Emotion. *Biol Psychiatry* 46:1480-1508.
- 17) Holsboer F. (1999) The Rationale for corticotropin-releasing factor receptor antagonist to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res*; 33, 181-214.
- 18) Holsboer F. (1999) "Clinical Neuroendocrinology", en *The Neurobiology of Mental Illness*, Charney S, Nestler EJ and Bunney B Ed., Oxford University Press, New York.
- 19) Hyman S, Nestler EJ. (1993) "The Molecular Foundation of Psychiatry", American Psychiatric Press, Washington.
- 20) Imaki T, Wang XQ, et al. (1995) Chlordiazepoxide attenuates stress-induced activation of neurons, corticotropin-releasing factor (CRF) gene transcription and CRF biosynthesis in the paraventricular nucleus (PVN). *Mol Brain Res*; 32 (2): 261-70.
- 21) Mc Naughton N, Panickar KS, Logan B. (1996) The pituitary-adrenal axis and the different behavioral effects of buspirone and chlordiazepoxide. *Pharmacol Biochem Behav*; 54(1): 51-6.
- 22) Montkowski et al. (1995) Long term antidepressant treatment reduces behavioural deficits in transgenic mice

with impaired glucocorticoid receptor function. *J Neuroendocrinol*; 7: 841-845.

23) Nemeroff et al. (1988) Reduced CRF binding sites in the prefrontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*; 45: 577-579.

24) Nemeroff et al. (1992) Neuropeptide concentration in de CSF of depressed patients with ECT. *Br J Psychiatry*; 158: 59-63.

25) Nemeroff CB, et al. (1993) Adrenal gland enlargement in major depression. *Arch Gen Psychiatry*; 49: 384-387.

26) Owens MJ, Vargas MA, Knight DL, Nemeroff CB. (1991) The effects of alprazolam on corticotropin-releasing factor neurons in the rat brain: acute time course, chronic treatment and abrupt withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther*; 258(1): 249-56.

27) Owens MJ, Vargas MA, Nemeroff CB. (1993) The effects of alprazolam on corticotropin-releasing factor neurons in the rat brain: implications for a role for CRF in the pathogenesis of anxiety disorders. *J Psychiatry Res*; 27 (1 Suppl): 209-20.

28) Pepin et al. (1989) Antidepressant regulate glucocorticoid receptor messenger RNA concentration in primary neuronal cultures. *Mol Brain Res*; 6:77-83.

29) Phi Van L et al. (1990) Glucocorticoid repression of c-AMP dependent CRH gene promoter activity in a transfected mouse anterior pituitary cell line. *Endocrinology*; 127:1412-8.

30) Reul et al. (1993) Chronic treatment of rats with antidepressant amitryptiline attenuates the activity of the HPA system. *Endocrinology*; 133:312-20.

31) Saland LC, Carr JA, Samora A, Tejeda D. (1992) Benzodiazepine supression of corticotropin-releasing factor (CRF)-induced beta-endorphin release from rat neurointermediate pituitary. *Peptides*; 13 (5): 913-7.

32) Sheline Y. et al. (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad USA*; 93:3908-13.

33) Skelton KH, Nemeroff CB, Knight DL, Owens MJ. (2000) Chronic administration of the triazolobenzodiazepine alprazolam produces opposite effects on corticotropin-releasing factorn and urocortin neuronal systems.

J Neurosci; 20(3): 1240-8.

34) Spengler et al. (1992) Identification and character of a 3´5´cyclic adenosine monophosphate-responsive element in the human CRH gene promoter. *Mol Endocrinol*; 6 : 1531-41.

35) Veith et al. (1993) Effect of desipramine on cerebrospinal fluid concentrations of CRf en humans. *Psychiatric Res*; 46:1-8.

36) Wilson MA, Biscardi R, Smith MD, Wilson SP. (1996) Effects of benzodiazepine agonist exposure on corticotropin-releasing factor content and hormonal stress responses: divergent responses in male and ovariectomized female rats. *J Pharmacol Exp Ther*; 278(3): 1073-82.

37) Zhang L, Barret JE. (1990) Interactions of corticotropin-releasing factor with antidepressant and anxiolytic drugs: behavioral studies with pigeons. *Biol Psychiatry*; 27(9): 953-67.

38) Zieher L (2000) La atrofia del hipocampo en relación con el eje HPA y el procesamiento del estrés. *Psicofarmacología*; N°2, Marzo.

39) Zobel L et al. (1999) Cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test predicts medium term outcome in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry* 27: 125-8.

40) Zorrilla Zubilete M. (2000) Tratamiento con ATD: mecanismos de acción a nivel celular y molecular. *Psicofarmacología*; N°3, Marzo.



[Envíenos sus comentarios](#)

Copyright © 1998-00 Gador S.A.
All rights reserved.

Mujer: vulnerabilidad, depresión y ansiedad

Sergio L. Rojtenberg

Médico Psiquiatra, Miembro de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA)
Psicoanalista, Miembro de la Asociación Psicoanalítica de Buenos Aires (APdeBA)
Docente del Depto. de Salud Mental, Facultad de Medicina (UBA)

"Vulnerabilidad: carácter de lo que puede ser herido o atacable"

Diccionario Larousse.

I) LA DEPRESIÓN Y LA MUJER

a) Epidemiología

Estudios epidemiológicos multicéntricos demuestran que la depresión es por lo menos, dos veces más común en la mujer que en el hombre; aparece en forma más temprana y más precoz, que lo que se observaba hace años (edad de comienzo entre los 13 y 15 años), teniendo su máxima prevalencia durante los años fértiles, con picos en la menarca, el puerperio y la perimenopausia que constituyen precisamente, **los períodos caracterizados por una mayor vulnerabilidad social, psicológica y hasta biológica de la mujer.**

El cuadro en la mujer suele ser más prolongado que en el hombre y tener una menor tasa de remisión espontánea lo cual, junto a los factores antes mencionados, puede contribuir a su cronicidad.

Como si todo ello fuera poco, también los descendientes de las pacientes deprimidas tienden a presentar aún comienzos más tempranos (12 a 13 años) y el riesgo de depresión crónica aparece incrementado, porque el comienzo temprano del proceso es un predictor de recurrencia/cronicidad.

Las mujeres con Trastorno bipolar manifiestan más períodos depresivos (mientras el hombre refiere una mayor tendencia a episodios maníacos) y tienden a ciclar rápidamente. Ello se expresa en los estudios estadísticos ya que ese tipo de pacientes suelen abarcar los 2/3 de los mismos.

En cuanto al estado civil, los divorciados tienen tasas más altas que los casados. Lo contrario sucede con las mujeres casadas que presentan tasas más elevadas.

La mayor prevalencia en el puerperio no sólo promueve sufrimiento en la paciente sino también afecta la relación materno filial, con probables implicancias en el desarrollo de la salud mental de sus descendientes.

Una mamá deprimida no sólo padece la depresión, sino que no puede ser mamá. Esto implica que, por su perturbación no sólo carece de iniciativa, voluntad y contacto sino que también carece de la empatía necesaria para registrar las necesidades emocionales de su hijo.

Podemos afirmar que una mamá puerpera que no se ocupa de la atención del hijo lactante y/o delega la atención del mismo, hasta que no se demuestre lo contrario, padece de un cuadro depresivo.

Respecto a la terapéutica, las mujeres consumen las 2/3 partes de los antidepresivos y tranquilizantes indicados, tienen un mayor consumo de medicamentos y de medicación múltiple y una mayor sensibilidad a los efectos adversos y secundarios que el hombre.

Toda esta introducción sobre la depresión en la mujer es extensible a los **Trastornos de ansiedad**, dado que los mismos, particularmente los de angustia, se diagnostican de 2 a 3 veces más en la mujer que en el hombre. De los pacientes con diagnóstico de fobia específica, tipo ambiental o situacional el 75 al 90% son mujeres, mientras que existe una ligera prevalencia en el hombre respecto de la fobia social.

En base a lo anteriormente expuesto, este artículo intentará establecer los vínculos entre los Trastornos depresivos y los de ansiedad y los eventos relacionados con la función reproductiva como son: el período menstrual, el embarazo, el puerperio, la perimenopausia y la menopausia; al mismo tiempo que comentaremos algunas implicancias terapéuticas.

b) Algunas precisiones semánticas

Cuando hablamos de función reproductiva queremos ser precisos y tomar los conceptos de Margaret Jensvold quien señala que cuando se habla de "*diferencias sexuales*" se suelen confundir e intercambiar cuatro términos: **sexo, género, sexualidad y función reproductiva**.

El **sexo** se refiere a una clasificación binaria: macho- hembra, siendo extrañas las variables intersexuales, que están determinadas por componentes cromosómicos, endocrinológicos o usualmente, evidencias fenotípicas.

El **género** es una construcción compleja, referente a lo masculino y femenino, con estructurantes sociales y culturales.

La **sexualidad** se refiere al funcionamiento sexual, incluyendo los pensamientos, sentimientos y conductas.

La **función reproductiva** se refiere a los eventos relacionados con la capacidad de procrear y sus ciclos pueden incluir diferencias en las formas clínicas, prevalencia, evolución y pronóstico de la depresión en la mujer.

c) Características de la depresión en la mujer

A continuación, basándonos en los estudios de Myrna Weissman, presentaremos algunas características del cuadro de la depresión en la mujer.

- 1- En las escalas de Depresión para las mujeres, se observa que el aumento en el puntaje es el doble o el triple en comparación con los hombres, en todos los países.
- 2- Esta diferencia no se encontró en relación con el Trastorno bipolar, aunque comparativamente, en el Trastorno bipolar la mujer tiene una mayor prevalencia de episodios depresivos y una mayor tendencia al ciclado rápido con las secuelas consiguientes.
- 3- Antes de la pubertad la incidencia de episodios de Depresión mayor es baja y no existen diferencias sexuales en su tasa de aparición.
- 4- Se observa un incremento de depresión en los períodos de cambios endócrino-hormonales, como la pubertad, el postparto y la perimenopausia. La evidencia de aumento en los dos primeros es clara y en el tercero es sugestiva.
- 5- No existen evidencias de un aumento en el primer episodio de Depresión mayor en los años de postmenopausia.
- 6- Estadísticamente, la edad pico del episodio se encuentra entre los 15 y los 24 años de edad. Algunos estudios refieren dos picos de comienzo: uno, temprano (entre los 15 y los 24 años), y otro tardío, en la perimenopausia (entre los 40 y los 45 años).
- 7- Las escalas corrientes (reflejando primer episodio y prevalencia) de Depresión mayor también disminuyen en los años de la menopausia.
- 8- El patrón de síntomas, tasas de recurrencia y comorbilidad parecen no poder explicar la diferencia sexual en las escalas de medición de la depresión.
- 9- Existe diferencia de comorbilidad con Depresión mayor por sexo. Los hombres tienen mayores tasas de abuso de sustancias. Las mujeres tienen mayores tasas de pánico y trastornos fóbicos e intentos suicidas. La comorbilidad con Trastorno obsesivo compulsivo es similar en ambos sexos.
- 10- La depresión en la mujer suele presentar síntomas atípicos que se caracterizan por trastornos del sueño, cansancio, fatigabilidad, hipersomnias o tendencia al desganado, siendo habitual que este último prevalezca sobre la alteración del ánimo.
- 11- También la presentación somatoforme del cuadro, con cefaleas, epigastralgias o molestias difusas pueden promover un diagnóstico tardío y por exclusión.
- 12- Entonces, no debemos olvidar que, en ausencia de otros factores que lo expliquen, fehacientemente, si la

mujer no atiende a sus hijos, los deja solos y no se ocupa de las tareas domésticas/laborales habituales (no olvidemos que la mujer suele cumplir doble jornada laboral: en su casa y en el trabajo externo) no se trata de debilidad, pereza o desinterés ...se trata de depresión.

d) Factores de riesgo

Género: Como se ha dicho, la mujer presenta una incidencia dos a tres veces mayor de depresión que el hombre,

Influencias genéticas predisponentes: los hijos de padres depresivos tienen, estadísticamente, un alto riesgo de padecer **Trastornos de ansiedad** en la infancia, **Depresión mayor** en la adolescencia (como era de esperar) y de **Alcoholismo** en la temprana adultez.

Los descendientes de mujeres depresivas tienen un comienzo del episodio más temprano, alrededor de los trece años, mayor duración del episodio, pueden tener mayor deterioro y también más alta tasa de recurrencia.

Por otra parte, los hijos de padres depresivos suelen tener mayores problemas médicos.

Paradójicamente, por razones poco discriminadas, suelen recibir menor tratamiento de salud mental.

Antecedentes familiares: como antecedentes familiares, se refieren la **pérdida parental prematura, la crianza parental patógena**, donde prevalecen más el aislamiento, el desinterés, el abandono y las vivencias de humillación que los eventos violentos propiamente dichos.

Un factor a tomar en cuenta es el antecedente de abuso **sexual**, ya que suele observarse la aparición de cuadros depresivos severos en la adolescencia y la adultez en niños abusados durante su infancia.

Características de personalidad: ellas también influyen, siendo esto particularmente observable en los pacientes fronterizos, lo que aunado con sus dificultades de socialización, incide no sólo en la génesis sino también en la recuperación del Trastorno depresivo.

Enfermedades graves de parientes cercanos, eventos estresantes o dificultades recientes: el evento más estresante, según toda una lista o escala que existe, es la muerte del cónyuge; el segundo, la separación o el divorcio; el tercero, asalto o violación. Y, como es habitual que la mujer resulte asaltada o violada con mayor frecuencia que el hombre, ella se encuentra más expuesta.

En este sentido se refieren los **efectos de la pobreza** y, en menor medida, el **estado de sujeción al hogar**, ya que se encuentran más afectadas las mujeres casadas, amas de casa o con restringido desempeño laboral vocacional, que las de otra condición.

Este punto fué reevaluado al controlar otro potencial estresor: **el grado de soledad respecto de los amigos y la familia**; lo que refuerza la hipótesis de la necesidad de construcción de canales sociales adecuados para estos pacientes y se vincula con el **bajo soporte social** (marital, familiar, social propiamente dicho) con el que pueden contar.

Por otra parte, en pocas situaciones **se hace tan evidente el continuum ansiedad –depresión**, ya que la misma antecede o acompaña el cuadro. Es más frecuente observar **comorbilidad** en la mujer que en el hombre, lo que suele devenir en una peor evolución de la enfermedad o en que la remisión tenga aristas más complejas.

Así se observan antecedentes de pánico y fobias (los más frecuentes), de ansiedad generalizada, de somatización y de trastornos de la alimentación.

e) Hipótesis explicativas de la prevalencia en la mujer

Algunos elementos pueden provocar cierto sesgo en las estadísticas dado que la mujer puede tener una mayor predisposición a consultar, una mayor sensibilidad frente a los síntomas ansiosos y depresivos.

Por otra parte, puede haber una cierta predisposición por parte de los médicos a diagnosticar depresión en la mujer, así como denominar como tal a cuadros que no lo son.

Un reciente artículo ("*Mujeres al borde de un ataque de psicofármacos*"), aparecido en un periódico de gran

difusión, se muestra sumamente crítico respecto de la prescripción de psicofármacos, refiriendo: "*..una larga tradición en nuestra cultura respecto de la prescripción abusiva hacia las mujeres...*". En otro párrafo, continúa: "*Ante lo que hemos denominado 'situaciones de contexto difíciles' (también llamadas estresantes) las mujeres reaccionan con afectos desbordantes, imposibles de controlar...Sin embargo, el desborde de las emociones que padecen estas mujeres es percibido por sí mismas como un problema, una falla de su personalidad que deben remediar, cuando las expectativas sociales son que las mujeres mantengan el equilibrio emocional y la armonía afectiva*".

Sin ánimo de entrar en polémicas, debemos decir que con nuestros limitados instrumentos terapéuticos, se trata de contener, desde diferentes vértices, estos desbordes que **implican sufrimiento**, intentando crear las bases para su semantización.

Para aclarar más aún, en el caso de los Trastornos depresivos y de ansiedad, el uso racional de los psicofármacos tiende a tratar las bases biológicas de los mismos lo que contribuye a un aspecto de la cura. Por otra parte, permite el acceso continente e interpretativo que contribuye a transformar estas turbulentas manifestaciones emocionales en palabras que den cuenta y sentido del padecer del sujeto.

La mayor prevalencia de estos Trastornos en la mujer también podría estar relacionada con ciertos **factores biológicos**, los cuales pueden estar vinculados con la estructura y funcionamiento del cerebro y con las influencias hormonales.

En cuanto a las diferencias de la estructura cerebral y su funcionamiento, Carol Tamniga nos refiere que el tamaño del cerebro y de la comisura anterior es mayor en el hombre mientras que el cuerpo calloso y el área frontal media es mayor en la mujer. El flujo cerebral es mayor en la corteza cingulada y menor en regiones temporo-límbicas y cerebelo comparados con el hombre.

El metabolismo de la glucosa en la corteza es mayor en el hombre que en la mujer y para el desarrollo de tareas lingüísticas la mujer utiliza áreas en los dos hemisferios, mientras que el hombre sólo utiliza el lado izquierdo.

II. DEPRESIÓN, ANSIEDAD Y CICLO MENSTRUAL

Como se ha señalado más arriba, desde la menarca, como hito de la función reproductiva, ya la menstruación tiene importancia en relación con la aparición de depresión.

El 60,3 % de las pacientes refieren empeoramiento del humor en el premenstruo. Este empeoramiento disminuye durante la menstruación y es, prácticamente, ínfimo durante el resto del ciclo.

Esto nos lleva a establecer relaciones con el **Trastorno disfórico premenstrual o Trastorno disfórico de la fase lútea tardía** que forma parte del **Síndrome pre-menstrual (PMS)**.

Este síndrome no es una molestia banal o dolorosa que se presenta antes del ciclo; sino que implica **irritabilidad, ánimo deprimido, cefaleas, edemas, mastalgia (dolor en los pechos), intolerancia, agresividad, impulsividad y sobre todo una gran dosis de sufrimiento, tanto físico como psíquico que altera el devenir vital y los vínculos**.

Algunas mujeres suelen experimentar exacerbaciones de alteraciones pre-existentes como epilepsia, con un aumento de sus episodios convulsivos o cefaleas durante fases específicas del ciclo menstrual y también suelen tener una mayor posibilidad de padecer cuadros depresivos.

Las hormonas gonadales y sus metabolitos han demostrado interactuar con una variedad de neurotransmisores y sistemas neurohormonales, como serotonina, GABA, colecistokinina y el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los niveles de alopregnanolona varían de acuerdo con el ciclo menstrual mostrando niveles más altos en la fase lútea y folicular, contribuyendo probablemente a los cambios observados en el humor y la actividad. De hecho, las mujeres que padecen de PMS tienen menores niveles de alopregnanolona en la fase lútea y menor respuesta al estímulo de FSH/RH respecto del grupo control. El PMS está asociado con el aumento del antagonista GABA, D-Epiandrosterona (DHEA).

El comienzo de los síntomas de ansiedad premenstrual puede depender del interjuego de los neuroesteroides con la actividad en el SNC de diferentes receptores GABA.

Por ello, no es de extrañar que la combinación de antidepresivos Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (ISRS) con benzodiacepinas (BZD) sea muy eficaz, pudiéndose incluir analgésicos para el tratamiento del componente doloroso y, según algunos autores, complementando la estrategia con componentes hormonales.

Se describen dos modalidades de abordaje, una de tratamiento continuo y otra intermitente. Esta última comienza a partir de la mitad del ciclo. No se ha podido hallar diferencias en la eficacia, optándose por una u otra de acuerdo a variables clínico/subjetivas.

III. EMBARAZO, PUERPERIO, DEPRESIÓN Y ANSIEDAD

El embarazo no protege contra la depresión, como tampoco es un período de bienestar emocional idealizado, según las míticas creencias, ya que un 10 % de las embarazadas padece de depresión.

Existen algunos factores predisponentes para la depresión en el embarazo como son la presencia de problemas matrimoniales, el embarazo no deseado, antecedentes personales o familiares de depresión, drogadependencia (particularmente alcoholismo), mala situación socio-económica y el grado de sujeción al hogar.

También se han vinculado algunos factores médicos como hipotiroidismo, diabetes y anemia.

El diagnóstico de **Depresión mayor en mujeres embarazadas** y durante el período de postparto puede resultar complicado por la superposición de las manifestaciones normales del embarazo y del puerperio con las de depresión, tales como alteraciones del peso, apetito, sueño, libido y energía.

Igualmente compleja es la decisión de la indicación de antidepresivos durante el embarazo y la lactancia.

Respecto de la relación entre embarazo y otros Trastornos mentales se debe señalar que el Trastorno bipolar mejora notoriamente durante el embarazo, pero también se exacerba durante el puerperio y las pacientes pasan rápidamente a ciclos más rápidos; la sintomatología del Trastorno de Pánico disminuye durante el embarazo, mientras que aumenta en el puerperio y contrariamente el Trastorno Obsesivo Compulsivo (T.O.C.), aumenta un 25% durante el embarazo, siendo que la aplicación precoz de antidepresivos hace que este porcentaje disminuya a un 3,7 %.

Cabe tomar en cuenta que si una mujer se deprime durante el embarazo puede ser susceptible de deprimirse por el uso posterior de contraceptivos orales.

La literatura no suele referir material concluyente que demuestre efectos teratogénicos de los antidepresivos, fármacos utilizados tanto para el tratamiento de los trastornos depresivos como los ansiosos, pero la repercusión de la exposición crónica de antidepresivos permanece sin ser encarada.

A continuación se revisarán los factores de riesgo para depresión durante embarazo y período de postparto, y se presentarán los ítems de identificación y tratamiento con antidepresivos.

IV. MEDICACIÓN ANTIDEPRESIVA Y EMBARAZO

El embarazo constituye un paradigma acerca de las situaciones en las que hay que fijar criterios sobre medicar o no, dados los riesgos de una u otra actitud. En efecto, ninguna decisión está, allí, exenta de riesgo: ni la acción, ni la omisión.

Consideramos la utilización de los fármacos antidepresivos cuando los riesgos del trastorno para la madre y el feto sobrepasan a los riesgos de la farmacoterapia.

El riesgo de no abordar medicamentosamente el cuadro depresivo es que **se expone a la madre a la prolongación del estado depresivo** lo cual deviene en un pobre autocuidado, mala nutrición, deterioro y empeoramiento de la relación marital, falta de cuidado pre y perinatal, incremento de ingestión de drogas y fármacos, riesgo de alcoholismo y riesgo suicida.

Los bebés suelen tener bajo peso al nacer, una mayor prematuridad y aumentan las complicaciones neonatales.

A continuación puntualizamos algunos ítems útiles para reflexionar sobre medicación y embarazo.

Optimizar la relación Riesgo/Beneficio con fármacos sobre los cuales existan antecedentes de eficacia en la paciente y sobre los cuales la literatura no refiera efectos teratogénicos concretos o que pongan en riesgo la continuidad del embarazo.

Optar por aquellos fármacos con mejor perfil de efectos secundarios para optimizar calidad de vida para la madre.

Todos los antidepresivos atraviesan la barrera placentaria, pero la concentración que tienen los antidepresivos a nivel de placenta es diferente a la que tienen en plasma.

Considerar edad gestacional versus edad del desarrollo. En el tercer trimestre es necesario aumentar la dosis del antidepresivo por la influencia de la progesterona y de hecho, pueden ser necesarias mayores dosis por razones farmacocinéticas.

Los hijos de las pacientes a las que les fueron administrados antidepresivos durante el embarazo no padecen, según estudios realizados, afecciones en el coeficiente intelectual, en su conducta, ni en el nivel de lenguaje en el período preescolar.

No hay estudios de correlación entre desarrollo temprano (sonrisa social, sostén de la cabeza, desarrollo del lenguaje, etc.) del neonato y utilización de antidepresivos durante el embarazo.

El tiempo de medicación de la paciente debe extenderse más allá del puerperio.

Es importante establecer en este período una alianza entre la pareja conyugal, el psiquiatra y el obstetra, basada en el consentimiento informado.

V. TRASTORNOS PUERPERALES

El incremento de la depresión femenina después de un parto ha aparecido en la literatura médica desde Hipócrates, con estudios que han hallado hasta un 10 % de madres adultas padeciendo un Episodio depresivo mayor durante el primer año después del parto.

El DSM IV incluye, en la Sección de Trastornos del estado de ánimo el "Episodio de postparto" (dentro de 4 semanas) como un modificador.

La alta proporción de primeros episodios de Depresión mayor durante el período de postparto, testimonian de la potencia de este evento como desencadenante de estrés neuroendocrino, psicológico y social.

Hay, principalmente, tres cuadros clínicos que se describen en el período puerperal: tristeza post-parto, depresión puerperal y psicosis puerperal.

a) Tristeza post parto

El título corresponde a una libre traducción del "*Maternity Blues*" de la nomenclatura anglosajona, que constituye el cuadro más habitual. Se trata de ese llanto inmotivado que presenta la mamá y que casi todas las madres conocen: lloran, están angustiadas. No se considera un trastorno per se ya que se puede observar en la gran mayoría de las mujeres en esas circunstancias; es de baja sintomatología y suele revertir espontáneamente. Es importante explicar a la pareja sobre este estado, evitar la seguidilla de visitas, promover el buen descanso y, en especial, contribuir al desarrollo de conductas como el "esposeo" (*husbanding*), es decir, la figura del padre que sostiene a la madre para que esta pueda ser mamá y también, por otra parte, la mamá de la reciente mamá que permite la perpetuación de las generaciones ayudándole de la misma manera y con igual objetivo.

De hecho, en casos más serios es importante la confección de una red de contención emocional alrededor de la madre, ya que en los tiempos actuales, la estadía en maternidad es muy breve, las visitas se esfuman a medida que la novedad deja de serlo y, muy pronto, todos retornan a sus actividades, quedándose la madre sola y ... deprimida.

En cuanto a la recuperación hay que evaluar el funcionamiento cotidiano, la salud general, la calidad de vida y el funcionamiento social.

b) Depresión Puerperal

La Depresión puerperal, cuya frecuencia oscila entre el 10 y 15 %, presentándose en el 80 % de los casos dentro de las seis semanas después del parto, suele tener una duración de seis a nueve meses.

Su severidad puede ir desde grados subclínicos hasta formas graves, como la melancólica.

De rutina se indica el chequeo clínico, para descartar, en particular, el hipotiroidismo que se da en un 10% de las púerperas y tiene su pico entre los cuatro y los cinco meses posteriores al mismo.

La presentación es la habitual y reconociéndose el antecedente del parto, el tratamiento debe ser precoz, teniendo en cuenta que los episodios no tratados son más severos y más refractarios.

El 10 % de las pacientes que tienen una depresión puerperal no tiene antecedentes, el 25 % tiene antecedentes depresivos y un 50 % tiene antecedentes de depresión puerperal.

Es decir, que de cada dos pacientes que han padecido depresión puerperal, una de ellas va a volver a padecerla, por lo que tenemos que tomar las medidas necesarias.

Se refieren algunos predisponentes para tener una depresión durante el puerperio, que puede seguir al Maternity blues o tener desarrollo insidioso, ellos son:

- Primípara.
- Mayor de 25 años.
- Antecedentes de Trastornos de ansiedad (el pánico es una referencia habitual).
- Antecedentes familiares y/o personales de Trastorno depresivo (25 % unipolar y 50 % puerperal).

Evaluar hipotiroidismo perinatal, que se presenta al comienzo del cuadro bipolar.

El cuadro bipolar puede debutar en el puerperio.

Reiteramos que ***una mamá púerpera que no se ocupa de la atención de su hijo lactante y/o delega la atención del mismo, padece de un cuadro depresivo hasta que no se demuestre lo contrario.***

Se debe seguir de cerca la evolución de las pacientes dado el riesgo de switch maníaco o el comienzo de ciclos rápidos en pacientes bipolares no diagnosticadas, ya que la depresión puerperal suele ser la primera manifestación clínica de un Trastorno bipolar.

En aquellas pacientes que desarrollan manía post-parto, la mejor alternativa es el litio, por lo que en estas pacientes debe ser suspendida la lactancia.

Por otra parte, es conveniente monitorear y tratar el hipotiroidismo ya que el litio lo puede promover y, aunado al hipotiroidismo puerperal, puede contribuir al ciclado rápido con el que parece estar relacionado.

c) Psicosis puerperal

La Psicosis puerperal, que se presenta en el 1 a 2 por mil de los partos, tiene un comienzo más o menos agudo dentro de las dos semanas posteriores al mismo y puede durar de dos a tres meses (y a veces más).

El 40 % puede cursar con manía, excitación psicomotriz, confusión y delirios.

El cuadro tiene alto riesgo y se debe atender como una emergencia psiquiátrica, preservando tanto al bebé como a la mamá y al medio familiar, que resulta fuertemente conmocionado por el episodio.

Debido al alto riesgo de recurrencia para la psicosis (Inicial: 1/1000-1/2000; Subsecuente 1/3) y para la depresión puerperal (Inicial: 1/10; Subsecuente: 1/2) es necesario diseñar un tratamiento profiláctico en aquellas mujeres que ya tienen antecedentes de depresiones no puerperales y puerperales.

La buena orientación y seguimiento favorecen la adherencia al tratamiento y debe tenerse muy en cuenta que además de mejorarse, la mamá tiene que sostener al bebé y en ello estamos claramente implicados.

En el Cuadro I presentamos una síntesis -extraída de la obra de Lee Cohen- para el tratamiento de la depresión puerperal, en las cuales se tienen en cuenta antecedentes históricos, riesgos existentes para el desarrollo de una depresión puerperal y opciones terapéuticas.

El signo de pregunta entre paréntesis al final de las opciones terapéuticas indica que no hay una certeza absoluta acerca del tratamiento recomendado, podría decirse en tal sentido que dicha opción es provisoria.

Lactancia y antidepresivos

Todos los psicofármacos pasan a leche materna pero las concentraciones que tienen en ella son variables y la absorción del lactante también lo es: los reportes actuales sobre el tema son controversiales, ya que algunos reportaron que la detección de antidepresivos en plasma del lactante no fue positiva y otros sí.

Como conclusiones, algunas coincidencias se encuentran en evitar, dentro de los tricíclicos, el uso de la doxepina por su elevado efecto sedativo y, dentro de los ISRS, se sugiere disminuir las dosis de fluoxetina a las mínimas eficaces (20 mg) durante la lactancia aprovechando su extendida vida media.

Como regla general, la norma es que la madre tome el antidepresivo antes del horario en el que el bebé suele dormir más prolongadamente; así al distanciar el horario de la lactancia del de la toma del antidepresivo en 6 a 8 horas, logramos disminuir la concentración del mismo en la leche materna.

Cuadro I		
Diagnóstico	Riesgo	Opciones terapéuticas
Sin antecedentes de Trastorno afectivo/ansioso	BAJO	
Tristeza postparto (<i>Blues</i>)		
Tristeza postparto con antecedentes de Depresión mayor		Seguimiento cercano
Antecedentes de Depresión mayor	MODERADO	Seguimiento cercano
Antecedentes de Depresión mayor en el postparto sin recurrencia		Profilaxis con antidepresivos <i>versus</i> vigilancia
Historia de ciclotimia		Profilaxis con antirrecurrenciales (?)
Historia de Depresión mayor recurrente severa		Mantenimiento de Antidepresivos (?)
Historia de Depresión mayor postparto con Depresión mayor recurrente	ALTO	Profilaxis con antidepresivos (?)
Historia de Depresión mayor recurrente severa (eutímica en tratamiento durante el embarazo)		Mantenimiento con antidepresivos
Depresión durante el embarazo	MUY ALTO	Profilaxis con antidepresivos
Historia de Trastorno bipolar		Profilaxis con antirrecurrenciales
Historia de Psicosis puerperal		Antipsicóticos

VI. DEPRESIÓN Y PERIMENOPAUSIA

Los períodos de perimenopausia y menopausia se caracterizan por una disminución de los niveles de estrógenos y progesterona y un incremento de los niveles de hormonas gonadotróficas luteinizante y folículo-estimulante.

El tema de la prevalencia de la depresión en la perimenopausia ha despertado cierta controversia respecto de su validación estadística, pero no vamos a entrar en esa polémica sino que nos limitaremos a aportar algunos datos útiles para su abordaje.

En este sentido, un factor a considerar es indicar terapia de reemplazo hormonal estrogénica (TRH) en la mujer

post-menopáusica como factor coadyuvante a la terapéutica con antidepresivos, particularmente con ISRS, cuando la respuesta terapéutica resulta diferida o insuficiente. Neurobiológicamente, los estrógenos incrementan los niveles de endorfina beta, los sitios de transporte de serotonina en el cerebro, disminuyen la MAO, desplazan al triptofano de la albúmina e incrementan la síntesis de acetilcolina.

Esto implica que los estrógenos pueden tener un rol activador positivo sobre el conocimiento, por medio de un efecto protector contra la decadencia de algunas funciones cognitivas relacionadas con la edad y con trastornos cognitivos patológicos propiamente dichos, como la Enfermedad de Alzheimer; y también tener efectos generales sobre el humor.

Además, a nivel clínico, provocan el alivio de síntomas vasomotores, poseen potenciales efectos protectores cardiovasculares, provocan retardo de la osteoporosis y alivio de la atrofia urogenital.

La prescripción de estrógenos, salvo opinión contraria, se delega en el ginecólogo, quién debe evaluar previamente a la terapia de reemplazo hormonal, las eventuales contraindicaciones para la misma, y practicar una evaluación física general y ginecológica en particular.

VII. ABORDAJE TERAPÉUTICO

Todo abordaje de la depresión se apoya en el trípode: **orientación, psicoterapia y psicofarmacología**.

Pero ¿qué quiere decir **orientación**? Este primer paso implica explicarle, tanto a la paciente como al cónyuge, las características de su padecimiento, cómo puede evolucionar y cómo lo vamos a abordar desde diferentes fases de tratamiento. Implica instruirla acerca de su relación con el bebé; explicarle que la mejoría que se espera con la utilización de medicamentos antidepresivos se demora por el tiempo de latencia en el comienzo de acción de los mismos, con lo que nos anticipamos a la queja: ¿por qué tarda el efecto si los estoy tomando desde hace un tiempo?

Informar sobre los efectos secundarios, la lactancia, el reinicio de las relaciones sexuales y desvanecer los prejuicios, mitos y creencias alrededor del cuadro que la aqueja y de la terapéutica empleada...: ¿se va a volver adicta? ¿por qué tiene que seguir tomando los antidepresivos si ya se siente bien?

En lo relativo a la **psicofarmacología** es importante recordar que la elección del antidepresivo debe hacerse de acuerdo con los antecedentes de eficacia, tanto en la paciente, en particular, como en los familiares de primer grado.

La bibliografía clásica informa de una mayor eficacia de los ISRS que de los tricíclicos en la mujer, enfatizando que estos últimos suelen tener una mayor latencia de comienzo de acción, una mayor cantidad de efectos secundarios y suelen requerir mayor tiempo de tratamiento.

Esto puede ser extendido a la venlafaxina que, de hecho, en dosis usuales, es un ISRS y a dosis mayores es un Inhibidor dual de Serotonina y Noradrenalina.

También es importante tomar en cuenta que el universo de indicaciones de estos fármacos se ha extendido a los Trastornos de ansiedad, con lo que con un sólo fármaco tenemos un recurso bifronte para tratar la comorbilidad.

Por otra parte, al ser el tratamiento más prolongado, la medicación necesita tener un benévolo perfil de efectos secundarios y de seguridad. El efecto secundario peor tolerado por la mujer es el aumento de peso que está mediado principalmente por el efecto antihistamínico pero como estos fármacos carecen del mismo se lo puede evitar así como el edema y la sedación consiguientes.

El agregado de estrógenos ha sido referido anteriormente. Como reglas generales conviene atender a interacciones con hormonas exógenas, considerar la comorbilidad al elegir el tratamiento y considerar la influencia del ciclo menstrual y de la menopausia, ya que muchos síntomas depresivos se incrementan estando la paciente en tratamiento durante el ciclo menstrual.

El abordaje psicoterapéutico en los Trastornos depresivos y de ansiedad puede articularse con los recursos mencionados anteriormente, que actúan sobre el mundo neurobiológico/hormonal y sobre el mundo social, a fin de contribuir a dar sentido a ese otro complejo y rico mundo, el mundo interno, que puebla las mentes de nuestras pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Blehar MC, Oren DA. (1995) Women´s increase vulnerability to mood disorders: integrating psychobiology and epidemiology. *Depression*; 3: 3-12.
- 2) Burin, M. Mujeres al borde de un ataque de psicofármacos. *Diario Clarín*, pág.29, 31/8/00.
- 3) Desai H, Jann W. (2000) Major depression in women: a review of literature. *J Am Pharm Assoc*; 40: 525-537.
- 4) Jensvold M et al.(1996) "Psychopharmacology" and women. Sex, gender and hormones. American Psychiatric Press, Washington.
- 5) Kessler RC, Mc Gonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. (1993) Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*; 29: 85-96.
- 6) McKinlay JB, McKinlay SM, Brambilla D. (1987) The relative contributions of endocrine changes and social circumstances to depression in mid-aged women. *J Health Soc Behav*; 28: 345-363.
- 7) Rojtenberg S. Tratamiento a largo plazo de la depresión.(1998) *Vertex, Rev Arg de Psiquiatría*, Vol.IX, 34, 262-270.
- 8) Spigset O, Hagg S. (1998) Excretion of psychotropic drugs into breast milk: pharmacokinetic overview and therapeutic implications. *CNS drugs*; 9: 11-134.
- 9) Weissman MM, Blanc RC, Joyce PR, Newman S, Wells JE, Wittchen HU. (1993) Sex differences in the rates of depression: cross national comparisons. *J Affect Disord*; 29: 77-84.
- 10) Weissman MM, Klerman GL. (1977) Sex differences and the epidemiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*; 34: 98-111.
- 11) Weissman MM, Olfson M. (1995) Depression in women: implications for health care research. *Science*; 269: 799-801.

 [volver](#)

[Envíenos sus comentarios](#)

Copyright © 1998-00 Gador S.A.
All rights reserved.