

SUSTANCIAS ENDÓGENAS IMPLICADAS EN LA MODULACIÓN DE LA ANSIEDAD

A. MORALES
Universidad de Granada

Resumen

El presente trabajo revisa los estudios más relevantes realizados en el campo de la neurobiología de la ansiedad, centrándose en el análisis de las principales sustancias de naturaleza endógena, recientemente aisladas a partir del tejido cerebral, y que parecen modular y canalizar la conducta de ansiedad. En este sentido, se ha observado que la molécula denominada «Inhibidor de la fijación del Diacepam» (DBI) induce, mediante una acción selectiva sobre el receptor central de las benzodiazepinas, un potente efecto ansiógeno; asimismo, esta molécula ha sido localizada en aquellas regiones cerebrales tradicionalmente relacionadas con la conducta emocional. Se revisa, por otra parte, el reciente descubrimiento de benzodiazepinas en el tejido cerebral de diversas especies, incluyendo el hombre, así como las sustancias endógenas (metabolitos de hormonas esteroideas) de acción similar a los barbitúricos. Finalmente, estos estudios son comentados en el contexto general de las bases biológicas de la ansiedad.

Abstract

The most relevant studies on the neurobiological basis of anxiety are reviewed in this paper, focusing on the main endogenous substances (of a central localization) modulating this behavior. In this regard, recent investigations have shown that the so-called peptide «Diazepam-Binding Inhibitor» (DBI) induces, through a highly selective action on the benzodiazepine receptor, a robust ansiogenic effect; moreover, this neuropeptide has been isolated in those brain areas usually related to emotional behavior. On the other hand, the recent findings of benzodiazepine-like molecules (diazepam and N-desmethyldiazepam) in the brain of several species, including man, and the existence of endogenous barbiturate-like substances (some steroid metabolites), are also reviewed. The results are discussed in the light of the biological basis of anxiety.

Introducción

La sociedad actual, tanto occidental como oriental, se encuentra afectada por numerosos problemas derivados, en buena medida, de su creciente industrialización, desarrollo y complejidad. Estos problemas no sólo atañen al continuo deterioro producido en el medio ambiente, sino también a las denominadas «enfermedades psicosomáticas». En efecto, insomnio, estrés o ansiedad suelen ser queja común de las personas que acuden a las consultas de los profesionales de la salud mental.

En relación a la ansiedad, objeto de estudio del presente trabajo, no existe una definición de la misma comúnmente aceptada por todos los autores, si bien para la mayoría de ellos la ansiedad es entendi-

da como un constructo hipotético que define un estado interno del sujeto, capaz de activar y modular su conducta, y de elevado valor adaptativo. Este estado interno puede, no obstante, devenir en patológico, lo que supone una grave interferencia para el normal desenvolvimiento de la persona afectada, que ve de esta forma su calidad de vida sensiblemente disminuida (Ayuso, 1988). Así, en algunos cuadros de ansiedad como las denominadas «alteraciones de pánico», las personas pueden incluso experimentar un miedo intenso a espacios abiertos, como calles y plazas (agorafobia), siendo el deterioro conductual, pues, manifiesto (Bernstein, 1984).

Por otra parte, la ansiedad patológica (que incluye un elevado número de síntomas, desde ligeras palpitaciones hasta un continuo sudor frío, aprehensión y

pérdida de sueño, por citar sólo algunos ejemplos) afecta, en mayor o menor grado, a un elevado número de personas. En efecto, se calcula que alrededor del 8 por 100 de la población adulta manifiesta alguno de los síntomas que caracterizan a la ansiedad, bien como alteración psicopatológica primaria, bien en asociación a otros trastornos de conducta (estados depresivos, por ejemplo). Más aún, en un estudio epidemiológico realizado en un centro de atención primaria, el 15 por 100 de los sujetos exhibían síntomas de ansiedad, de acuerdo con los criterios clasificatorios propuestos por DSM-III (Ayuso, 1988). Consecuencia directa de esta elevada incidencia es que la prescripción de sustancias ansiolíticas, como por ejemplo las benzodiazepinas, se haya incrementado sensiblemente en los últimos años (véase Gené Badía, 1987, para datos referidos a España).

Las razones expuestas más arriba han propiciado la realización de un gran número de investigaciones sobre la ansiedad, desde distintas vertientes (psicológica, psicopatológica, neurobiológica) (Kidman, 1989). En el trabajo que a continuación se desarrolla se revisarán los principales estudios realizados en el contexto de las bases biológicas de la ansiedad, tomando como referencia la participación del sistema GABA, hasta ahora el más directamente implicado en esta conducta (véase, no obstante, Chopin y Briley, 1987, y Traber y Glaser, 1987, para un análisis de la relación entre serotonina y ansiedad), y de forma más específica las sustancias endógenas y/o exógenas recientemente descubiertas y que pueden modular el citado sistema.

Modelos animales de ansiedad

El enorme valor que posee la existencia de modelos animales de comportamiento humano, normal y patológico, es algo reconocido por todo investigador. Así, los avances en esta o aquella área de conocimiento dependen, en gran medida, de la disponibilidad de un modelo que permita comprender, por un lado, los mecanismos subyacentes del proceso en estudio, y, por otro, los principios básicos que han de guiar la intervención terapéutica (en su caso) (Miller, 1985). En el ámbito neuropsicofarmacológico, el diseño de un modelo puede perseguir objetivos distintos, aunque estrechamente relacionados entre sí: 1) simular uno o más síntomas de una determinada alteración; 2) evaluación de una teoría de carácter etiológico; 3) comprender los mecanismos neurobiológicos subyacentes de la alteración en estudio, y 4) posibilitar la evaluación preclínica de psicofármacos (Henn y McKinney, 1987).

El diseño y elaboración de estos modelos animales de comportamiento humano es un proceso lento y laborioso. En el caso de la ansiedad, los modelos desarrollados han sido muy numerosos y, en general, su capacidad predictiva es aceptable (Treit, 1985). Los dos más comúnmente empleados se describen a continuación.

Modelo de Geller-Vogel

Básicamente consiste en someter a ratas privadas de comida (Geller) o agua (Vogel) a una situación operante donde la ingesta de agua/comida se asocia de forma contingente con un choque eléctrico (estímulo aversivo), generándose, pues, una situación conflictiva de aproximación/evitación. Las sustancias ansiolíticas, como las benzodiazepinas, reducen la conducta conflictiva, incrementando el número de respuestas en presencia del estímulo aversivo. Por el contrario, las sustancias ansiógenas, como las beta-carbolinas, incrementan la conducta conflictiva, lo que se traduce en una reducción del número de respuestas en presencia del estímulo aversivo. El valor predictivo del modelo es bastante bueno, en situación tanto proconflictiva como anti-conflictiva. En este sentido, se ha observado que las sustancias pertenecientes a la familia de las beta-carbolinas (como el FG 7142, por ejemplo) decrementan la conducta consumatoria de toma de agua en ratas privadas de la misma al ser pareada la respuesta con un choque de 0,35 mA, que *per se* no produce deterioro alguno en la citada respuesta (Corda y cols., 1983). Esta sustancia, FG 7142, y de acuerdo a los datos obtenidos, tendría efectos ansiógenos, lo que pudo corroborarse en un polémico estudio realizado en sujetos humanos voluntarios a los que se les administró esta sustancia; de hecho, algunos de ellos estuvieron al borde de sufrir un ataque de pánico, lo que se evitó mediante la administración i.v. de lormetacepam (Dorow y cols., 1983).

El modelo de Geller/Vogel adolece, no obstante, de ciertos problemas que pueden interferir con la correcta interpretación de los resultados obtenidos. Quizá el más destacable sea que las benzodiazepinas, como prototipo de sustancias ansiolíticas, poseen un conocido efecto sobre la conducta ingestiva (incrementando el consumo de alimento) (Wise y Dawson, 1974), lo que, de alguna forma, podría explicar el incremento observado en el número de respuestas castigadas (Chopin y Briley, 1987). A pesar de ello, e introduciendo las pertinentes situaciones de control, el modelo Geller/Vogel continúa siendo uno de los más empleados por los investigadores.

Modelo de los dos compartimientos

En un intento de evitar los problemas anteriormente descritos, se ha desarrollado un modelo de amplio uso que se fundamenta en la tendencia natural que exhiben los roedores a evitar espacios iluminados. En este sentido, se coloca al animal en una caja dividida en dos compartimientos, uno iluminado y el otro en penumbra. De forma automatizada, se registra el tiempo de permanencia en cada uno de los compartimientos, así como el número de veces que el animal pasa de uno a otro. Experimentalmente se ha comprobado que las sustancias ansiolíticas incrementan el número de transiciones efectuadas entre ambos lados de la caja, además del tiempo de permanencia en la zona iluminada (Crawley y Good-

win, 1980), correlacionando este efecto con la potencia clínica ansiolítica de fármacos como las benzodiazepinas (Crawley, 1981).

Sustancias endógenas relacionadas con el sistema GABA e implicadas en la modulación de la ansiedad

Como es bien sabido, el descubrimiento de receptores cerebrales específicos a la morfina y sustancias derivadas condujo, con un breve lapso de tiempo, al aislamiento y caracterización de las primeras encefalinas y endorfinas, comenzando de esa forma un período donde los estudios sobre los neuropéptidos han ocupado un papel central en el campo de la Neuroquímica (Iversen, 1983; Bradford, 1988). En relación al tema que nos ocupa, esto es, la neurobiología de la ansiedad, es bien conocido desde la década de los sesenta el potente efecto ansiolítico de sustancias, como las benzodiazepinas, que rápidamente desplazaron a otros fármacos de empleo clínico similar (p. ej., los barbitúricos). No obstante, poco se conocía entonces sobre su mecanismo de acción, si bien pronto se estableció una inequívoca relación entre las benzodiazepinas y el neurotransmisor GABA (Guidotti, 1982). No será hasta 1977 cuando se descubra en el tejido cerebral un lugar altamente específico de fijación para las benzodiazepinas, en íntima asociación con el receptor GABA, pero formando una entidad distinta de éste (Squires y Braestrup, 1977). A partir de este momento, la analogía con los receptores opiáceos se hizo evidente, y comenzó la búsqueda de la hipotética sustancia(s) endógena que, de forma natural, actuase sobre el receptor de las benzodiazepinas, y que quizá explicase el efecto ansiolítico de dichas sustancias. A continuación, se revisarán los principales estudios realizados en este sentido.

Beta-Carbolinas y Péptido Inhibidor de la Fijación del Diacepam

Poco tiempo después del descubrimiento del receptor de las benzodiazepinas, se constató la existencia de sustancias presentes en el tejido cerebral que se unían al citado receptor, si bien con un grado de afinidad bajo, lo que prácticamente excluía la posibilidad de una unión específica; tal era el caso de la inosina e hipoxantina (Skolnick y cols., 1978) y la nicotinamida (Mohler y cols., 1979), respectivamente. Con posterioridad, el grupo danés dirigido por C. Braestrup aisló, a partir de la orina, la primera de las sustancias pertenecientes a las denominadas beta-carbolinas (N-etil- β -carbolina-3-carboxilato), que mostraba un elevado grado de afinidad por los receptores benzodiazepínicos; no obstante la citada beta-carbolina no pudo aislarse a partir del tejido cerebral y, de hecho, su presencia en la orina parecía obedecer a un artefacto experimental intro-

ducido durante el proceso bioquímico de extracción (Braestrup y Nielsen, 1983). Las beta-carbolinas han sido, sin embargo, ampliamente utilizadas en experimentación, como ya se describió en el apartado anterior, mostrando un potente efecto ansiógeno. Más aún, plantearon la posibilidad de que un mismo receptor, en este caso el de las benzodiazepinas, mediase efectos tanto ansiolíticos (actuación del diacepam) como ansiógenos (actuación de las beta-carbolinas), lo que, sin duda, suponía un nuevo factor de complejidad en el funcionamiento del sistema GABA-receptor. Recientemente, y como conclusión, se ha propuesto que el núcleo químico de las beta-carbolinas sí pueda ser sintetizado en el tejido cerebral y que, de hecho, algunas de estas sustancias sean auténticos ligandos endógenos del receptor de las benzodiazepinas (véase Izquierdo, 1989, para revisión).

Por otra parte, un importante grupo de investigadores dirigido por E. Costa y A. Guidotti, a la sazón en el Instituto Nacional de Salud Mental, Washington, D.C., viene realizando en los últimos años una serie de estudios de gran relevancia en el presente contexto. Ya en 1981, estos autores comunicaron la existencia de una sustancia endógena de naturaleza peptídica que modulaba la fijación de GABA y benzodiazepinas a sus respectivos receptores cerebrales (Massotti y cols., 1981). No obstante, no será sino hasta 1983 cuando este grupo de investigación comuniquen el aislamiento (a partir del tejido cerebral) y caracterización bioquímica y comportamental de una sustancia peptídica, en íntima asociación con el sistema GABA-érgico, de elevado grado de afinidad por el receptor de las benzodiazepinas, y que, de forma selectiva, desplaza al diacepam de su lugar de unión. Denominan a esta sustancia «Inhibidor de la Fijación del Diacepam» (DBI-Diazepam Binding Inhibitor) (Guidotti y cols., 1983). Los principales resultados obtenidos en este estudio pueden resumirse en los siguientes puntos:

- El DBI, aislado a partir del tejido cerebral de la rata, es una molécula peptídica formada por 105 aminoácidos, donde destacan especialmente los restos de lisina.
- Su peso molecular oscila alrededor de los 11.000 daltons.
- Desde un punto de vista farmacológico, el DBI actúa como un antagonista competitivo de la fijación del diacepam, desplazando a éste de su receptor de forma altamente específica.
- Comportamentalmente, la administración i.c.v. de DBI en ratas sometidas a la tarea de Vogel invierte los efectos anticonflictivos del diacepam administrado periféricamente; por el contrario, en situación proconflictiva (intensidad del choque = 0,35 mA) reduce significativamente el número de respuestas castigadas, de forma análoga a lo observado con las beta-carbolinas.

Es ésta, sin duda, la primera comunicación del descubrimiento de una sustancia de naturaleza endógena al cerebro, de gran afinidad por el receptor benzodiazepínico, y con un efecto conductual carac-

terizado como ansiógeno. Con posterioridad, estos mismos autores han descrito las principales zonas cerebrales donde se localiza el DBI, destacando aquellas regiones tradicionalmente relacionadas con el control de la conducta emocional, como, por ejemplo, el hipotálamo (Alho y cols., 1985). Asimismo, han podido observar que el DBI quizá actúe a modo de «propéptido», de forma que a partir de él se originen, por escisión enzimática, otras moléculas que sean las que realmente interactúen con el receptor benzodiazepínico, tal es el caso del fragmento denominado Octadecaneuropéptido (ODN), formado por 18 aminoácidos, de gran afinidad por el citado receptor ($K_i = 1,5 \mu\text{M}$ v.s. $K_i\text{DBI} = 5,2 \mu\text{M}$) y con potentes efectos ansiógenos (Ferrero y cols., 1986). Más recientemente, estos autores han demostrado la existencia del DBI en el tejido cerebral humano y clonado el gen responsable de su síntesis (Gray y cols., 1986). Finalmente, han planteado la posibilidad, teórica hasta el momento presente, de que el DBI, o quizá alguno de sus fragmentos activos, actúe a modo de cotransmisión en las sinapsis gabaérgicas, modulando los efectos fisiológicos mediados por el complejo GABA-receptor (Costa y Guidotti, 1987; Barbaccia y cols., 1988). Otros autores, asimismo relacionados con el grupo de Costa y Guidotti, han demostrado recientemente que la exposición de animales experimentales a un ruido estresante induce un incremento significativo y concomitante de DBI a nivel hipocampal y adrenal, no detectándose cambio alguno en otras estructuras como corteza cerebral, estriado, hipotálamo y cerebelo (Ferrarese y cols., 1991). Este y otros trabajos afines abren la interesante posibilidad de una modulación del DBI y sustancias relacionadas por parte de estímulos ambientales estrechamente relacionados con el estrés y la ansiedad.

Benzodiazepinas endógenas

El capítulo de las sustancias implicadas en la modulación del receptor de las benzodiazepinas no ha quedado cerrado, ni mucho menos, con los estudios referidos más arriba sobre el DBI. En efecto, en 1986, y merced a la introducción de modernas técnicas de análisis bioquímico, un grupo de investigadores dirigido por Ángel de Blas (Departamento de Neurobiología y Conducta, Universidad del Estado de New York, Stony Brook) comunican la detección de N-desmetildiazepam, uno de los principales metabolitos activos de las benzodiazepinas, en el tejido cerebral de diversas especies animales, incluyendo el hombre (De Blas y Sangameswaran, 1986; Sangameswaran y cols., 1986). Con posterioridad, estos mismos autores consiguen, asimismo, detectar la presencia de diazepam (De Blas y cols., 1987). Las principales conclusiones obtenidas en esta serie de experimentos son las siguientes:

- Moléculas como diazepam y N-desmetildiazepam se localizan en diversas partes del tejido cerebral, incluyendo cerebelo, corteza cerebral, hipocampo y giro dentado.

- El origen de estas moléculas no parece ser industrial, ya que se detectan en tejido cerebral humano procedente de autopsias realizadas en 1940, fecha muy anterior al descubrimiento y comercialización de las benzodiazepinas.

- Se hipotetiza, no obstante, una procedencia exógena (quizá vegetal) de las citadas sustancias, dada la dificultad inherente al organismo de los mamíferos de biosintetizar un compuesto heterocíclico que incluya átomos de cloro, como es el caso de las benzodiazepinas.

Estos estudios tuvieron una resonancia inmediata en la comunidad científica, de la que pronto se hizo eco la prestigiosa publicación *Trends in Neurosciences* (Stephenson, 1987). Esta misma publicación ha canalizado, asimismo, una reciente controversia acerca de la validez de la metodología bioquímica empleada y sobre la que se asientan los resultados descritos, resuelta a favor del grupo de De Blas y colaboradores, ya que la detección de diazepam y N-desmetildiazepam ha sido replicada por otros laboratorios en nada relacionados entre sí (Camsonne, 1988; De Blas, 1988; Unsel y cols., 1988). Finalmente, y de acuerdo a lo hipotetizado por De Blas y colaboradores, las citadas benzodiazepinas han sido efectivamente localizadas en el medio vegetal, incluyendo patatas, arroz integral, lentejas, etc., de modo que su presencia en el tejido cerebral podría relacionarse con la ingesta de determinados alimentos de amplio consumo (Unsel y cols., 1989). Si bien la repercusión funcional de los descubrimientos citados en este apartado es, por el momento, totalmente desconocida (véase Klotz, 1991, para revisión), algunos estudios sugieren que la elevada actividad benzodiazepínica detectada en diversos fluidos corporales (incluyendo el líquido cefalorraquídeo) de pacientes afectados de encefalopatía hepática, podría estar relacionada con dichas «benzodiazepinas naturales», aunque de modo aún por determinar (Mullen y cols., 1990; Basile, 1991). Otras investigaciones señalan, incluso, una posible conexión entre estas sustancias y aquellos procesos de modulación mnemónica donde GABA ha demostrado su inequívoca participación (principalmente aprendizaje y retención de tareas que conllevan un componente de ansiedad) (Izquierdo y Medina, 1991).

Endomoduladores del ionóforo Cl^-

El capítulo dedicado al estudio de las sustancias que modulan el complejo GABA-receptor puede cerrarse, al menos por el momento, con el análisis de aquellas que, de forma selectiva, interactúan con el ionóforo Cl^- . En efecto, la acción de GABA sobre el receptor tipo A (de localización postsináptica) se traduce en un incremento en la conductancia del canal específico al ión cloro, íntimamente relacionado a la molécula receptora. En la gran mayoría de las células nerviosas este hecho conlleva un flujo neto de cargas negativas hacia el interior, lo que induce un estado característico de hiperpolarización (Bradford, 1988; Fonnum, 1987).

Determinados psicofármacos de conocido efecto proconvulsivo (la picrotoxina, por ejemplo) actúan a través de este canal, produciendo un bloqueo en el flujo de iones cloro, de forma que GABA no puede ejercer su acción hiperpolarizante: en algunos sistemas neurales, esto se traduce en la aparición de estados convulsivos (Lloyd y Morselli, 1987). Asimismo, se sabe hoy día que sustancias ansiolíticas y miorrelajantes, como los barbitúricos, actúan también a este nivel, produciendo, no obstante, un incremento en la conductancia del referido canal, que parece permanecer abierto durante un tiempo superior (el efecto de GABA se ve, por consiguiente, sensiblemente potenciado) (Braestrup y Nielsen, 1983; Lloyd y Morselli, 1987).

Por otra parte, la posible existencia de sustancias endógenas de acción hipnótica/anestésica similar a la inducida por los barbitúricos es conocida desde hace algún tiempo; estas sustancias se adscriben a la familia de los esteroides (progesterona y desoxicorticosterona, respectivamente) (Atkinson y cols., 1965). Sólo de forma reciente se ha comenzado a dilucidar su posible mecanismo de acción, que parece implicar al ionóforo Cl^- asociado al sistema GABA-A. En efecto, en una serie de estudios dirigidos por S. M. Paul (Instituto Nacional de Salud Mental, Bethesda) se comprobó que determinados metabolitos de hormonas esteroides (3 α -hidroxi-5 α -dihidroprogesterona y 3 α -, 5 α -tetrahidrodesoxicorticosterona) eran potentes moduladores del complejo GABA-receptor, de forma muy similar a la ejercida por los barbitúricos (Majewska y cols., 1986). Los principales resultados obtenidos en esta serie experimental son los siguientes:

- Los citados metabolitos esteroides desplazan de forma selectiva la fijación de t-butilbifosforonato (potente sustancia proconvulsiva) a su receptor, en la región del ionóforo Cl^- .
- Incrementan la unión específica de las benzodiazepinas a su receptor, de forma análoga a lo observado con los barbitúricos.
- Incrementan el flujo de iones Cl^- hacia el interior de las células.
- Ejercen un claro efecto potenciador de la acción inhibitoria de GABA en tejido espinal e hipocámpico.

Estos estudios neuroquímicos se han visto apoyados por otros de carácter psicofarmacológico realizados por este mismo equipo de investigación. En efecto, el metabolito esteroide 3 α ,5 α -tetrahidrodesoxicorticosterona ejerce un claro efecto ansiolítico en dos modelos animales, el de los dos compartimentos (incrementa el número de interacciones entre la zona oscura y la iluminada) y el de Vogel (incrementa el número de respuestas castigadas) (Crawley y cols., 1986).

Los referidos metabolitos, por otra parte, se asocian a hormonas íntimamente relacionadas con los procesos de estrés y ansiedad. De esta forma, y para el grupo de S. Paul, determinados estímulos ambientales relevantes a estos procesos modularían

el complejo GABA-receptor, principalmente en la región del canal del cloro, estableciendo así un posible sustrato neurobiológico de canalización de la interacción ambiente-sistema nervioso (Havoundjian y cols., 1986; Trullás y cols., 1987; Majewska, 1987; Purdy y cols., 1991).

Conclusión

Los estudios comentados en la presente revisión suponen, al menos desde nuestro punto de vista, un muy importante avance en la comprensión de las principales sustancias que, de origen fundamentalmente endógeno, modulan el complejo supramolecular GABA-receptor. Más aún, su interacción con el mismo induce una serie de complejas modificaciones bioquímicas y neurofisiológicas que tienen una clara repercusión comportamental: modificar las denominadas «respuestas de ansiedad» de un organismo, bien incrementándolas, bien atenuándolas.

Estas investigaciones, por otra parte, no pretenden enfocar el estudio de la ansiedad desde una óptica reduccionista de simples respuestas biológicas asociadas a uno de los muchos sistemas de neurotransmisión presentes en el cerebro; la ansiedad tiene claros y bien definidos componentes comportamentales y cognitivos, que han de ser tenidos en cuenta a la hora de dar una explicación global (Ayuso, 1988). Sugieren, no obstante, que la ansiedad podría canalizarse, al menos en parte, a través de la acción de determinadas moléculas sobre el sistema GABA, tradicionalmente implicado en esta conducta. Plantean, finalmente, el interrogante de qué variables externas e internas modulan y/o ponen en funcionamiento el citado sistema, no sólo en situaciones normales, donde la ansiedad tendría un evidente valor adaptativo, sino también en aquellas otras que devienen a la ansiedad en un estado patológico, de tan grave repercusión sobre la conducta del sujeto afectado.

Referencias

- Alho, H., Costa, E., Ferrero, P., Fujimoto, M., Cosenza-Murphy, D. y Guidotti, A. (1985). Diazepam-binding inhibitor: A neuropeptide located in selected neuronal populations of rat brain. *Science* 229, 179-182.
- Atkinson, R. M., Davis, B., Pratt, M. A., Sharpe, H. M. y Tomich, E. J. (1965). Action of some steroids on the Central Nervous System. *Medical Chemistry* 8, 426-432.
- Ayuso, J. L. (1988). *Trastornos de angustia*. Barcelona: Martínez Roca.
- Barbaccia, M. L., Costa, E. y Guidotti, A. (1988). Endogenous ligands for high-affinity recognition sites of psychotropic drugs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 28, 451-476.
- Basile, A. S. (1991). The contribution of endogenous benzodiazepine receptor ligands to the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Synapse*, 7, 141-150.

- Bernstein, D. A. (1984). Manejo de la ansiedad. En C. H. Craighead, L. N. Kazdin y D. Z. Mahoney (Ed.). *Modificación de conducta. Principios, técnicas y aplicaciones*. Barcelona: Omega.
- Bradford, H. F. (1988). *Fundamentos de Neuroquímica*. Barcelona: Labor.
- Braestrup, C. y Nielsen, M. (1983). Ansiedad. *Lancet* (Ed. Esp.), 2, 192-197.
- Camsonne, R. (1988). Endogenous benzodiazepines in brain: right or wrong? *Trends in Neurosciences*, 11, 100.
- Chopin, P. y Briley, M. (1987). Animal models of anxiety: the effects of compounds that modify 5-HT neurotransmission. *Trends in Pharmacological Sciences*, 8, 383-388.
- Corda, M. G., Blaker, W. D., Mendelson, W. B., Guidotti, A. y Costa, E. (1983). Beta-Carbolines enhance shock-induced suppression of drinking in rats. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 80, 2072-2076.
- Costa, E. y Guidotti, A. (1987). Neuropeptides as cotransmitters: modulatory effects at GABAergic synapses. En H. Y. Meltzer (Ed.). *Psychopharmacology. The third generation of progress*. New York: Raven Press.
- Crawley, J. N. (1981). Neuropharmacologic specificity of a simple model for the behavioral actions of benzodiazepines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 15, 695-699.
- Crawley, J. N., Glowa, J. R., Majewska, M. D. y Paul, S. M. (1986). Anxiolytic activity of an endogenous adrenal steroid. *Brain Research*, 398, 383-385.
- Crawley, J. N. y Goodwin, F. K. (1980). Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 13, 167-170.
- De Blas, A. L. (1988). Diazepam and N-desmethyldiazepam in plant food and in brain. *Trends in Neurosciences*, 11, 489-490.
- De Blas, A. L., Park, D. y Friedrich, P. (1987). Endogenous benzodiazepine-like molecules in the human, rat and bovine brains studied with a monoclonal antibody to benzodiazepines. *Brain Research*, 413, 275-284.
- De Blas, A. L., y Sangameswaran, L. (1986). Demonstration and purification of an endogenous benzodiazepine from the mammalian brain with a monoclonal antibody to benzodiazepines. *Life Sciences*, 39, 1927-1936.
- Dorow, R., Horowski, R., Paschelke, G., Amin, M. y Braestrup, C. (1983). Severe anxiety induced by FG 7142, a beta-carboline ligand for benzodiazepine receptors. *Lancet*, 2, 98-99.
- Ferrarese, C., Mennini, T., Pecora, N., Gobbi, M., Appollonio, I., Bernasconi, P., Frigo, M., Regondi, C., Pierpaoli, C., Frattola, L. y Garattini, S. (1991). Acute noise stress in rats increases the levels of DBI in hippocampus and adrenal gland. *Psychopharmacology*, 103, 339-342.
- Ferrero, P., Santi, M. R., Conti-Tronconi, B., Costa, E. y Guidotti, A. (1986). Study of an octadecaneuropeptide derived from diazepam binding inhibitor (DBI): biological activity and presence in rat brain. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 83, 827-831.
- Fonnum, F. (1987). Biochemistry, anatomy, and pharmacology of GABA-neurons. En H. Y. Meltzer (Ed.). *Psychopharmacology. The third generation of progress*. New York: Raven Press.
- Gené Badía, J. (1987). ¿Consumimos muchas benzodiazepinas? *Medicina Clínica*, 86, 240-243.
- Gray, P. W.; Glaister, D.; Seeburg, P. H., Guidotti, A. y Costa, E. (1986). Cloning and expression of cDNA for human DBI, a natural ligand of an allosteric regulatory site of the GABA type A receptor. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 83, 7547-7551.
- Guidotti, A. (1982). Mecanismos sinápticos en la acción de las benzodiazepinas. En M. A. Lipton; A. DiMascio y K. F. Killam (Ed.). *Psicofarmacología*. Barcelona: Espaxs.
- Guidotti, A., Forchetti, C. M., Corda, M. G., Konkel, D., Bennett, C. D. y Costa, E. (1983). Isolation, characterization, and purification to homogeneity of an endogenous polypeptide with agonistic action on benzodiazepine receptors. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 80, 3531-3535.
- Havoundjian, H., Paul, S. M. y Skolnick, P. (1986). Rapid, stress induced modification of the benzodiazepine receptor coupled chloride ionophore. *Brain Research*, 375, 403-408.
- Henn, F. A. y McKinney, W. T. (1987). Animal models in Psychiatry. En H. Y. Meltzer (Ed.). *Psychopharmacology. The third generation of progress*. New York: Raven Press.
- Iversen, L. L. (1983). Neuropeptides. What next? *Trends in Neurosciences*, 6, 293-294.
- Izquierdo, I. (1989). A game with shifting mirrors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 10, 473-476.
- Izquierdo, I. y Medina, J. H. (1991). GABA-A receptor modulation of memory: the role of endogenous benzodiazepines. *Trends in Pharmacological Sciences* 12: 260-265.
- Kidman, A. (1989). Neurochemical and cognitive aspects of anxiety disorders. *Progress in Neurobiology*, 32, 391-402.
- Klotz, U. (1991). Occurrence of «natural» benzodiazepines. *Life Sciences*, 48, 209-215.
- Lloyd, K. G. y Morselli, P. L. (1987). Psychopharmacology of GABAergic drugs. En H. Y. Meltzer (Ed.). *Psychopharmacology. The third generation of progress*. New York: Raven Press.
- Majewska, M. D. (1987). Steroids and brain activity. Essential dialogue between body and mind. *Biochemical Pharmacology*, 36, 3781-3788.
- Majewska, M. D.; Harrison, N. L., Schwartz, R. D., Barker, J. L. y Paul, S. M. (1986). Steroid hormone metabolites and barbiturate-like modulators of the GABA receptors. *Science*, 232, 1004-1007.
- Massotti, M., Guidotti, A. y Costa, E. (1981). Characterization of benzodiazepines and gamma-aminobutyric recognition sites and their endogenous modulators. *Journal of Neuroscience*, 1, 409-418.
- Miller, N. E. (1985). The value of behavioral research on animals. *American Psychological*, 40, 423-440.
- Mohler, H., Polc, P., Cumin, R., Pieri, L. y Ketter, R. (1979). Nicotinamide is a brain constituent with benzodiazepine-like actions. *Nature*, 278, 563-565.
- Mullen, K. D., Szauter, K. M. y Kaminsky-Russ, K. (1990). «Endogenous» benzodiazepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy. *Lancet*, 336, 81-83.
- Purdy, R. H., Morrow, A. L., Moore, P. H. y Paul, S. M. (1991). Stress-induced elevations of gamma-aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 88, 4553-4557.
- Sangameswaran, L., Fales, H. M., Friedrich, P. y De Blas, A. L. (1986). Purification of a benzodiazepine from bovine brain and detection of benzodiazepine-like immunoreactivity in human brain. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 83, 9236-9240.
- Skolnick, P., Marangos, P. J., Goodwin, F. K. y Paul, S. M. (1978). Identification of inosine and hypoxanthine as endogenous inhibitors of (³H)-diazepam binding in the Central Nervous System. *Life Sciences*, 23, 1473-1480.
- Squires, R. F. y Braestrup, C. (1977). Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, 266, 732-734.

Stephenson, F. A. (1987). Benzodiazepines in the brain. *Trends in Neurosciences*, 10, 185-186.

Traber, J. y Glaser, T. (1987). 5-HT_{1A} receptor-related anxiolytics. *Trends in Pharmacological Sciences*, 8, 432-437.

Treit, D. (1985). Animal models for the study of anti-anxiety agents: a review. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 9, 203-222.

Trullás, R., Havoundjian, H., Zamir, N., Paul, S. y Skolnick, P. (1987). Environmentally-induced modification of the benzodiazepine/GABA receptor coupled chloride ionophore. *Psychopharmacology*, 91, 384-390.

Unsold, E., Krishna, D. R., Fischer, C. y Klotz, U. (1988).

Endogenous benzodiazepines in brain: right or wrong? *Trends in Neurosciences*, 11, 490.

Unsold, E., Krishna, D. R., Fischer, C. y Klotz, U. (1989). Detection of desmethyl diazepam and diazepam in brain of different species and plants. *Biochemical Pharmacology*, 38, 2473-2478.

Unsold, E., Fischer, C., Rothmund, E. y Klotz, U. (1990). Occurrence of «natural» diazepam in human brain. *Biochemical Pharmacology*, 39, 210-212.

Wise, R. A. y Dawson, V. (1974). Diazepam-induced eating and lever pressing for food in satiated rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 86, 930-941.



HABLAR EN PÚBLICO
Guía práctica para lograr
habilidad y confianza

Cartoné, 17 x 22 cm, 312 págs.
 PVP: 1.550 ptas., IVA incluido

Tipos de intervenciones y estrategias para lograr los objetivos generales de una intervención ante el público.

Aspectos a tener en cuenta en la preparación y exposición de una charla. Evaluación crítica de los argumentos expuestos.

Técnicas específicas para afrontar el miedo: entrenamiento práctico en relajación progresiva y pautas para reestructurar los pensamientos negativos.

Lectura imprescindible para asesores y directores de recursos humanos y para las personas que, por su profesión, necesiten disponer de una guía fundamental para el desarrollo de esta actividad.

Autor: Arturo Bados

Profesor titular de Psicología en la Universidad de Barcelona, Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos.

Solicite información a:
GRUPO DISTRIBUIDOR EDITORIAL, S. A.
 Ferrer del Río, 35. 28028 Madrid. Tel. (91) 361 08 09

EDICIONES PIRÁMIDE, S. A.
 Telémaco, 43
 Tel. 320 01 19 - 28027 Madrid