



## RECIENTES ADELANTOS EN EL ÁREA DEL ESTRÉS: LOS ÚLTIMOS VEINTICINCO AÑOS

### RECENT PROGRESS IN THE FIELD OF STRESS RESEARCH: THE LAST TWENTY FIVE YEARS

\* CARLOS MANUEL QUIRCE BALMA, Ph.D.

\*\* DR. GEOVANNIE VARGAS SOLANO

\*\*\* ROGER P. MAICKEL. PHÜ.

*Dedicado a la memoria del Dr. Roger P. Maickel,*

*Director de tesis del Dr. Quirce Balma y  
compañero de investigación durante treinta  
años.*

#### RESUMEN

Este trabajo intenta una presentación amplia de los últimos veinte años en materia de la investigación científica en el área tanto conductual, psicobiológica como psicofarmacológica del estrés. Incluye elementos de la relación entre lo genético, lo biológico hormonal y amínico cerebral. Lo anterior, puesto en términos de lo ambiental, lo bioconductual y lo psicológico. Mucho de lo consignado ha sido sistemáticamente recogido a lo largo de dos décadas. Se ha indicado, en varias ocasiones, la importancia de ligar el estrés al alcoholismo y a la adicción, así como al efecto adictivo de los estimulantes centrales. También, se ha expuesto lo más novedoso en materia de tolerancia a la morfina y su relación con el estrés, así como las variables asociadas a la violencia social en modelos animales. La posibilidad de examinar las implicaciones tanto psicobiológicas como psicosociales del estrés, forman parte y contexto de esta exposición.

**Palabras claves:** estrés, alcoholismo, narcoadicción, psicobiología, psicofarmacología.

#### ABSTRACT

The present paper attempts to bridge a period of approximately twenty years of basic and applied research in the area of stress. Emphasis

has been laid upon the behavioral, psychobiological and psychopharmacological variables that have characterized the more updated work in the field. The implications of models derived from genetic, biohormonal and brain amine research are discussed with emphasis upon the formulation of newer models and paradigms of stress. A great deal of weight has been placed on research that links alcoholism to stress as well as to addiction to central stimulants. Novel work on morphine tolerance and the stress of social violence is similarly discussed. The basic contrast between psychobiological research and psychosocial research in the field constitutes an integral part of the paper.

**Keywords:** stress, alcoholism, narcoadiction, psychobiology, psychopharmacology.

#### INTRODUCCIÓN

Se ha intentado, mediante este trabajo, llevar a cabo un seguimiento histórico del desarrollo del campo del estrés en los últimos veinte años. El campo del estrés ha cambiado profundamente desde el periodo en que ocurrió el debate entre Selye y Masón. Una enorme cantidad de información proveniente de los campos de la farmacología, las mediciones de la conducta, la psicobiología, la genética y aun la antropología y la economía, han labrado nuevas vertientes de interpretación en lo que hace solamente tres o cuatro décadas parecía ser un campo relativamente sencillo de interpretar. Como consecuencia, han surgido nuevos paradigmas teóricos y modelos biológicos que comienzan a atar el estrés a las enfermedades mentales de tipo más avanzado, tales como los desórdenes bipolares, la



esquizofrenia y las depresiones neuróticas. Ataques de ansiedad, que hace solamente una veintena de años se consideraban distintos del estrés, ahora se buscan ligar más y más a condiciones de tipo estresantes y a horarios de estresamiento diversos. De la misma manera, han ocurrido enormes adelantos en los campos que ligan el estrés con el alcoholismo y la tolerancia a estimulantes centrales, así como a la morfina misma.

La importancia del receptor serotoninérgico en la producción y mediación de las diversas reacciones del estrés, ha cobrado una fuerza mucho más grande de lo que fue hace solamente dos décadas. Se ha intentado delinear en este trabajo los niveles más conocidos de la anatomía de la neurotransmisión central. Es opinión fundamental de los autores, que esta investigación sirva para establecer, incluso, nuevas estrategias de investigación en el área. Esto, a su vez, puede abrir más el campo en Costa Rica a planteamientos de experimentación tanto creativos como novedosos.

## **RECIENTES ADELANTOS EN EL ÁREA DEL ESTRÉS: LOS ÚLTIMOS VEINTICINCO AÑOS**

Muchos de los más recientes descubrimientos en el área del estrés reflejan los adelantos logrados en las áreas de la Neurociencia, la nueva Tecnología Bioconductual de Tipo no Operante, la Psicofarmacología y la Biogenética. No es de extrañarse el que muchos de los dictámenes y las tendencias o los logros más modernos, contrasten con la ciencia de la década de los años sesenta y aún de los años setenta. Históricamente, el campo del estrés ha sufrido un profundo cambio en cuanto a sus postulados y su metodología investigativa. Como consecuencia de lo anterior, debemos establecer una perspectiva más amplia al juzgar dichos adelantos no solamente como fundamentales, sino también, en muchos sentidos, revolucionarios y capaces de formar nuevos paradigmas.

Entre dichos adelantos, debemos, primero, apuntar como importante y en extremo significativo el delineamiento de la arquitectura del cerebro del estrés. Por muchos años se había considerado que el estrés estaba ligado con el sistema dopaminérgico y que las pastillas antiestrés actuaban, en gran parte, como bloqueadores del receptor de la dopamina (Bernstein, 1995). Con el advenimiento de drogas sedantes, tales como los derivados del grupo de la benzodiazepina, que parecían tener efectos positivos durante diversas crisis del distrés, se comenzó a sospechar que la dopamina en realidad jugaba un papel secundario en el mecanismo de acción del estrés. Esto debe comprenderse en vista del hecho de que dichos tipos de drogas actúan sobre los receptores GABA del cerebro (Breir, 1990). Ciertamente, los efectos ansiolíticos de los derivados de la torazina o la clorpromacina hacían sospechar desde hace treinta años, que los desórdenes de la ansiedad ligados, o al menos aquellos asociados con una crisis del "distrés", estaban profundamente identificados con el bloqueo del receptor dopaminérgico (Antelman *et al.* 1980). Mucho de lo anterior se lograba derivar, a su vez, de la tendencia central científica de esa época, que consideraba que toda psicosis aliviada por la clorpromacina o drogas similares, lograba dicho efecto sedante y curativo, a consecuencia del bloqueo del receptor dopaminérgico. A este tipo de paradigma científico se le ha llamado "la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia y el "distrés". Al comenzar a variar la hipótesis dopaminérgica hacia la llamada "hipótesis serotoninérgica", se estableció lentamente la sospecha de que los estados de ansiedad distresante que acompañaban una crisis esquizofrénica, también estaban ligados, principalmente, a la serotonina. En 1980, Quirce *et al.* publicaron un trabajo que quizás resulte hoy un pionero, respecto de la serotonina y el estrés (Quirce *et al.*, 1980). Dicho trabajo logró establecer, por primera vez en la literatura científica, la existencia de un puente entre el estrés, la agresión y el precursor principal de la serotonina, o sea, el triptofano. El triptofano producía, en animales estresados, un estado de agresividad incontrolable, cuando a los sujetos rata blanca



se les tocaba o transportaba a otra jaula. El efecto, conocido en el inglés científico como "sham rage handling", reconoce la alta posibilidad de que un receptor serotoninérgico sea el mediador principal entre el estrés y una reacción que causa la agresión extrema. También, reconoce el efecto de condiciones nutricionales, basadas en precursores de tipo aminoácido, tales como el triptofano que, administrado a ratas, aumentan la conducta agresiva y el estrés, cuando estos han sido sometidos a un proceso de distresamiento a largo plazo y de naturaleza impredecible en su aplicación de horario.

Mucho del trabajo anteriormente expuesto fue lentamente comprobado por distintos laboratorios e investigadores. Uno de ellos fue el de Maswood, que reportó el hecho de que el choque eléctrico inevitable, mas no evitable en las ratas (tal y como se hace en ratas en jaulas apareadas, que en inglés se llama "yoked rats") aumentaba los niveles o concentraciones de serotonina en el núcleo raphé del cerebro (Maswood *et al.*, 1998). Dicho trabajo es fundamental para seguir luego el camino por el cual la serotonina sería cada vez más identificada con el receptor del estrés, si bien aún quedan muchas variables por discernir con respecto a dicha tesis. Los investigadores que han seguido las escuelas iniciadas por Seligman (1975, 1970) nos hacen pensar (Murison *et al.* 1993), que existen diferencias entre tareas de aprendizaje que llevan a estados de incapacidad o lo que en el idioma inglés se llamaría "helplessness" (lo cual no es lo mismo que desesperanza aprendida). Otro tipo de programa que hace imposible responder a un choque eléctrico, de manera que no se pueda evitar o acortar la duración de este, contiene un alto grado de elemento de desesperanza o en inglés "hopelessness". Dichos trabajos se han realizado, principalmente, en jaulas de evitación no evitación de choque eléctrico (Overmeier *et al.*, 1998; Overmeier *et al.*, 1967). La incapacitación se considera que lleva al síndrome post-traumático del estrés, mas la desesperanza lleva a un síndrome depresivo. Dichos trabajos han llevado a formular una serie de acercamientos teóricos para comprender mejor algunos de los

modelos animales de la depresión y el estrés post-traumático. Lo que resulta altamente interesante es el hecho de que la incertidumbre parece jugar un papel fundamental en la producción de la desesperanza y de la incapacidad aprendida.

En tiempos recientes y utilizando sistemas de inmovilización total en la rata, una serie de investigadores dirigidos por Roger P. Maickel, de la Universidad de Purdue, logró producir un síndrome alcohólico en las ratas. Se utilizaron programas de variación impredecible en materia y cuestión del día de inmovilización (Nash *et al.*, 1985). Estos investigadores midieron los niveles de ACTH en la sangre de todos los animales, tanto los animales estresados como los controles que no recibían estrés de horario variable e impredecible. Se encontró que las ratas que recibían estrés por horario impredecible de inmovilización, producían enormes cantidades de ACTH. Dicho ACTH, a su vez, se encontró que contenía segmentos en su cadena de polipéptidos que eran adictivos y a los cuales la rata se habituaba. Cuando se suspendía el estresamiento, el animal no tenía medios para producir más ACTH y denotaba principios de abstinencia, mas si se le ofrecía alcohol por escogencia libre en una jaula, lo ingería, aunque la rata nunca hace esa conducta (Maickel *et al.*, 1991). Se llegó a producir una rata verdaderamente alcohólica que no podía dejar de ingerir el alcohol y dependía de la administración de este. Se encontró que la causa de esto yacía en el hecho de que el animal llegaba a producir ACTH a través de la ingestión del alcohol, para sustituir así el producido por el estrés irregular y de horario impredecible que había sido administrado anteriormente (Nash *et al.*, 1988). Similarmente, se llegó a descubrir que ciertos segmentos de la cadena de ácidos amínicos del ACTH eran sedantes y producían un estado de enorme bienestar en el animal y, consecuentemente, este se volvía adicto a su propio ACTH. Normalmente esto no ocurre, sino que el bienestar producido por estos segmentos del ACTH no logra alcanzar las concentraciones, así como tampoco la duración suficiente para que se produzca adicción



alguna. No obstante, con las sesiones de estresamiento impredecible sí logra producirse tal cantidad y por suficiente tiempo para generar una verdadera adicción física, que cuando se elimina el estresamiento, el animal busca restituirlo, tomando excitación de los ejes asociados al estrés (Maickel *et al.*, 1995) y consecuentemente, produce el flujo de ACTH en grandes cantidades. La razón aducida por los investigadores fue que el estrés impredecible causa alcoholismo, mediante un mecanismo de la adicción de la rata a sus propias neurosecreciones. Con esto se logró, por primera vez, establecer el concepto de autoadicción neurocerebral y las posibles patologías que pueden resultar (tales como el alcoholismo) a consecuencia de tales problemáticas. Dicho concepto es de la máxima utilidad cuando se viene eventualmente a asesorar el efecto y la relación que existe entre las adicciones, no solamente al alcohol, sino también con drogas tales como la heroína, la morfina, la cocaína y las anfetaminas. En este sentido, destacan varios estudios muy recientes que revisan la literatura más moderna (Cordón *et al.*, 2002; Sarnya, 1998).

De lo más reciente y quizás más elegante en materia de investigación sobre el estrés, la narcoadicción y la violencia social, están los estudios de Miczek en la Universidad de Tufts. Dichos trabajos, que han sido altamente destacados por la Academia de Ciencias de Nueva York, han logrado establecer, en ratones, el hecho de que peleas o violencia social entre dos o más ratones en una jaula producen grados de tolerancia en el cerebro a la morfina, muy parecidos y de hecho equivalentes a un ratón inyectado con el opiáceo durante varias semanas, o sea, los perfiles de un ratón adicto y dependiente sobre la morfina (Miczek *et al.*, 1999; Covington *et al.*, 2001; Miczek *et al.* 2001). La posibilidad de llegar a indagar sobre una relación mucho más compleja que logre ligar lo que es la violencia con la drogadicción, se desprende profundamente a partir de los estudios de Miczek. Condiciones de conductas pandilleras en el nivel callejero, resaltan dentro de un nuevo marco de comprensión donde la

violencia social, la tolerancia a la morfina (aunque jamás hubiesen utilizado dicha droga), el alcoholismo y el estrés, parecen estar ligados dentro de una sola matriz. Lo más sorprendente es que, al menos en el nivel de los ratones, la correlación entre dependencia o al menos tolerancia a la morfina (y por ende, quizás a la heroína) y grados de peleas entre animales, se establecen sin haber utilizado las drogas en ningún animal. El otro aspecto sorprendente es que Miczek encontró que los niveles de estrés y de alcoholismo de los ratones peleadores entre sí, estaban correlacionados con los niveles de tolerancia y el número de pleitos también. Un tercer aspecto destacable de dicho estudio, es que el receptor de la serotonina estaba altamente involucrado en tolerancia a la morfina y a la cocaína. Como consecuencia de los trabajos de Maickel, Nash, Krishnan y Miczek, muchos de los conceptos respecto del estrés y de las conductas distresantes consecuentes al estrés, han comenzado a cambiar profundamente. En la actualidad, se considera que el estrés y las conductas complejas de tipo patológico están profundamente ligados. Muchos trabajos de tipo más reciente, de hecho han indicado que sí se puede establecer relaciones entre el estrés y diversos tipos de narcoadicción como un modelo no solamente animal, sino también humano (Weiss *et al.*, 2001). Dado los encuentros de Quirce (1985; 1984; 1983) al respecto de la reversión del síndrome adquirido del estrés en animales utilizando pequeñas dosificaciones orales de L-tirosina, sería de gran interés repetir los trabajos de inducción de alcoholismo por estresamiento impredecible (Nash *et al.*, 1988; Maickel, 1995), pero utilizando la L-tirosina y la L-colina, anteriormente. Esto con la finalidad de investigar si el alcoholismo y/o la narcoadicción son también impedidos en los animales mediante la administración de ácidos amínicos, precursores de ciertos neurotransmisores. Lo anterior, desde luego, indicaría la necesidad de crear futuros senderos de investigación en el área de terapia antialcohólica o antinarcoadictiva en modelos animales, pero con la finalidad de establecer, eventualmente, medios terapéuticos para seres humanos.



En otros encuentros recientes y temas de gran actualidad en el área del estrés, debe también mencionarse el trabajo de Bale *et al.*, con respecto del altamente sospechado control genético del estrés (Bale *et al.*, 2004). Dichos investigadores lograron utilizar ratones deficientes en la producción y secreción de los factores de desalmacenamiento de la corticotrofina. Obviamente, dichos ratones no deberían sobrevivir varias sesiones de estresamiento, debido al hecho de que carecían del equipaje necesario para establecer una defensa biológica y organística ante el estrés. Sorpresivamente, los ratones produjeron glucocorticoides, epinefrina y todos los demás marcadores propios de la reacción del estrés, cuando fueron sometidos a estresares dados. Además, los ratones no se murieron, como era de esperar en animales deficientes en factores de desalmacenamiento de corticotrofina. Bale *et al.*, han postulado en su reciente artículo que un segundo sistema de producción del estrés biológico existe en el animal y que este es de naturaleza genética. Lo genético pues, de acuerdo con los autores, constituye un segundo sistema de respaldo, si los usuales fallan en algún punto clave y primordial. Lo anterior es extremadamente fascinante, pues debernos ahora orientar nuestro entendimiento del estrés y de sus reacciones, en la dirección de pensar que el estrés es también mantenido y desarrollado como reacción positiva del organismo por medios puramente genéticos y no solamente los que se habían postulado anteriormente. En realidad, antes de que Bale *et al.* propusieran su tesis, Miczek en otro estudio, sí había encontrado que diversos tipos de estresores, incluyendo la violencia social en ratones, lograban inducir el c-fos gene. En 1999, Weninger *et al.* (2004) se habían adelantado al trabajo de Bale *et al.* (2004) al establecer que, comportamientos inducidos por el estrés, requerían del receptor del factor de desalmacenamiento de la corticotrofina, mas no de la corticotrofina misma. Esto parecía indicar que los sistemas de receptor único del control del estrés no eran tan reales como se había creído. La investigación, como la que indica Bale *et al.*, es en realidad un exquisito

y elegante resumen de casi toda la investigación existente al respecto sobre los diversos controles cerebrales del estrés. Publicada en los Annual Reviews of Pharmacology, constituye un análisis exhaustivo de todos los controles de la secreción de los factores de desalmacenamiento de la corticotrofina, así como de los demás sistemas de estimulación, inhibición y control de la reacción del estrés. Uno de los modelos de gran interés presentado por Bale *et al.* consiste en la diferenciación de los dos tipos de receptores de dichos factores de desalmacenamiento. Se postula un receptor tipo 1 y un receptor tipo 2. El tipo 1 se presenta en el trabajo como responsable de la producción de secreciones del ACTH y con ello, de procesos depresivos inducidos por el estrés, además de estimulación del sistema nervioso simpático, ansiogénesis (o sea, la producción de la ansiedad) y activación organísmica. El segundo tipo, o sea elreceptor 2, se postula en este modelo como ansiolítico y también ansiogénico. Esto quiere decir que dicho receptor cerebral es responsable tanto de producir estados de ansiedad, como de eliminar esos estados ansiosos. El receptor 2 se considera, asimismo, como un sistema neuro-cerebral, responsable de producir estados antidepresivos, además de supresión del apetito. De hecho, el receptor 2 parece inhibir las condiciones patológicas o, al menos, modular dichas condiciones que el receptor 1 no ha logrado hacer. Se podría decir que funcionan en forma sinérgica. Bale *et al.*, similarmente, exponen la existencia de los llamados urocortines y los divide en tres tipos. Los urocortines pertenecen a la familia mamífero y son ligandos más que receptores al respecto de la corticotrofina. Se considera que disminuyen la sensibilidad al estrés y están involucrados en un número considerable de conductas del estrés. Algunas de estas conductas son las de alimentación, ansiedad, aprendizaje y memoria. En algunos casos, la urocortina tipo 1 ha sido ligada a la audición en ratones que no producen corticotrofina naturalmente (ratones de tipo "knock out").

Entre lo más reciente en cuanto a lo que se llamaría la investigación del estrés están las



ampliaciones que se han hecho en su modelo psicosocial. Dicho modelo, al que podríamos llamar la cenicienta del estrés, se ha caracterizado por una serie de investigaciones que no lograban realmente competir con los modelos más biológicos de este. Tampoco eran tomados muy en cuenta por la mayor parte de los investigadores de aplomo. Mas en los últimos diez años, esto ha comenzado a cambiar notablemente.

Entre las orientaciones más modernas se encuentra la tendencia a importar de manera prestada de otras disciplinas, los modelos y paradigmas que logren explicar mejor la complejidad en que el estrés se manifiesta en el hombre moderno y en sus sociedades.

En ese sentido, se puede establecer que al menos de los campos de la antropología, la psicología, la sociología y la economía, han llegado nuevos conceptos e ideas al respecto del estrés. Entre los más destacados podemos indicar el llamado "capitalismo social" (Kawachi *et al.*, 1997). Dicho concepto considera que el total o la suma de las características de respaldo al individuo o la persona en cada sociedad, define el grado en que dicha sociedad crea o tiene una riqueza interna o total que logra impulsar a sus ciudadanos hacia una mejor salud, tanto en el nivel psicológico, como sociobiológico y espiritual. Así pues, una sociedad que degrada a un ciudadano o grupo de ciudadanos, va perdiendo su capital social y se empobrece, en términos de su estructura de vida total. La calidad de la vida disminuye y con ello aumenta el índice de enfermedades relacionadas con el estrés. Cuando dicha sociedad no constituye un peligro para sus ciudadanos y les brinda un respaldo profundo y una solidaridad verdadera, viviente e institucionalmente efectiva, entonces este nuevo tipo de investigación psicosocial define dicha sociedad como rica en "capital social" y saludable en materia de "epidemias del estrés". Dicho concepto, o si se quiere, paradigma, ha sido prestado de la economía. Actualmente, es uno de los más utilizados en el campo del estrés, particularmente en lo que se refiere al modelo del estrés psicosocial. Otro concepto prestado de campos ajenos a la temática propia

del estrés, pero de gran valor, ha sido el llamado índice de "Robín Hood". Como el llamativo nombre indica, dicha evaluación se refiere al grado en que existe en toda sociedad los medios para ayudar al necesitado y esta ayuda, de hecho, se lleva a cabo. No se mantiene más que como un hecho que está aislado de la realidad y por ende, no constituye una mentira populista. El índice de "Robín Hood" (Kaplan *et al.*, 1996), es en realidad el welfarismo sin el populismo, y de esa manera, busca relacionar toda sociedad en su capacidad de salubridad, con el grado en que servicios gratuitos o tipo "welfare" son accesibles a sus ciudadanos. A mayor grado de welfarismo, mayor grado de disminución de problemática relacionada con el estrés y con las enfermedades derivadas del estrés. El índice "Robin Hood" es pues, una de las medidas del grado de welfarismo anti-estrés en toda sociedad. Otra manera de entender esto es que a mayor grado de welfarismo, el índice predice un nivel menor de enfermedades asociadas y derivadas del estrés. Muchos de estos nuevos modelos importados de otros campos e incorporados a la investigación del estrés, en particular a la investigación psicosocial del mismo, han influenciado profundamente el campo y, en opinión de los autores, indican mejoras muy sustanciales para el área de los modelos psicosociales. Dicha fecundación ha llevado a la formación de un nuevo campo llamado la "psicoendoneuroinmunología", que trata de la relación entre todo sistema de mejoría personal, interpersonal, societal e inclusive, cultural y las disfunciones relacionadas con el estrés. Uno de los principales exponentes de dicho campo es Ray (2004), quien, en un brillante y muy reciente artículo científico, desglosa la temática mencionada. En realidad, la psicoendoneuroinmunología examina la probabilidad de curación a través de diversos tratamientos y aún sistemas de automejoría tales como la fe religiosa y la meditación, midiendo la propensidad o riesgo cardiovascular, curación del cáncer, etc. El nuevo campo, también abreviado como PENI, busca integrar las variables derivadas del ambiente, la mente, el cuerpo, la personalidad, la herencia genética y el estilo de vida llevado



a cabo dentro de una disciplina de estudio al respecto del estrés. Dentro de este tipo de paradigma y modelo, Walton *et al.* (2004) han realizado recientemente numerosos estudios destinados a asesorar los efectos de la meditación trascendental en riesgo cardiovascular de mujeres postmenopáusicas. Se encontró, utilizando tanto mediciones de cortisol y de riesgo cardiovascular, como marcadores del estrés, que la meditación trascendental disminuía los niveles del estrés en las mujeres que lo practicaban. Un muy reciente estudio realizado por Zak *et al.* (2004) en la Universidad de Claremont de California, habla con aplomo científico al respecto de la neurobiología de la confianza. Implica las relaciones de confianza con los niveles sanguíneos de la oxitocina, que varían a consecuencia de los señalamientos informáticos de confianza entre dos o más personas. En otras palabras, señales de confianza o que producen confianza en otras personas, generan aumentos en los niveles de oxitocina en la sangre. Esto ha llevado a considerar la hormona oxitocina como un buen marcador del estrés psicoendoneuroinmunológico (a mayor oxitocina, menor estrés y viceversa). Como indica el trabajo de Ray, la misma recuperación de una enfermedad cancerosa parece estar positivamente correlacionada con condiciones internas y externas, que son benevolentes y constructivas mentalmente para el paciente. De forma en extremo interesante, está el hecho mencionado por este investigador en cuanto a que aquellas personas que tienen buenas amistades en su vida, parecen denotar significativamente menores grados de enfermedades derivadas del estrés.

De los trabajos teóricos más recientes están las propuestas de McEwen (2001) y de Hellhammer *et al.* (2004); el primero, proveniente de los laboratorios de neurociencia de la Universidad de Rockefeller, y el segundo, del Departamento de Psicobiología de la Universidad de Trier en Alemania. En ambos casos, pero especialmente tomando en cuenta el trabajo de McEwen, se ha considerado que existe un procesamiento del estrés en el cerebro que acumula el número total de

adaptaciones que un organismo hace en su vida. A este total de adaptaciones se le ha llamado alostasis o "allostasis" en el idioma inglés. También puede existir la llamada "sobrecarga alostásica" y este ocurre cuando el total de adaptaciones o habituaciones realizados por un organismo, sobrepasa los límites sostenibles de este. En otras palabras, han ocurrido más número de interacciones adaptativas con dados estresores en la vida, de lo que el organismo soporta. Por ende, comienzan, de acuerdo con dichos teóricos, las enfermedades de adaptación derivadas de la traducción del estrés al distrés. En una mejoría, algo más biológica a dicho modelo, De Kloet *et al.* (2004) de la Universidad de Leiden, han propuesto a su vez que los estímulos psicosociales difieren debido a su mayor complejidad, en términos de las vías de transmisión al cerebro, cuando se comparan con los estímulos estresores de tipo más físico. Los psicosociales, de acuerdo con De Kloet *et al.* son más gabaminérgicos en su transmisión al cerebro que los de tipo físico.

El procesamiento de la información de estresores psicosociales, sean estos reales o imaginarios y que modulan procesos emocionales y cognitivos, ocurren en la amígdala, el hipocampo y la corteza frontal. La traducción de estrés a distrés en el cerebro también difiere de los estresores psicosociales que son más complejos que los estresores sencillos o simples de tipo físico. La existencia de dos sistemas distintos de producción de enfermedades mentales a través del estrés en proceso de llegar a producir las patologías del distrés, fue también postulado por Quirce en 1990 (Quirce, 1990) y posteriormente por Quirce *et al.* en el año 2000 (Quirce *et al.*, 2000). El sistema de estos dos autores intentó definir esta diferencia en términos tanto conductuales como psicofisiológicos.

Actualmente, Quirce *et al.* han enviado un trabajo teórico en inglés para considerar su publicación en una revista internacional y se está a la espera de respuesta. También se está trabajando en otra investigación en ese idioma, pero sobre el modelo psicosocial del estrés.

Uno de los más modernos autores respecto de la teoría de la alucinación y de la esquizofrenia



ha sido Franz Vollenweider, del Hospital Psiquiátrico de Zurich. Dicho investigador ha propuesto la existencia de un sistema de filtración de la información que va hacia la neocorteza y que consiste en un "loop" o círculo formado por la corteza-el estriato-el tálamo y la corteza de nuevo. Este círculo o "loop" (en lenguaje del inglés) se abrevia también CSTC y funciona como un procesador de información emocional, sensorial y hasta muscular que permite que se lleve a cabo la adecuación de un tipo de informática menos sofisticada a una capaz de ser interpretada y cognificada, además de aceptada por la neocorteza. Para Vollenweider, casi todos los neurotransmisores conocidos están involucrados en el mantenimiento del círculo. La idea de dicho investigador es que, tanto las sustancias alucinatorias, como los procesos esquizofrénicos, abren una brecha o un "gap" en el círculo y establecen un déficit en la defensa de este sistema ante los impulsos más primitivos que vienen desde el tallo cerebral. Por ende, el consciente, a través de la neocorteza, se inunda de información no aceptable a los procesos que definen tanto la personalidad como el ego mismo (Vollenweider, 1998). Para el autor, el círculo CSTC sufre con la patología esquizofrénica y con los alucinógenos, un túnel o ventana abierta, por la cual pasa una cantidad de información no procesada adecuadamente y que se brinca el muro o portón del círculo de filtración y de procesamiento informático ya mencionado. Mucho del trabajo de Vollenweider se deriva a partir de otros autores tales como Bakshi (1994) y Cadenhead *et al.* (1993). Vollenweider, entre otros sistemas de medición, también utilizó diversos sistemas conductuales para medir tiempo de habituación, PPI (inhibición prepulso) y otros que determinaban el grado en que diferían los grupos control tanto grupos esquizofrénicos, como grupos que habían ingerido drogas alucinatorias (tanto en animales como en humanos). Geyer ha verificado en numerosas ocasiones (1998) la validez del tiempo de habituación y del PPI para establecer diferencias producidas por drogas alucinatorias y procesos esquizofrénicos en animales

y en humanos con respecto a controles normales. De todo esto se desprende la necesidad de indagar en forma más sistemática respecto de posibles relaciones entre la esquizofrenia, el estrés y las drogas alucinatorias. También, es de interés establecer eventualmente (en el caso de existir una relación positiva entre ciertos horarios de estresamiento y procesos esquizofrénicos), si la esquizofrenia está relacionada, -igual que los datos anteriores parecen indicar para el estrés-, a una enfermedad de autoadicción neurocerebral (esto se deriva de los estudios de Nash, Maickel y otros ya mencionados).

Nuevas vertientes de investigación en el área han abierto una controversia entre los proponentes de la hipótesis dopaminérgica y los defensores de la hipótesis serotoninérgica de la esquizofrenia.

Cuando se descubrieron una serie de drogas que se ligaban preferencialmente al receptor serotoninérgico y muy poco al dopaminérgico, mas impedían la sintomatología esquizofrénica, surgió la controversia entre aquellas escuelas que consideraban que toda psicosis esquizofrénica estaba ligada al mal funcionamiento del receptor dopaminérgico y aquellas que cuestionaron esa hipótesis, a favor de la más nueva de tipo serotoninérgico. Cañas, en un excelente trabajo reciente (Cañas, 2005) busca discutir dicha temática desde un punto de vista psicofarmacológico y clínico. El investigador clasifica los nuevos antipsicóticos que se ligan principalmente al receptor serotoninérgico, como drogas atípicas y las que ligan al dopaminérgico, como drogas antipsicóticas típicas. Algunas de las drogas que se ligan al receptor serotoninérgico son la clozapina, el risperidone, la olanzapina y el quetiapina. Meltzer buscó una clasificación pragmática de la diferencia entre ambos tipos de drogas al presentar (Meltzer, 1991) una regla de diferenciación de tipos de drogas. Dicha regla establece que si la razón de síntomas dopaminérgicos sobre síntomas serotoninérgicos excede 1, entonces se le clasifica como típico, mas si dicha razón es menos de 1, se le clasifica como atípico. Mucha de la discusión al respecto de la hipótesis serotoninérgica versus la hipótesis





dopaminérgica es de gran interés para los autores y el mundo científico, pues los trabajos de 1984, publicados por Quirce *et al.* (1984) indicaron que los horarios de estresamiento irregular producían elevaciones, tanto en la dopamina cerebral como en la serotonina, en ratas blancas. También y como nota final, algo fascinante: la administración de L-tirosina a todos los grupos (control y estresados), disminuía los niveles elevados de serotonina, mas no los de dopamina. Esto, desde luego, también indicaba que el estrés estaba ligado al funcionamiento del sistema serotoninérgico.

Un trabajo posterior, en 1985, indicó que la L-tirosina disminuía los niveles de cortisol, ácidos grasos y glucosa en la sangre del animal, que son marcadores del estrés (Quirce *et al.*, 1985). Lo anterior parece indicar, claramente, que el estrés está ligado al sistema serotoninérgico y no al dopaminérgico. De encontrarse en una futura investigación una relación entre el estrés y la esquizofrenia, se podría postular, tentativamente, que la esquizofrenia derivada del estrés respondería más a antipsicóticos atípicos. Habría que preguntarse si en verdad existen esquizofrenias derivadas del estrés, y otras no derivadas del estrés. Por ende, y para terminar este artículo, la pregunta existe, sobre si en realidad la diferenciación entre la hipótesis dopaminérgica y la serotoninérgica de la esquizofrenia es, sencillamente, la medición de la diferenciación entre la esquizofrenia derivada del estrés y la no derivada del estrés. Si bien la hipótesis adelantada anteriormente es, en gran parte, psicofarmacológica y neurobioquímica, debemos también tener en cuenta que un antipsicótico atípico funciona en toda población esquizofrénica en igual modo que los antipsicóticos típicos. Un futuro proyecto de investigación podría establecer esquizofrenia en ratas e investigar si los antipsicóticos atípicos eliminan mejor la sintomatología y los correlatos conductuales, que los típicos, o viceversa. Esto permitiría una distinción entre ambas etiologías, si en verdad ello existe, lo cual nos daría una mejor idea de la diferencia entre ambos tipos de antipsicóticos. Otra manera de comprender esto es postulando que las esquizofrenias

serotoninérgicas son resultado del estrés y particularmente, de los horarios de estresamiento impredecible.

Un muy reciente trabajo de Ursin *et al.* que debe destacarse, es la teoría sobre el estrés que dicho investigador propone (Ursin *et al.*, 2004). Ese trabajo intenta presentar una síntesis de varias escuelas de interpretación sobre el estrés, dentro de un marco cognitivo conductal. Se destaca en esta presentación la integración de las teorías de Mowrer con las de Seligman. El trabajo de Ursin destaca, en forma indirecta, la importancia de la incertidumbre en la producción del estrés. De igual manera, indica el grado en que la pérdida de control sobre la estimulación nociva externa, juega un papel fundamental en la consolidación de un síndrome de estrés relativamente permanente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Antelman, S. M. & A. R. Caggula. (1980). Stress induced behaviour: chemotherapy without drugs. En: *Psychology of Consciousness*. Ed. por J. Davidson y R. Davidson. New York: Plenum Press. 65-104. 1980.
- Bakshi, V. P. *et al.* (1994). Clozapine antagonizes phencyclidine induced deficits in sensorimotor gating of the startle response. En: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 271:787-794.
- Bale, T. L. & W. Vale. (2004). CRF & CRF receptors: role on stress responsivity & other behaviours. En: *Ann .Rev. Pharmacol. Toxicol.* 44,525-528.
- Bernstein, J. C. (1995). *Drug therapy inpsychiatry*. St. Louis, USA: Editorial Mosby.
- Breir, A. & S. M. Paul. (1990). The GABA-ABenzodiazepine receptor: implications for a molecular basis of anxiety. En: *J. of Psychiatric Research* 24, 91-104. Suppl.2.
- Cadenhead, K. S., M. A. Geyer *et al.* (1993). Impaired startle prepulse inhibition &



- habituation in schizotypal patients. *En: Am.J.Psychiat.* 150,1862-1867.
- Cañas, F. (2005). Mechanisms of atypical antipsychotics. *En: CNS Spectrum. The International Journal of Neuropsychiatric Medicine.* Academic Supplements 10. Suppl. 10,5-11.
- Covington, H. E. & K. A. Miczek. (2001). Repeated social-defeat stress, cocaine or morphine. Effects on behavioral sensitizations & intravenous cocaine self-administration "binges". *En: Psychopharmacol. (Berl)* 158,388-398.
- De Kloet, R. & R. DeRijk. (2004). Signaling pathways in the brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease: genetic and kinetic factors affecting MR-GR balance. *En: Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1032,14-34.
- Cordón, H. W., M. D. Majewska & P.V. Thadani. (2002). *En: Stress and drug abuse (Special Issue). Psychoneuroendocrinology.* 27,302.
- Geyer, M. A. Why study hallucinogenic drugs in animals? (1998) *En: The Heffter Review of Psychedelic Research* 1,33-39.
- Hellhammer, J. *et al.* (2004). Allostatic load, perceived stress and health: a prospective study in two age groups. *En: Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1032,8-13.
- Kaplan, G.A., E. R. Pamuk *et al.* (1996). Inequality in income and mortality in the United States: analysis of mortality and potential pathways. *En: Br. Med. J.* 312, 999-1003.
- Kawachi, I., B. P. Kennedy, K. Lochner, & B. Prothrow-Stith. (1997). Social capital, income inequality & mortality. *En: Am.J.Pub.Health.* 87,1491-1498.
- Maickel, R. P. & J.E Sprague. (1995). Role of ACTH fragments in alcohol consumption. *En: Stress, Gender & Alcohol Seeking Behavior. NIAA Research Monograph* N.º 29,167-180.
- Maickel, R. R, S. Krishnan. & F. R. Brush. (1991). Effects of stress & ACTH 410 on alcohol consumption in Syracuse high avoidance (SLA/BRU) rats. *En: American College of Neuropsychopharmacology annual meetings. San Juan, P. R Dec. 9-13.*
- Maswood, S. *et al.* (1998). Exposure to inescapable but not escapable shock increases extracellular levels of 5HT in the dorsal raphe nucleus in the rat. *En: Brain Res.* 783,371-37.
- McEwen, B. (2001). *Molecules to mind.* *En: Ann. N. Y. Acad.Sci.* 935,422-49.
- Meltzer, H.Y. (1991). The mechanism of novel antipsychotic drugs. *En: Schizophrenia Bulletin.* 2, 263-287.
- Miczek, K. A., S. Maxson, E.W. Fish & S. Facciodomo. (2001). Aggressive behavioral phenotypes in mice *En: Behav. Brain Res.* 27,167-181.
- Miczek, K. A., E. Nikulina, R.M. Kream, Cárter & Espejo, E.F. (1999). Behavioral sensitization to cocaine after a brief defeat stress: c-fos expression in PAG. *En: Psychoneuroendocrinol (Berlín)* 24: 225-234.
- Murison, R. & J. B. Overmeier. (1993). Parallelism among stress effects on ulcer, immunosuppression & analgesia: communality of mechanisms? *En: /. Physiol. (Paris)* 87,253-260.
- Nash, J. F. Jr. & R. P. Maickel, (1988). The role of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in poststress induced ethanol consumption in rats *En: Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 12,653-671.
- Nash, J. F. Jr. & R. P. Maickel. (1985). Stress-induced consumption of ethanol by rats. *En: Life Sci.* 37, 757-765.



- Overmeier, J. B. & V. M. Lolordo. (1998). Learned Helplessness. En: *O'Donahue, W. (Ed.) Learning and Behavior Therapy*. Ailyn & Bacon, Boston. 352-373.
- Overmeier, J. B. & M. E. P. Seligman. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. En: *J. Comp. Physiol Psychol.* 63,28-33.
- Quirce, C. M., G. Vargas & R. P. Maickel. (2000). *Stress* y sus componentes neurológicos y comportamentales. Parte I. En: *Revista Costarricense de Psicología*. Colegio de Psicólogos de Costa Rica. 321,9-22.
- Quirce, C. M. (1990). El estrés y sus implicaciones neuro-psiquiátricas en la salud psicosomática y metabólica: una propuesta metodológica. En: *Neuroeje: Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas*. 8,3-21.
- Quirce, C. M., G. Vargas, F. Coto & R. P. Maickel. (1985). Alterations in stress-induced responses in- the rat produced by amino acids. En: *Stress Medicine*. 1, 225-229.
- Quirce, C.M. & M. Odio. (1984). L-tyrosine effects on brain amine levéis in rats exposed to repetitive restraint stress. En: *Acta Pharmacologica Símica* 5,226-228.
- Quirce, C. M., G. Vargas & R. P. Maickel. (1983). *Effects of repetitive dosage with choline, glutamic acia, L-tryptophan & L-tyrosine on plasma stress markers in the rat*. Fed. Proc. 42, 1317.
- Quirce, C. M., M. Odio, & R. P. Maickel. (1980). Stress modulated alteration in brain biogenic amines in the rat: effects of 1-tryptophan. En: *Commun. In Psychopharmacol.* 4,371-377.
- Ray, O. (2004). The revolutionary health science of pschoendoneuroimmunology: a new paradigm for understanding health and treating illness. En: *Ann. N. Y. Acad.Sci.* 1032, 35-51.
- Sarnya, Z. (1998). Neurobiology of stress and cocaine addiction: studies on corticotrophin-releasing factor in rats, monkeys and humans. En: *Stress of Ufe: from molecules to man*. Ed. P. Csermely. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 851,371-387.
- Seligman, M. E. P. (1975). *Helplessness: on depression, development & death*. Freeman Publ., San Francisco.
- Seligman, M. E. P. & B. Meyers. (1970). Chronic fear and ulcers as a function of unpredictability of safety. En: *J. Comp. & Physiol. Psychology*. 73,202-206.
- Ursin, H. & H. R. Ericksen. (2004). The cognitive activation theory of stress. En: *Psychoneuroendocrinology*, 29,597-592.
- Vollenweider, F. K. (1998). Recent advances and concepts in the search for biológica! correlations of hallucinogen-induced altered states of consciousness. En: *The Heffter Review of Psychedelic Research*. 1, 33-39.
- Walton, K.G., J.Z. Fields, *et al.* (2004). Lowering cortisol & CVD risk in postmenopausal women. A pilot study using the trascendental meditation program. En: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1032, 211-215.
- Weiss, F. *et al.* (2001). Compulsive drug seeking behavior & relapse: neuroadaptation & conditioning factors. En: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 937, 1-27.
- Weninger, S. *et al.* Stress-induced behaviors require the corticotrophin releasing hormone (CRF). En: *Proc. Nati. Acad. USA*. 96,8283-8288.
- Zak, P., H. Kurzban, & W. T. Matzner. (2004). The neurobiology of trust. En: *Ann: N. Y Acad. Sd.*1032, 224-227.