

# EL ESTRÉS Y SU PSICOHERBOLOGÍA: INVESTIGACIÓN CONTEMPORÁNEA

## STRESS AND PSICOHERBOLOGY TREATMENT: CONTEMPORARY RESEARCH

Recibido: 27 de agosto de 2010/Aceptado: 17 de octubre de 2010

CARLOS QUIRCE BALMA\*, BEATRIZ BADILL\*\*, SANDRA BADILLA\*\*\*,  
DANIEL CORRALES\*\*\*\*, CÉSAR CÁRDENAS\*\*\*\*\*

*Universidad de Costa Rica – Costa Rica*

### Key words:

Stress, Psychoherbology, Behavior, Psychobiology.

### Palabras clave:

Estrés, Psicoherbología, Comportamiento, Psicobiología.

### Abstract

The present paper has attempted a unification of the history of stress with the psychoherbology that has been used in Costa Rican folklore for decades for the purpose of healing the various manifestations of distress. These manifestations have been differentiated in the categories of anxiety, depression, idiopathic type pain and psychotic like symptomatology, with the purpose of indicating the diverse herbal profiles that are commonly used to treat them. The various techniques involved in measuring stress dysfunctions and the effect of curative herbs upon them, have been discussed in the context of animal model experimentation.

### Resumen

El presente trabajo intenta unificar la historia del estrés con la psicoherbología. Esta última se ha utilizado folclóricamente en Costa Rica para curar las sintomatologías derivadas de dicho estado. Se ha diferenciado entre ansiedad, depresión, dolores de tipo idiopático y psicotismo en el trabajo con la finalidad de indicar las herbologías que sean favorables a sus curaciones respectivas. Asimismo, se han mencionado modernas investigaciones sobre herbología, utilizando las más recientes tecnologías de detección de acción psicoconductual. Por último, se ha elaborado una explicación de las metodologías de medición utilizadas para investigar la relación entre estados diversos del estrés/distrés y la herbología de tratamiento de dichas disfunciones.

\* Catedrático de la Universidad de Costa Rica. Escuela de Psicología y Facultad de Farmacia. E-mail: carlosmqb@gmail.com

\*\* Catedrática de la Universidad de Costa Rica; Directora del Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia.

\*\*\* Decana de la Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. E-mail: sandrabster@gmail.com

\*\*\*\* Asistente de Laboratorio de Investigación en Estrés y Herbología.

\*\*\*\*\* Asistente de Laboratorio de Investigación en Estrés y Herbología.

Se le agradece la colaboración brindada para la realización de este artículo al Sr. Agustín Contreras, miembro del proyecto de investigación de Herbología, Analgesia, Ansiedad, Depresión y Psicotismo de la Universidad de Costa Rica, Escuela de Psicología y Facultad de Farmacia. La investigación fue financiada parcialmente por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica. Proyecto No.VI 216-A7-129.

## INTRODUCCIÓN

El estrés y la medición de sus sintomatologías adjuntas de dolor idiopático, ansiedad, depresión y psicostismo, además de la psicoherbología curativa con la investigación que le concierne, es un tema tan extenso que podría llenar las páginas de un libro. Tan solo el trabajo teórico sobre el estrés publicado en los últimos 25 años, resulta lo suficientemente complejo para sobrepasar los límites del presente artículo. De todos modos, este constituye un medio para que el principiante se informe respecto a las diversas orientaciones sobre dicha temática.

Muchos autores consideran que el campo investigativo del estrés llegará a ocupar un punto pivotal en la investigación de la medicina. Consideran que a medida que aumenten las peticiones cognitivas y conductuales sobre las respuestas laborales, interpersonales y sociales, surgirán nuevas presiones y demandas que se convertirán en matrices de estresores anteriormente inexistentes. De hecho, ya existen perfiles nuevos de enfermedades psicológicas y psiquiátricas tales como el síndrome post-traumático del estrés, los desórdenes generalizados de ansiedad individual y social, los desórdenes de pánico y los desórdenes disfóricos premenstruales. Incluso existen ya evidencias de que distintas condiciones culturales y económicas dan lugar a diversas manifestaciones del estrés. En la actualidad, dicha área es tema de discusión en el orden mundial.

Lo particular de nuestro trabajo, sin embargo, se concentra en la atención a la psicoherbología curativa, por considerar que nuestra nación (Costa Rica) puede sacar provecho de tratamientos menos caros y que ade-

más tienen siglos de uso idiosincrásico en lo que respecta al manejo del estrés.

## LAS TEORÍAS FUNDAMENTALES SOBRE EL ESTRÉS

En realidad, hablar del estrés significa referirse a un quehacer histórico y a una elaboración fundamental. Debemos comprender, en principio, qué es el estrés para poder hablar de sus efectos y de sus posibles medidas curativas. En este sentido, para algunos, la teoría del estrés se remonta en sus orígenes a los trabajos, entonces revolucionarios, del biólogo Claude Bernard (1859). Hace más de 125 años, dicho investigador desarrolló el concepto de la homeostasis y diferenció entre el *milieu* interior (ambiente interno celular) y el *milieu* exterior (ambiente extracelular). Dicha diferenciación permitió la aplicación de los principios termodinámicos de finales del siglo XIX a la comprensión de los dos ambientes y su relación de equilibrio. A través de esto, se logró establecer que la barrera entre uno y otro era consecuencia de la reducción de la entropía y el aumento de la entalpía. Era pues un ordenamiento científico de avanzada para su tiempo. Los averíos (enfermedades, etc.) que sufría el sistema celular, tendían a aumentar la entropía y a disminuir la entalpía (o a absorberla termodinámicamente) y entre esos averíos estaba el estrés.

Utilizando dichos conceptos, se logró formular un teorema basado en la ingeniería de puentes de la década de los 20 (Cannon, 1935). Fue así como se constituyó el concepto de estrés como el grado en que se producía y a la vez se llegaba a vencer la resistencia de un metal. Un estresor era pues una petición que se ejercía sobre

la resistencia de un metal en un puente (como analogía). Lo anterior se solía denominar *slip* y correspondía a la petición original sobre el organismo, independiente del tiempo. También se postuló el llamado *creep* para indicar el aumento del estrés con el tiempo y, por ende, el momento en que comenzaba a fallar el organismo (y de nuevo en su comparación con el puente). Además se postulaba, en analogía con los principios de la fatiga de materiales o metales, que una serie de “peticiones” ejercidas sobre el metal del puente llegaban a producir un efecto dado sobre este. La fatiga total que destruye la configuración del puente resulta afín a un organismo vencido por los estresores de la vida y que eventualmente culmina en la muerte (colapso del puente).

Durante los años 30 se logró realizar una serie de observaciones respecto al “síndrome de solamente estar enfermo” (Seyle, 1975) y poco después se inició el largo sendero de la mentalización médica/biológica del sistema del estrés. El síndrome de solamente estar enfermo parecía consistir en una serie de reacciones fundamentales que no tenían una etiología bacteriana o biológica traumática en el organismo (por ende, eran más psicológicas o mentales). Posteriormente, se logró establecer como explicación teórica/experimental del problema al denominado Síndrome de Adaptación General (Seyle & Szabo, 1975). Dicho síndrome, ahora más exacto y mucho más perfeccionado, fue presentado al mundo científico como un sistema de tres fases distintas. La primera o Fase de fuga/lucha consistía en una reacción eminentemente mediatizada por el sistema pituitaria/adrenomedular, que excitaba la producción de adrenalina y noradrenalina en la sangre. Daba lugar, como se ha indicado, a reacciones y conductas de fuga y/o lucha

en el sistema animal/humano. La Fase II, se denominó la Fase de adaptación o resistencia y estaba mediatizada por reacciones hipotalámicas/pituitarias/adrenocorticales. Dicha fase se caracterizaba, en términos biológicos, por la producción, en el núcleo paraventricular del hipotálamo, de los CRF's o Factores de Desalmacenamiento de Corticotrofina. La corticotrofina era el ACTH, que a su vez, secretado en la sangre, producía la secreción de los glucocorticoides, responsables de la movilización de triglicéridos y en parte del metabolismo del azúcar. Eventualmente, la persistencia de un estresor y el consecuente agotamiento del organismo llevan a la fase final (Fase III), que puede ser la causa de las enfermedades derivadas del estrés y/o de la muerte.

Así, los elementos conductuales del síndrome que se encontraron fueron los de fuga, de lucha, de resistencia y de exhausto (Seyle & Szabo, 1975). El animal y/o humano, ante la imposibilidad de escapar o vencer un estresor, comenzaba a adaptarse a dicho estresor. La adaptación, sin embargo, no era una sencilla habituación. Era también una conducta activa.

Para algunos teóricos posteriores, se llegaban a diseñar conductas más inteligentes durante esa fase. Tales conductas tenían el objetivo de lidiar con un estresor que se terminaba fácilmente. Estos últimos teóricos se han denominado los proponentes de la Tercera Fuerza o Tercera Alternativa, en lo que concierne al estrés. En su planteamiento teórico/experimental, la reacción de todo organismo debe incluir las tres fases. La segunda Fase es la que más produce secreción de glucocorticoides, pero, generalmente, la mayor parte de las enfermedades del estrés o derivadas de él provienen de la Fase

III. Algunos teóricos discuten esto mismo hoy en día, indicando que cada fase en la que el organismo no consigue vencer el estresor, desarrolla enfermedades distintas o perfiles distintos de enfermedades.

Ahora bien, en sus planteamientos originales se consideró que el síndrome era independiente del tipo de estresor o del desarrollo de la especie en que se experimentaba. Según este teorema, toda la escala filogenética se desarrollaba y reaccionaba en términos de las tres fases. De modo que dicha consideración convertía el síndrome general de adaptación en algo que podía ser tanto natural a todo organismo como universal. En algunos sentidos, dicha teoría científica parece ser heredera del universalismo de las teorías psicoanalíticas de algunos años anteriores (Freud, 1962). Línea seguida por otros autores, que también incurren en la tendencia de universalización y pensamiento apriorístico en materia de teoría del psicoanálisis (Jung, 1969; Adler, 1993).

Pero, por otro lado, fueron propuestos nuevos enfoques que mantenían que la reacción del organismo es específica y no universal a cualquier tipo de estresor que se le aplica (Mason, 1975a). Hoy en día se conoce tal propuesta como el teorema de la especificidad del estrés y se basa en una investigación muy rigurosa. En este sentido, si los proponentes del síndrome general de adaptación utilizaron principalmente ratones y ratas (y estresores físicos) en sus investigaciones, los proponentes del teorema específico del estrés utilizaron monos y estresores de tipo más social y conductual (Mason, 1975b). Estas diferencias resultaron ser muy importantes en las formulaciones antitéticas de ambas escuelas. Así, investigando el metabolismo de la glucosa radioactiva en ratas

sometidas a tres distintos tipos de estresores, Quirce y Maickel (1983) encontraron que ambas escuelas tenían razón en sus conclusiones y una de las consecuencias, de estos y otros tipos de trabajos al respecto, ha sido la de establecer que pueden haber orientaciones tanto específicas como universales, lo cual depende de la forma como se haga el experimento y del tipo de estresores que se apliquen.

Como consecuencia de dicho debate, la Psicología, la Psiquiatría y la Biología del estrés cayeron en un estado de profundo agotamiento. Precisamente, de ese agotamiento científico y teórico nace la escuela de la “tercera alternativa”, que es simplemente la búsqueda de nuevas explicaciones alternativas sobre el estrés y su etiología. Entre sus primeros proponentes está el planteamiento de Price (1967), para quien la Fase II o fase de la resistencia, no reaccionaba como se había propuesto anteriormente, sino que permitía una serie de comportamientos inteligentes de tipo alternativo para lidiar con el estresor en cuestión. El propio Price y otros investigadores posteriores dieron sustento a dicha hipótesis al identificar tres tipos diferenciados de respuestas humanas a todo conflicto: a) Las respuestas de tipo más adrenomedular, b) Las de tipo predominantemente adrenocortical y c) Las de tipo de secreción de testosterona y ácidos grasos (Price, 1967; Ursin, 1981). La primera refleja conductas dominantes; la segunda, conductas principalmente adaptativas y la tercera, la búsqueda de lo venturoso. Nuevas propuestas surgieron para indicar (al menos en teoría) que uno de los núcleos de la amígdala cerebral podría ser el centro tanto humano como animal involucrado en las situaciones de fuga y lucha cuando se confrontan condiciones de estrés a través de

perfiles diversos de estresores (Henry, 1980). Recientes investigaciones sobre estados de estrés crónico han ligado la amígdala basolateral con la amígdala central y el desarrollo de la esquizofrenia en humanos y animales (Grace, 2006); en tanto que otras especularon que las áreas neurocerebrales del hipocampo y del septo son mediatizadores básicos de las reacciones comportamentales de sumisión y socialización (Polith, 1977). Los anteriores autores en particular han sido muy debatidos en diversos círculos científicos.

Todavía otros autores, que caben en esta “tercera alternativa”, propusieron al hipocampo como sede de los sistemas de regulación adenohipofisial/adrenocortical (Bassett, 1975). Justamente, fueron estos, en compañía de otros de los primeros investigadores como Pare (1971), quienes utilizaron sistemas de estimulación irregular o de incertidumbre con choque eléctrico en ratas, encontrando que dichos sistemas elevaban los niveles de corticoesterona sanguínea muy por encima de controles. En esta dirección, la estimulación irregular o impredecible (por incertidumbre) ha sido similarmente comentada por otros investigadores como un medio de inducción de estrés duradero (Weiss, 1970; Quirce, Odio & Solano, 1981).

Entre otras propuestas de la misma escuela de “tercera alternativa” se encuentra la de Sudakov (1980), quien mantiene que el sometimiento de un organismo a condiciones de estrés puede resultar en un daño en las funciones correctivas de tipo adaptativo y regulativo. Al respecto, Henry y Stephens (1977) han indicado que aun estímulos de menor grado estresante, pero aplicados a través de un largo periodo, suelen producir averíos en el

sistema regulativo del estrés. En concreto, un trabajo realizado en monos sugiere que los procesos de adaptación a nuevas peticiones de ejecución conductual, pueden resultar en estrés cuando dicha adaptación demanda una gradiente muy alta en el nivel de habituación que el organismo ha de producir (MckRioch, 1971). Las recientemente llamadas teorías alostáticas (McEwen, 2001; Sterling & Eyer, 1988) han indicado mecanismos similares, y postulan la existencia de una especie de contador del número de adaptaciones que un organismo hace durante su vida y que, a mayor número de peticiones de adaptación, se exhibe un mayor grado de adquisición de condiciones de estrés y distrés.

Algunas de las investigaciones más modernas sobre el estrés experimentaron con ratones bajo condiciones de conflicto y encontraron que estos llegaban a desarrollar una alta tolerancia a la morfina, sin jamás haber sido sometidos a la droga (Miczek, Nikuline, Kream, Carter & Espejo, 2001; Covington & Miczek, 2001). Lo anterior estableció una vía alternativa entre la agresión, el abuso de drogas y el estrés de conflicto. Otros trabajos han ligado el alcoholismo en ratas con el estrés impredecible al que fueron sometidas (Nash, 1985; Maickel & Spraguel, 1995).

El trabajo realizado en los últimos años por Bale y Vale (2004) ha indicado que existen dos tipos de receptores del CRF, el CRF1 y el CRF2. De acuerdo con este, el 1 parece ser el responsable de las reacciones tipo distrés en un mayor grado que el 2, que a su vez causa los efectos de tipo estrés más aceptables y menos destructivos. Se ha encontrado en específico que el CRF inyectado al cerebro es causante de efectos psicotogénicos en la

rata (Risbrough, Hauge, Roberts, Vale & Geyer, 2004; Geyer y Volenweider, 2008). A tono con todo ello, la tendencia actual considera que los efectos del estrés crónico e impredecible son, a su vez, la causa de ansiedad y otros aspectos del distrés. En este sentido destacan varios trabajos recientes (Matuszewich, Karney, Carter, Janasik, O'Brien & Friedman, 2007; Jacobson-Pick, Elkobi, Vander, Roseblum & Richter-Lewin, 2008; Tsoory & Richter-Lewin, 2006).

La psicología es una de las más recientes áreas de estudio del estrés. En ella, numerosas investigaciones han demostrado que las relaciones de desigualdad son generadoras de condiciones del estrés en el ser humano. De esta manera, factores como pobreza, economías no reguladas, discriminación y explotación tienden a crear cuadros que generan estrés (Kaplan & Pamuk, 1996; Kawachi, Kennedy, Lochner & Prothrow-Stith, 1997; McEwen, 2004; Kopp, Skiabski, Srabski, Szekely, Stauder & Williams, 2007). Las orientaciones hacia la solidaridad humana se han llamado, en dichos estudios, "capital social" y el grado de respaldo a través de una economía más socializada se ha denominado "el efecto Robin Hood". El estrés, pues, ha dejado de ser materia de estudio limitado a ratas y ratones, involucrando lo humano en su dimensión social. Según Siergrist (2005), parece ser que la no-reciprocidad constituye un factor importante en el surgimiento del estrés humano. Esto sugeriría la necesidad de investigar el grado epidemiológico de estrés en las naciones tercermundistas, pues la discriminación y la explotación son todas formas diversas de la no-reciprocidad. La ausencia de dicha investigación en estas naciones indica el hecho sospechoso de que los modelos del estrés han sido creados por la

ciencia de los países desarrollados, al menos en lo que al humano se refiere.

La reciente teoría sobre el estrés de Ursin (2004), para nombrar una última tendencia sobre el problema que nos ocupa, parece indicar que el estrés nace como consecuencia de la no interpretación cognitiva de estados de pulsión. Es una teoría cognitiva/conductual y está basada parcialmente en los trabajos de Seligman (1980).

## LA MEDICIÓN DEL ESTRÉS

### La ansiedad

Como consecuencia de una búsqueda en las áreas afines a la psicoherbología del estrés, fue necesario definir cuatro áreas fundamentales que se correlacionaban con el cuadro de estrés/distrés (Quirce, 2008). Dichas áreas son tanto psicoconductuales como de naturaleza psicoemocional y biológica. Así pues estas particiones toman direcciones que se han denominado aprendizaje; retención del aprendizaje; retención de la memoria; analgesia; ansiedad; estrés puro; depresión; psicotismo, adicción a diversas drogas; agresividad y propensión a la agresión. El excelente resumen de Escorihuela & Fernández-Teruel (1998) sobre dicha temática indica que la ansiedad puede medirse a través de diversos medios. El más corriente es la medición de la conducta exploratoria de campo abierto también conocido como la actofotometría (Broadhurst, 1957) y, dado que el animal (rata) más ansioso se mueve menos que otros en una jaula de exploración abierta, se pueden obtener índices preliminares respecto a controles sobre drogas ansiolíticas y ansiogénicas (hierbas también), así como tratamien-

tos diversos que aumenten o disminuyan la ansiedad (Matuszewich, 2007; Thiebot, Gangoumau, Richard & Puech, 1991; Charrier, Dangoumau, Hamon, Puech & Thiebot, 1994). Otro, que se considera muy sencillo y era originalmente muy utilizado para medir niveles de estrés tipo ansiedad, es la evitación, tanto activa como pasiva (Fernández-Teruel, Escorihuela, Núñez, Zapata, Boix, Salazar & Tobeña, 1991; Jeralinsky, Quilfedt, Walz, Da Silva, Bueno e Silva, Bianchin, Schmitz, Zanatta, Ruschel, Paczko, Medina & Izquierdo, 1994).

Mucha de dicha experimentación se orientó al establecimiento de señales de discriminación de choque eléctrico (algo como respuestas emocionales condicionadas), que podían ser evitadas por alta evitación operante de parte de la rata (Driscoll, Escorihuela, Fernández-Teruel, Giorgi, Schwegler, Steimer, Wiersma, Corda, Flint, Koolhaas, Langhans, Schulz, & Tobeña, 1995). Hasta se llegaron a producir cepas llamadas Siracusa, de alta y baja discriminación, y Romanas, de alta y baja evitación (Ferré, Fernández-Teruel, Escorihuela, Driscoll, Corda, Giorgi, & Tobeña, 1995; Escorihuela & Fernández-Teruel, 1998). Intentando establecer, en este sentido, la conducta de preferencia de las cepas de alta evitación operante, Escorihuela y Fernández-Teruel (1998) encontraron que entre más alta era la evitación de la cepa, más rápido preferían los lugares oscuros disponibles en las pruebas de luz/oscuridad. Esto resultaba acorde con las hipótesis reinantes sobre la correlación entre alta evitación y alta ansiedad. Pero, cuando se revertía el ensayo o prueba, las de alta evitación salían de los lugares oscuros antes que las de baja evitación. Lo anterior denegó el hecho de que las ratas de alta evitación fuesen las más propensas a la ansiedad, sugiriéndose que la explicación

del fenómeno radicaba en el llamado “freezing” (o congelamiento de la conducta exploratoria), en la luz, de ratas altamente ansiosas por lo que las de baja evitación terminaron siendo las más ansiosas en vez de las de alta evitación.

Existen otros métodos muy utilizados hoy en día, uno de ellos es el “laberinto elevado” (Dawson & Tricklebank, 1999), que combina el temor de la rata a lugares elevados con el de su natural preferencia a los rincones oscuros. Existen diversos programas del “laberinto elevado” y muchos de ellos también miden el número de veces que el animal hace *nodings* (sube y baja la cabeza), lo que también es señal de ansiedad, además del número de veces que entra en el área más oscura del laberinto. Uno de los métodos más sencillos consiste en contar la cantidad de defecación que el animal hace en un sistema de campo abierto (Ferré, Fernández-Teruel, Escorihuela, Driscoll, Corda, Giorgi & Tobeña, 1995), la cual generalmente se recoge y se pesa. Otro sistema, denominado el “roto-rod”, se ha utilizado para la medición de la coordinación motora, el balance y el equilibrio asociados con estados emocionales estresantes y con estados neurotóxicos. Dicho sistema consiste en medir el tiempo que un animal (ratón) se mantiene (sin caer) en un metal elevado que gira en círculo desde su base (Laffan, Lisciotta, Gapp & Weldon, 1989).

También existen sistemas orientados a medir la “competencia” de un animal privado de agua durante 24 horas y la forma cómo reacciona a un choque eléctrico administrado cada ocho sesiones que toma el agua (Kober, 2007). El nivel de voltaje del choque eléctrico puede ser aumentado. De esta manera, se logra estable-

cer si el componente emocional de evitación/miedo por privación es reducible por una hierba o droga de sospechada actividad ansiolítica.

Otro sistema altamente utilizado hoy en día es el de “retiro de señales de seguridad” (Thiebot, Gangoumau, Richard & Puech, 1991; Charrier, Dangoumau, Hamon, Puech & Thiebot, 1994). En dicho sistema, se intenta entrenar a un animal (rata) a un programa de razón fija en que recibirá reforzamiento de comida mediante el bajonazo de una palanca (ocho o menos bajonazos por un reforzamiento). Durante el proceso de condicionamiento, se estarían alterando las sesiones en que el animal recibe una señal verde (de no castigo) y una señal de luz roja (de castigo). Durante los periodos de castigo, el animal tiene que debatirse entre sus deseos de recibir reforzamiento y recibir un choque eléctrico (luz roja). Cuando ambas están prendidas, el animal aprende a recibir choques y, a la vez, a emitir cierto número de operantes. Hay dos fases del entrenamiento en que solamente la luz verde de reforzamiento está prendida y la roja está apagada. En otra de las fases, se retiran ambas luces o señales de reforzamiento y de castigo. Ambas permanecen apagadas. Al no tener la señal de seguridad (luz verde) presente (aunque esté apagada la roja), el animal retira toda su conducta de bajonazo de palanca para obtener reforzamiento. Mediante el uso de hierbas verdaderamente ansiolíticas, se logra que durante el periodo en que están ausentes ambas luces se restablezcan los aprendizajes previamente inculcados de bajar la palanca para obtener reforzamiento. Se ha indicado que este sistema logra distinguir entre ansiolíticos corrientes y ansiolíticos que son agonistas parciales de receptores serotoninérgicos (Escorihuela & Fernández-Teruel, 1998). Tal es el caso de la buspirona,

la gepirona, etc. Diversos autores han indicado que tal sistema es mucho más sensible y discrimina, en un espectro más amplio, una mayor variedad de grupos químicos que otros sistemas.

En general, para la medición de la ansiedad y el estudio de drogas y hierbas ansiolíticas, se han utilizado en el pasado los efectos de reforzamiento parcial sobre la extinción; la supresión condicionada y la evitación (Gray & Dudderidge, 1971; Toal, Leslie & Shepard, 1991; Charrier, Dangoumau, Hamon, Puech & Thiebot, 1994). Críticas recientes, dirigidas a la exactitud del laberinto elevado, reflejan la controversia que rodea dicho sistema (Markhou, Chiamulera, Geyer, Tricklebank & Steckler, 2009). Por demás, es indiscutible que hoy en día se investigan muchas más alternativas a la medición de la ansiedad que en tiempos anteriores.

### La depresión

Utilizando estrés suave e impredecible, algunos trabajos han percibido la producción de estados de anhedonia (déficit en la sensibilidad del reforzamiento), así como disminuciones motivacionales, déficits motores y de conducta exploratoria (Katz, Roth & Carrol, 1981; Willner, Towell, Sampson, Sophokleous & Muscat, 1987). En estos casos, se tiende a administrar largos periodos de cambios imprevistos en horas de luz/oscuridad, horas de alimentación, número de ratas en la jaula, periodos de privación de agua y/o comida y pequeñas reducciones en la temperatura, etc. El primer sistema citado usa estresores más fuertes y el segundo estresores de tipo más suave. Ambos tienen parecidos con los de otros autores en que se administraban hasta

dos meses y medio de estresamiento por inmovilización y que lograban producir cambios profundos en los niveles de glucocorticoides, ácidos grasos y aminos biogénicas en comparación a administración regular y predecible de los mismos estresores (Quirce, Odio & Solano, 1981; Quirce, Vargas, Coto & Maickel, 1985; Quirce & Odio, 1984). Maickel y Sprague (1995), así como Nash y Maickel (1985), lograron un efecto similar utilizando sistemas de estresamiento por horarios impredecibles, que indujeron alcoholismo en la rata.

Por razones como las anteriores, la anhedonia producida por el estrés suave e impredecible ha sido discutida como un modelo de la depresión en diversos círculos científicos (Willner, Towell, Sampson, Sophokleous & Muscat, 1987). Un trabajo de 1990, Quirce resume mucha de dicha investigación y propone un marco teórico de interpretación al respecto. Este mismo autor, junto a otros investigadores han propuesto diversos marcos alternativos de interpretación de numerosos fenómenos del estrés y su utilización como medios para causar ansiedad y depresión (Quirce, Vargas & Maickel, 2007; Quirce, 2009). Ciertamente, los diversos sistemas de medición de la ansiedad, nos pueden indicar cada vez mejor el grado en que el estrés y la ansiedad están ligados, y a crear modelos psicosociales del estrés y la ansiedad (Quirce, Badilla, B., Badilla, S. & Martínez, 2009; Quirce, 2010a; Quirce, 2010b).

La mayor parte de los modelos sobre la depresión han surgido como consecuencia de los trabajos sobre “indefensión aprendida” (Seligman, 1975). Así, hace algunos años, se habían presentado datos sobre los efectos de disminución de conducta exploratoria en animales

sujetos a condiciones de estresamiento crónico e impredecible (Coto, Quirce, Odio & Maickel, 1980). También se presentaron datos acerca de los efectos de la l-tirosina y del l-triptofano sobre dichas conductas y sobre la disminución de peso en animales sometidos a horarios de estresamiento crónicos e impredecibles (Trimiño, Quirce & Odio, 1980). Lo anterior sirve como un modelo anorexogénico de los efectos de estresamiento crónico y como un modelo de desmotivación anhedónica hacia la ingestión de comida.

Por otra parte, la utilización del llamado “nado forzado” ha sido discutida como método para medición de la depresión o la ansiedad. En realidad, mucho de ello depende de la forma cómo se utilice el sistema y de cómo se lleven a cabo las mediciones que este puede otorgarle al investigador, pues las metodologías de estresamiento crónico y de nado forzado parecen ser las más efectivas en la producción de sistemas de depresión que se conocen modernamente. También se ha desarrollado un programa de estresamiento crónico que produce efectos de estrés parecidos a los de la depresión. De manera concreta, en este programa se estudian hierbas folclóricas japonesas que disminuyen dicho efecto bajo la forma de “regulación hacia abajo” *down regulation* de la depresión sobre los receptores de glucocorticoides del cerebro (Mizoguchi, Sun, Jin, Kase & Takeda, 2007).

### La analgesia

La investigación sobre la relación entre el estrés y la analgesia se ha orientado metodológicamente en tres direcciones instrumentales básicas. Primero están aquellos trabajos que utilizan el *cringing* (contracción muscular)

lar involuntaria) para medir el grado de dolor producido por una sustancia irritante administrada en el área epidérmica del estómago (Borsini & Meil, 1988; Koadio, Kanko, Juge, Grimaud, Jean, Guesson & Petit, 2000). En estos casos se denota siempre la medición de tiempo para obtener la respuesta de *cringing*, aunque algunos investigadores usan una escala subjetiva de “intensidad de respuesta”.

En segundo lugar, se encuentra el sistema conocido en inglés como *hot plate* o platillo caliente y que asesora el tiempo que tarda una rata o ratón en brincar sobre un plato calentado a una temperatura dada. El sistema denota el número de brincos por unidad de tiempo y el tiempo para llevar a cabo el primero (Andrés, 1999).

En tercer y último lugar aparece el sistema denominado como el “coletazo” o *tail-flick* en el idioma inglés (Campos, Santos & Satanaarayana, 2006). Dicho aparato de medición utiliza un generador de calor (sea un alambre caliente, una luz caliente o un láser) para calentar la cola del animal. En el momento en que la fuente de calor produce una respuesta de “coletazo”, es decir, cuando el animal quita su cola de la fuente, se registra el suceso. Generalmente, se utilizan diversos puntos en el tiempo del animal para precisar su media de tiempo de coletazo (Ojewole, 2006). La idea de establecer un grado analgésico en hierbas o drogas diversas de tipo sintético se fundamenta en la capacidad que tiene el aparato de medición de alcanzar con exactitud una medición del tiempo necesario para evitar el dolor (*hot-plate* y coletazo). También se utiliza el sistema de fruncimiento o *cringing*, anteriormente mencionado, para medir las propiedades analgésicas de las hierbas.

## El psicotismo

Las mediciones del psicotismo se basan en gran parte en trabajos tempranos y recientes (Geyer, 1998; Geyer & Swerdlow, 1998; Geyer, 2001; Geyer & Vollenweider, 2008). Ciertas investigaciones han contribuido en diversas maneras a dichas mediciones en modelos animales y humanos, pero la base de dichas mediciones se fundamenta en un teorema según el cual existe un sistema de “portonazo”, constituido por el sistema cortical-estriatal-talámico cortical o CSTC, y que “filtra” la información de los niveles más primitivos del cerebro y de la información sensorial cruda que llega a las áreas neocorticales del cerebro. El teorema ha sido de gran utilidad para distinguir entre la esquizofrenia aguda y la crónica y parte del presupuesto de que los pacientes esquizotípicos tardan mucho más de lo normal para habituarse a un estímulo auditivo o visual de naturaleza alarmígena. Generalmente la amplitud de la respuesta del animal o humano se mide ante dicho tipo de estímulo.

Diversos trabajos han indicado que los alucinógenos de tipo triptaminérgico así como los estados de esquizofrenia aguda tienden a producir el fenómeno de hiperfrontalidad (Vollenweider, 1998; Vollenweider & Geyer, 2001), en tanto que la esquizofrenia crónica produce el de hipofrontalidad. Estos grupos alucinatorios reproducen un efecto trifásico conocido como OSE (o Condición Oceánica de la Experiencia); AIA (o Condición de Disolución del Ego, Ansiedad y Descompensación) y por último VUS (o Reconstrucción Visual de la Experiencia y que incluye alucinaciones tanto visuales como auditivas y la llamada experiencia enteogénica)

(Dittrich, 1994). La mayor parte de las hierbas alucinatorias que producen el llamado “mal viaje” se centran en la reproducción del AIA, que se conoce como una consecuencia del agonismo del receptor serotoninérgico del área talámica (Vollenweider, 1998). Los demás sistemas (OSE y VUS) dependen de diversos receptores, además del serotoninérgico, y generalmente se concentran en áreas no talámicas.

Se puede decir, entonces, que la apertura indebida del “portón” de CSTC es causada por un exceso de estimulación agónica alrededor del receptor serotoninérgico del tálamo. Es pues en esta área adonde aparentemente se producen los estados inaceptables provenientes de las estimulaciones crudas y no procesadas de tipo sensorial y del cerebro primitivo. Como consecuencia de la capacidad de medir alteraciones o déficits en el “portonazo” (*gating deficits*), también se pueden llevar a cabo mediciones sobre la capacidad neuroléptica de diversos tipos de hierbas y/o sustancias sintéticas, que aumentan o disminuyen el déficit en el “portonazo”. En el caso de aumentos, se estaría hablando de la existencia de compuestos psicotogénicos y, en el otro, de sustancias de actividad neuroléptica. El grado de portonazo, como se indicó anteriormente se mide por la amplitud de la respuesta de habituación al estímulo de *startle* o estímulo alarmígeno, en la forma de un estímulo, ya sea auditivo, físico (respuesta a un aire impulsado hacia el animal o humano) o alternativamente a una luz intensa y de duración limitada. Un enorme potencial de investigación en tanto alucinógenos como neurolépticos, yace en dicho tipo de medición (Ong, Brody, Large & Geyer, 2005).

## LA HIERBAS UTILIZADAS EN CASOS DE ESTRÉS

En Costa Rica, las hierbas de uso en condiciones de estrés son generalmente de procedencia folclórica. El uso de algunas de ellas se remonta a las edades precolombinas y otras vinieron de España u otros países europeos en un momento posterior al Descubrimiento. Hoy en día las principales son: *Flor de Lúpulo* (*Humulus lupulus*); *Kava-Kava* (*Piper methisticum*), proveniente de las islas de los mares del Pacífico sur; *Hierba de San Juan* (*Hypericum perforatum*), utilizada como antidepresivo y ansiolítico; *Tomillo* (*Thymus vulgaris*); *Albahaca* (*Oncimum spp*); *Menta* (*Mentha spicata*); *Damiana* (*Turnera difusa*), utilizada como analgésico; *Valeriana* (*Valeriana spp*); *Melisa* (*Melissa officinalis*); *Orégano* (*Lippia graveolens*); *Raíz de Culantro* (*Eryngium foetidum*); *hoja de Naranja Agrio* (*Citrus aurantium*) hervida en leche; *savia o agua del Guineo* (*Musa acuminata x balbisiana*); *Guayaba* (*Psidium guajava*); *Guanábana* (*Annona muricata*); *Manzanilla* (*Matricaria chamomilla* L.); *Tilo* (*Justicia pectoralis*); *corteza del matalpalo del Naranja Agrio* (*Citrus aurantium* L.); *Artemisa* o *Altamisa* (*Tanacetum parthenium*); *Dormilona* (*Mimosa púdica* L.); *Reina de la Noche* (*Brugmansia arbórea*); *Hierba de Gato* (*Nepeta cataria* L.) y *Ashwaganda* (*Withania somnifera*).

En particular, la marihuana (*Cannabis sativa*) se conoce como una hierba que es muy efectiva como analgésico y ha sido experimentada para disminuir el dolor causado por tumores cancerosos (Perrine, 1996; Guzmán, 2006). Un trabajo moderno ha indicado que la marihuana es tanto ansiolítica como antidepresiva, y que su efecto se basa en una neurogénesis hipotalá-

mica (Jiang, Zhang, Xiao, Van Cleemput, Bai & Zhang, 2005).

Un problema de clasificación radica en el hecho de que el término “nerviosismo” es utilizado en la medicina folclórica para indicar tanto ansiedad como estrés puro y términos como tristeza, melancolía o aun ausencia de energía, para indicar depresión. Algunas de las hierbas mencionadas son recetadas folclóricamente en todos los casos anteriores y esto complica bastante la relación entre la disfunción psicológica y el medicamento indicado. No hay suficiente especificidad, por ejemplo, en la escala del recetario como tampoco sofisticación psiquiátrica para diferenciar entre una ansiedad de tipo neurótico y otra de distinto tipo (Quirce, 2008) e igual ocurre con la depresión y otras categorías. Lo folclórico tiene esa desventaja y sobresimplifica la escala psiquiátrica de diagnóstico moderna. Se debe indicar que esto es típico de todo lo folclórico, ya que cuando los diagnósticos idiosincrásicos fueron creados, no existían muchas de las enfermedades nerviosas y mentales del estrés, sino que fue con el tiempo y el cambio en la sociedad y su cultura que estos llegaron a existir en especial por las condiciones novedosas del mundo moderno y por las consecuentes peticiones extremas en áreas relacionadas con el trabajo y las relaciones interpersonales (Quirce, 2008).

De manera concreta en Costa Rica, la herbología ha desarrollado una serie de recomendaciones relacionadas con el tratamiento del psicotismo (Quirce, 2009). Pero se puede apreciar que gran parte de la herbología nacional no distingue demasiado entre enfermedades de tipo afectivo y enfermedades de tipo esquizofrénico

(pacientes esquizotípicos). Y es que, como en el caso de la ansiedad, probablemente dichas distinciones no existían en las épocas durante las cuales el folclore medicamentoso fue desarrollado. También debe tomarse en cuenta el factor del grado en que la ciencia psiquiátrica y la psicológica clínica fueron sofisticando sus diversos conocimientos científicos y lograron distinciones mucho más complejas que una terminología de diagnóstico meramente basada en sintomatología llamada conjuntamente “locura”.

### La herbología utilizada en casos de psicotismo

Entre las recomendaciones de los herbólogos costarricenses en casos de psicotismo, aparecen los baños en distintas hierbas. Las más usualmente recomendadas son: Estrella del Monte (*Piper spp*); Poro (*Erithrina spp*); Guaco (*Mikania guaco*, Humb. & Bonpl.); Juanilama (*Lipp*); Limón (*Citrus spp*); Café (*Coffea arábica* L.); Hoja de Murciélago (*Passiflora coriácea* Juss.); San Pedrillo (*Scoparia dulcis* L.), Naranja Agrio (*Citrus aurantium* L.) y Tue-te (*Vernonia spp*). En este sentido, se han indicado curaciones en casos de “locura furiosa” y otras enfermedades mentales de la nomenclatura folclórica. A este respecto, las clasificaciones precolombinas parecen ser más sofisticadas que las folclóricas. Ciertamente, los Incas tenían una serie mucho más extensa de clasificación por sintomatología. Esto puede sugerir la existencia de hierbas, de naturaleza más específica, que se perdieron posteriormente (Quirce, 2008). Muchas veces los conocimientos herbológicos son intervenidos por otros o destruidos. Tales serían los casos de la América precolombina y de la Europa medieval (Perrine, 1996), situaciones en que las invasiones o prohibiciones a las herbologías anteriores

ocasionaron una destrucción masiva de conocimiento herbológico en las culturas.

Las que ocurrieron en el Medioevo correspondieron a la prohibición de ejercer la profesión de parteras y hierberas a mujeres que tenían conocimientos aun precristianos y prerromanos, de parte de los médicos medievales que dispusieron de la ayuda de la Iglesia para lograr dicha prohibición (Grob, 1998; Matossia, 1989). De acuerdo con investigaciones modernas, muchas de dichas mujeres conocían también el uso de plantas alucinógenas y hongos productores de ergotamina en el pan de centeno (*Claviceps purpurea*) (Franklin & Cowen, 2001). La tesis de dicha investigación, establece que fueron a la hoguera acusadas de ser brujas, cuando en realidad eran hierberas y parteras. Curiosamente, la antropología ha establecido que tanto las llamadas brujas como los monjes y monjas, que usaban el pan de centeno contaminado por el *Claviceps purpurea*, disfrutaron de efectos alucinógenos. Los monjes y monjas fueron reverenciados en su tiempo como santos y santas y las parteras fueron a la hoguera.

### **La herbología utilizada en casos de solamente estrés**

Entre las principales hierbas antiestrés que han sido investigadas internacionalmente se destaca la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* L.). Dicha Hierba ha sido considerada como un antidepresivo y como una hierba antiestrés (Kumar, 2001; Mizoguchi, Sun, Jin, Kase & Takeda, 2007). Recientemente, la hierba denominada “Saikokayrukotsubereito”, de origen japonés, ha

sido investigada como una combinación medicamentosa que disminuye los efectos negativos del estrés sobre los receptores del glucocorticoide (Matsumoto, Yamamoto, Watanabe, Yano, Shan, Pang, Ponglux, Takayana & Horic, 2005). Los investigadores encontraron al respecto que el estrés crónico actuaba para reducir los elementos de retroalimentación del eje HPA y que ello era debido a una reducción de los receptores del glucocorticoide en la neocorteza y en el hipocampo. La hierba mencionada impedía dicha reducción y reestablecía la retroalimentación (*feedback*) a condiciones y niveles enteramente normales para el animal.

La hierba Kraton (*Mitragnia speciosa*), de origen tailandés, resultó ser de gran utilidad analgésica, pues contiene la sustancia denominada Mitralgynina (Ito, Nagai, Yabe, Nunome, Hanawa & Yamada, 2006). Otra hierba japonesa de gran interés es el “Koso-San” (que en realidad es una combinación de hierbas). Un trabajo reciente encontró que el *downregulation* del mRNA en ratones deprimidos por estrés, era denegado por dicha hierba (Nakamura, Komi, Isogami, Koichi & Ikegami, 2006). Debido a ello, los ratones dejaron de mostrar conductas depresivas. Dicho estudio indica que el “Koso-San” produce sus efectos antidepresivos a través de la supresión de la hiperactividad del eje hipotalámico/pituitario/adrenocortical en ratones deprimidos. El *downregulation* del mRNA de los receptores de las proteínas de glucocorticoides en el núcleo paraventricular del hipotálamo, fue impedido por dicha medicina.

Por otra parte, se han reportado mejorías en la memoria y el aprendizaje en ratones, por la utilización

de una medicina herbal tradicional Japonesa (kampo) cuyos constituyentes son jengibre, ginseng, gluten de arroz y la fruta *Zanthoxylum* (Herrera-Ruiz, Cortzer & Jiménez-Ferrer, 2006). Para lograr dicha determinación, se utilizaron los laberintos de agua tipo Morris. También se han investigado los efectos ansiolíticos de galfiminas naturales extraídas del *Galphimia glauca Cav.* (Smith, Dharanaratne, Feltemstein & Brown, 2001). Utilizando el “laberinto elevado”, se encontró, en efecto, que las galfiminas B, A y E aumentaban el porcentaje de tiempo de permanencia, y el número de pasadas hacia los brazos abiertos del “laberinto elevado” (*plus maze*). Eso indicó que la hierba tenía una acción ansiolítica.

Los extractos de la hierba Kava y sus kavalactonas fueron investigados utilizando un paradigma de estrés de separación en polluelos y se encontró que actuaban como drogas de tipo antiestrés (Wang, King & Chen, 2005). Asimismo, se encontró que el *cocktail* herbal chino denominado “Banxi-Houpu”, actuaba como un antidepresivo en modelos de ratón (Zhao & Gan, 2005). En los trabajos pertinentes, se utilizaron tanto el nado forzado como el tiempo de inmovilización por la cola, para determinar el nivel de depresión y el efecto antidepresivo.

Una serie de hierbas, conocidas en la China como “Xinwei”, producen efectos ansiolíticos y antidepresivos en sujetos humanos. Para comprobarlo, se utilizaron las escalas de entrevista Hamilton de ansiedad (HAMA) y el Hamilton de depresión (HAMD) (Petra, Reginatto & De-Oaris, 2001). Del mismo modo, las hojas de las plantas *Passiflora alata* y *Passiflora edulis Sims.* han sido deter-

minadas como ansiolíticos (Emamgoreishi M., Kasaki, & Aazam, 2005). El estudio al respecto, realizado en el Brazil, utilizó el “laberinto elevado” o “*plus maze*” para llevar a cabo las determinaciones de ansiedad.

Otro estudio de gran interés actual lo constituye el uso del “laberinto elevado” utilizando diversas dosificaciones de *Coriandrum sativum*. Mediante el laberinto elevado “*plus maze*”, se encontró que dicha hierba tenía un efecto ansiolítico en ratones con dosificaciones de 100mg/kg de solución herbal. También, por mediciones de campo abierto y pruebas de luz/oscuridad, se encontró que la Hierba de San Juan tenía actividad ansiolítica (Vandenbagaerde, Zanolli & Puia, 2000). Dado que algunas hierbas pueden ser ansiolíticos en dosificaciones bajas a moderadas, más sedantes en dosificaciones moderadas a altas, la combinación de una prueba de campo abierto con una de ansiolisis es muchas veces la mejor opción para realizar dichos estudios.

En conclusión, como sugiere Quirce (2008), diversas fuentes han indicado la existencia de múltiples experimentos sobre las hierbas de tipo antiestrés. Esto ha reivindicado mucho el uso folclórico e idiosincrásico tradicional de la herbología de los distintos países. Muchos de los estudios se prestan para encontrar nuevas sustancias fármaco-químicas a través del don que ha prestado la naturaleza. Con ello se abren las puertas a una farmacología herbal a través de la industria que puede ser altamente curativa, pues bien se sabe que los compuestos derivados de la naturaleza suelen ocasionar menos efectos secundarios que aquellos que son sintéticamente producidos en los laboratorios químicos.

## REFERENCIAS

- Adler, A. (1993). *El carácter neurótico* (2da. Edición) Barcelona: Paidós, Ibérica.
- Andrés, A.I. (1999). Effect of extract of *Cistus populifolius* L. on the central nervous system. *Phytother. Res.*, 13, 575-579.
- Bale, T.L. & Vale, W. (2004). CRF and CRF receptors: role on stress responsivity and other behaviours. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 44, 525-528.
- Bassett, T.R. & Cairncross, K.D. (1975). Time course for plasma 11-hydrocorticoesterone elevation in rats during stress. *Pharmac. Biochem.*, 3, 139-142.
- Bernard, C. (1859). *Lecons sur les Proprietes Physiologiques et les Alterations Pathologiques des les Liquides de l'Organisme*. Paris: Balliere.
- Borsini, F. & Meil, A. (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*, 94, 147-160.
- Broadhurst, P.L. (1957). Determinants of emotionality in the rat. Situational factors. *British J. of Psychology*, 48,1-12.
- Campos, A.R., Santos, F.A. & Satanaarayana, R. (2006). Ketamine-induced potentiation of morphine analgesia in rat tail-flick test: role of opioid-alpha 2-adrenoreceptors and ATP-sensitive potassium channels. *Biol. Pharm. Bulletin*, 29, 86-89.
- Cannon, W. (1935). Stresses and strains of homeostasis. *Am. J. Med. Sci.*, 89, 1-14.
- Charrier, D., Dangoumau, L., Hamon, M., Puech, A.J. & Thiebot, M.H. (1994). Effects of 5HT1A receptor ligands on a safety signal withdrawal procedure of conflict in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 48, 281-289.
- Comunicación personal del Sr. Ken Kober de Columbia Instruments, Columbia Illinois, junio, 2007.
- Coto, F., Quirce, C.M., Odio, M.L. & Maickel, R.P. (1980). Interactions of stress and amino acid treatment on behavioral activity of rats. *The Pharmacologist* 22, No.743,. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, agosto, 1980.
- Covington, H.E. & Miczek, K.A. (2001). Repeated social-defeat stress cocaine or morphine. Effects on behavioral sensitizations and intravenous cocaine self administration "binges". *Psychopharmacol. (Berl)*, 158, 388-398.
- Dawson, G.R. & Tricklebank, M.D. (1999). Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. *Trends in Pharmacal Sciences*, 16, 33-36.
- Dittrich, A. (1994) . Psychological aspects of altered states of consciousness of LSD type: measurement of their basic dimensions and prediction of individual differences. En: Pletscher, A. & D. Ladewig, D.

- ed. *50 Years of LSD: Current Status of Perspectives of Hallucinogens*. New York. Parthenon Publishing 101-118.
- Driscoll, P., Escorihuela, R.M., Fernández-Teruel, A., Giorgi, O., Schwegler, H., Steimer, T., Wiersma, A., Corda, M.-G., Flint, J., Koolhaas, J.M., Langhans, W., Schulz, P.E. & Tobeña, A. (1995). Genetic selection and differential stress responses: the Roman low avoidance rat. Towards overcoming a genetic deficit. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 19, 353-367.
- Emamgoreishi, M., Kasaki, M. & Aazam, M.F. (2005). *Coriandrum sativum*: evaluation of its anxiolytic effect in the elevated plus-maze. *J. Ethnopharmacol.*, 96, 365-370.
- Escorihuela, R.M. & Fernández-Teruel, A. (1998). Modelos animales en psicopatología y psicofarmacología: del análisis experimental de la conducta a la neurogenética. *Psicología Conductual*, 6, 165-191.
- Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Núñez, J. F., Zapata, A., Boix, F., Salazar, W. & Tobeña, A. (1991). The early acquisition of two-way (shuttle box) avoidance as an anxiety mediator: psychopharmacological validation. *Brain Research Bulletin*, 26, 173-176.
- Ferré, P., Fernández-Teruel, A., Escorihuela, R.M., Driscoll, P., Corda, M. G., Giorgi, O. & Tobeña, A. (1995). Behavior of the Roman high and low avoidance ratlines in anxiety tests: relationship with defecation and self-grooming. *Physiology and Behavior*, 58, 1209-1213.
- Franklin, M. & Cowen, J. (2001). Researching the antidepressant actions of *Hypericum perforatum* (St. Johns Wort) in animals and man. *Pharmacopsychiatry*, 34, 29-37.
- Freud, S. (1962). *Three essays on the theory of sexuality*. New York: Avon.
- Geyer, M.A. (1998). Why study hallucinogenic drugs in animals? *The Heffter Review of Psychedelic Research*, 1, 33-39.
- Geyer, M.A. & Swerdlow, N.R. (1998). Measurement of startle response, prepulse inhibition and habituation. *Current Protocols in Neuroscience*, 3, 1-87.
- Geyer, M.A. (2001). Pharmacological gating of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia a decade in review. *Psychopharmacology*, 156, 117-154.
- Geyer, M.A. & Vollenweider, F.X. (2008). Serotonin research contributions to understanding psychosis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 29, 447-453.
- Grace, A.A. (2006). Prefrontal cortical regulation of amygdala responses is attenuated following chronic stressors: relevance to the pathophysiology of schizophrenia. *The International J. of Neuropsychiatry*, 21, 100-107.

- chopharmacology*. Vol. 9 Abstracts from the XXV CINP Congress, Chicago.
- Gray, J.A. & Dudderidge, H. (1971). Sodium amylobarbitone, the partial reinforcement extinction effect and the frustration effect in double runway. *Neuropharmacology*, 10, 217-222.
- Grob, C.S. (1998). Psychiatric research with hallucinogens: what have we learned? *The Heffter Review of Psychedelic Research*, 1, 8-20.
- Guzmán, M. (2006). Cannabinoids: potential antitumoral agents. *Cannabinoids*, 1, 15-17.
- Henry, J.P. & Stephens, P.M. (1977). *Stress, Health and the Environment: A Sociological Approach to Medicine*. New York: Spring-Verlag.
- Henry, J.P. (1980). Present concept of stress theory. En: *Catecholamines and Stress. Recent Advances*. Editado por E. Usdin, R. Kvetnansky and I. Kopin. Elsevier, North Holland Inc. 25-43.
- Herrera-Ruiz, M., Cortzer, M. & Jiménez-Ferrer, E. (2006). Anxiolytic effect of natural glaphimes from *Galphimia glauca* and their chemical derivatives. *J. Nat. Prod*, 1, 59-61.
- Ito, N., Nagai, I., Yabe, T., Nunome, S., Hanawa, T. & Yamada, H. (2006). Antidepressant-like activity of a kampo (Japanese herbal) medicine Koso-San (Xiang Su San) and its mode of action via the hypothalamic-pituitary adrenal axis. *Phytomed*, 13, 658-667.
- Jacobson-Pick, S., Elkobi, A., Vander, S., Roseblum, K. & Richter-Lewin, G. (2008). Juvenile stress-induced alteration of maturation of the GABAA receptor alpha subunit in the rat. *International J. of Neuropsychopharmacology*, 11, 883-890.
- Jeralinsky, D., Quilfedt, J.A., Walz, R., Da Silva, R.C., Bueno e Silva, M., Bianchin, M. Schmitz, P., Zanatta, M.S., Ruschel, A.C., Paczko, N., Medina, J.M. & Izquierdo, I. (1994). Effect of the infusion of the GABA-A receptor agonist muscinol, on the role of the entorhinal cortex, amygdala & hippocampus in memory processes. *Behavioral & Neurol. Biology*, 61, 132-138.
- Jiang, W., Zhang, Y., Xiao, L., Van Cleemput, J., Ji Bai, G. & Zhang, X. (2005). Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *The Journal of Clinical Investigation*, 115, 3104-3116.
- Jung, C.G. (1969). *Psychology and Religion*. Bollingen Series XX, Princeton University Press.
- Kaplan, G.A. & Pamuk, E.R. (1996). Inequality in income and mortality in the United States: analysis of mortality and potential pathways. *Br. Med. J.*, 312, 999-1003.

- Katz, R.J., Roth, K.A. & Carrol, B.G. (1981). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 5, 247-251.
- Kawachi, I., Kennedy, B.P., Lochner, K. & Prothrow-Stith. (1997). Social capital, income inequality and mortality. *Am. J. Pub. Health*, 87, 1491-1498.
- Koadio, F., Kanko, C., Juge, M., Grimaud, N., Jean, A., Guesson, Y.T. & Petit, J.Y. (2000). Analgesic and antiinflammatory activity of an extract from *Parkia blobosi* used in traditional medicines in the Ivory Coast. *Phytother. Res.*, 14, 635-637.
- Kopp, M., Skiabski, A., Srabski, Szekely, A., Stauder, A. & Williams, R. (2007). Chronic stress and social: socioeconomic determination En: *Stress Responses in Biology and Medicine*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1113, 325-338.
- Kumar, V. (2001). Anti-stress activity of *Hypericum perforatum* L. *Indian J. Exp. Biol.* 39, 344-349.
- Laffan, E. W., Lisciotto, C.A., Gapp, D.A. & Weldon, D.A. (1989). Development of rotorod performance in normal and congenitally hypothyroid mutant mice. *Behavioral and Neural Biology*, 52, 411-416.
- Maickel, R.P. & Sprague, J.E. (1995). Role of ACTH fragments in alcohol consumption. *Stress, Gender & Alcohol Seeking Behavior*. *NIAA Research Monograph*, 29, 167-180.
- Markhou, A., Chiamulera, C., Geyer, M.A., Tricklebank, M. & Steckler, T. (2009). Removing obstacles in neuroscience drug discovery: the future path for animal models. *Neuropsychopharmacology*, 34, 74-89.
- Mason, J. W. (1975a). A historical view of the stress field. *J. Human Stress*, 1, 6-36.
- Mason, J. W. (1975b). A historical view of the stress field. *J. Human Stress*, 1, 22-36.
- Matossian, M.K. (1998). *Poisons of the Past, Epidemics and History*. Yale University Press: New Haven, CT.
- Matsumoto, K., Yamamoto, L.T., Watanabe, K., Yano, S., Shan, J., Pang, P.K., Ponglux, D., Takayana, H. & Horic, S. (2005). Inhibitory effect of mitralgynine, an analgesic alkaloid from Thai herbal medicine on contraction of vas deferans. *Life Sci*, 78, 87-194.
- Matuszewich, L., Karney, J.J., Carter, S.R., Janasik, S.P., O'Brien, J.L. & Friedman, R.D. (2007). The delayed effects of chronic unpredictable stress on anxiety measures. *Physiol. Beh*, 90, 674-681.
- McEwen, B. (2001). Molecules to mind: stress, individual differences and the social environment. *Annals N.Y. Acad. Sci.*, 935, 42-49.
- McEwen, B. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress. En: *Biobehavioral Stress Respon-*

- ses: *Protective and Damaging Effects*. Editado por R. Yehuda y B. McEwen. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1032, 1-7.
- MckRioch, D. (1971). Transition States as Stress. En: Levi, L. ed. *The Psychosocial Environment and Psychosomatic Diseases*. Oxford University Press. New York, Toronto, 241-250.
- Miczek, K., Nikuline, E., Kream, R.M., Carter, J. & Espejo, E.F. (2001). Behavioral sensitization to cocaine after a brief defeat stress: cfos expression in the PAG. *Psychoneuroendocrinol. (Berlín)*, 24, 225-234.
- Mizoguchi, K., Sun, N., Jin, X.L., Kase, Y. & Takeda, S. Saikokarykotsuboreito, (2007). A herbal medicine prevents stress-induced dysfunction of glucocorticoid negative system in rat brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 86, 55-61.
- Nakamura, T., Komi, N., Isogami, I., Koichi, U. & Ikegami, F. (2006). Memory and learning enhancing effect of Daikenchuta, a traditional medicine in mice. *J. of Natural Medicines*, 60, 64-67.
- Nash, J. (1985). Stress-induced consumption of ethanol by rats. *Life Sci.*, 37, 757-765.
- Nash, J. Jr. & Maickel, R.P. (1985). Stress-induced consumption of ethanol by rats. *Life Sci.*, 37, 757-765.
- Ojewole, J.A. (2006). Analgesic, anti-inflammatory & hypoglycaemic effects of an ethanol extract of *Zingiber officinal* rhizomes (Zingibaceae) in mice & rats. *J. Phytother. Res*, 20, 764-772.
- Ong, J.C., Brody, S.A., Large, C.H. & Geyer, M.A. (2005). An investigation of the efficacy of mood stabilizers in rodent models of prepulse inhibition. *J. Pharmacol. & Exp. Ther.* 315, 1163-1171.
- Pare, W. (1971). Frequency and probability of US-shock and adrenal hypertrophy in the rat. *Physiol & Behav.*, 6, 493-496.
- Perrine, D.M. (1996). *The Chemistry of Mind-Altering Drugs*. American Chemical Society, Washington, D.C.
- Petra, R.D., Reginatto, F. & De-Oaris, F. (2001). Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. *Phytother. Res.*, 15, 162-164.
- Politch, J.A. & Leshner, A.I. (1977). Relationship between plasma corticoesterona levels and levels of aggressiveness in mice. *Physiol. & Behav.*, 19, 781-787.
- Price, J. (1967). The dominant hierarchy and the evolution of mental illness. *Lancet*, 2, 243-246.
- Quirce, C.M. (1990). El estrés y sus implicaciones neuropsiquiátricas en la salud psicosomática y metabólica: una propuesta metodológica. *Neuroeje: Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas*, 8, 3-21.

- Quirce, C.M. (2008). Reporte de recopilación sobre la herbología del estrés, la analgesia, la ansiedad, la depresión y el psicotismo. Presentado a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica Proyecto No. VI 219-A7-129.
- Quirce, C.M. (2009). La Medición y Tratamiento del Psicotismo. *La Prensa Libre*. Marzo 20.
- Quirce, C.M. (2009). Modelos del estrés: Del siglo XIX al presente. Ponencia Simposio de Psicobiología: Escuela de Psicología de la Universidad de Costa Rica. Enviado con fines de revisión y publicación a la *Revista Costarricense de Psicología*
- Quirce, C.M. (2010). A novel stress theorem: historical perspectives & biological models. Manuscrito en preparación.
- Quirce, C.M., Odio, M. & Solano, J.M. (1981). The effects of predictable and unpredictable schedules of physical restraint upon rats. *Life Sciences*, 28, 1897-1902.
- Quirce, C.M. & Odio, M.L. (1984). Tyrosine effects on brain amine levels in rats exposed to repetitive restraint stress. *Acta Pharmacologica Sinica*, 5, 2226-2228.
- Quirce, C.M., Vargas, G., Coto, F. & Maickel, R.P. (1985). Alterations in stress induced responses in the rat produced by amino acids. *Stress Medicine*, 1, 225-229.
- Quirce, C.M, Vargas, G., & Maickel, R.P. (2007). Recientes adelantos en el área del estrés: los últimos veinticinco años. *Revista Costarricense de Psicología*, 39, 23-33.
- Quirce, C. Ml. & Maickel, R.P. (1983). Effects of exposure to stressful stimuli on conversion of glucose to CO<sub>2</sub> in mice. *Res. Commun. Pathol. & Pharmacol*, 42, 345-348.
- Quirce, C.Ml., Badilla, B., Badilla, S. & Martínez, M. El efecto de tres horarios de estresamiento sobre la analgesia, la ansiedad, la depresión y el psicotismo de la rata. Sprague Dawley. Proyecto de investigación VI 216-A7-129. Vicerrectoría de Investigación UCR. 2007-2009.
- Risbrough, V.B., Hauge, R.L., Roberts, A.L., Vale, W. & Geyer, M. A. (2004). Corticotrophin-releasing factor receptors CRF1 & CRF 2 exert both additive and opposing influences on defensive startle behaviour. *J. of Neuroscience*, 24, 5445-6552.
- Seligman, M.E.P. (1975). Helplessness: on depression, development and death. San Francisco: Freeman Publishing Company.
- Seligman, M.E.P. & Weiss, J. (1980). Coping behavior: learned helplessness, physiological change and learned inactivity. *Behavioral Res. & Therapy*, 18, 459-512.
- Selye, H. (1975). *The Stress of Life*. Revised edition. New York: McGraw-Hill Book Co.

- Selye, H. & Szabo, S. (1975). *Stress without Distress*. Toronto: McClelland y Stewart.
- Siergrist, J. (2005). Social reciprocity and health: New scientific and policy implications. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 1033-1038.
- Smith, K.K., Dharanaratne, H.R., Feltemstein, M.W. & Brown, S.L. (2001). Anxiolytic effects of Kava extracts and Kava lactones in the chick social separation stress paradigm. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 155, 89-90.
- Sterling, P. & Eyer, J. (1988). Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. En: Fisher, S. & Reason, J. ed. *Handbook of Life Stress Cognition and Health* John Wiley & Sons. New York. 185-201.
- Sudakov, K.V. (1980). Systems approach to the problem of emotional stress. En: Kvetnansky, E. & Kopin, I. ed. *Catecholamines and Stress: Recent Advances*. N.Y. Plenum Press, 95-118.
- Thiebot, M.H., Gangoumau, L., Richard, G. & Puech, A.J. (1991). Safety signal withdrawal: a behavioral paradigm sensitive to anxiolytic and anxiogenic drugs under identical experimental conditions. *Psychopharmacology*, 103, 415-424.
- Toal, L., Leslie, J.C. & Shepard, R.A. (1991). Effects of chlorpromazine and putative anxiogenics on conditional suppression in rats. *Physiology & Behavior* 49, 1085-1090.
- Trimifiño, P., Quirce, C.M. & Odio, M. (1980). Development of a model system for studies of stress I. Effects of predictable and unpredictable sessions of physical restraint. *The Pharmacologist*, 22, No. 518. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.
- Tsoory, M. & Richter-Levin, G. (2006). Learning under stress in the adult rat is differentially affected by "juvenile" or "adolescent" stress. *International J. of Neuropsychopharmacology* 9,713-728.
- Ursin, H. (1980). Personality, activation and somatic health. A New Psychosomatic Theory. En: *Coping and Health*. Editado por S. Levine y H. Ursin. New York: Plenum Press.
- Ursin, H. & Erickson, H.R. (2004). The cognitive activation theory of stress. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 567-592.
- Vandenbagaerde, A., Zanolli, P. & Puia, G. (2000). Evidence that total extract of *Hypericum perforatum* affects exploratory behavior and exerts anxiolytic effects in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 16, 627-33.
- Vollenweider, F.X. (1998). Recent advances and concepts in the search for biological correlates of hallucinogen-induced states of consciousness. *The Heffter Review of Psychedelic Research*, 1, 21-32.
- Vollenweider, F.X. & Geyer, M.A. (2001). A systems models of altered consciousness integrating natural

- & drug-induced psychoses. *Brain Res. Bulletin*, 65, 498-507.
- Wang, Y., King, L. & Chen, Y. (2005). Behavioral and biochemical effects of fractions prepared from Banxia Houpu decoction in depression models of mice. *Phytother Res*, 19, 526-529.
- Weiss, J. (1970). Somatic effects of predictable and unpredictable shock. *Psychosom. Med.*, 32, 397-408.
- Willner, P., Towell, S.A., Sampson, D., Sophokleous, S. & Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic mild unpredictable stress and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology* 93, 358, 364.
- Zhao, L. & Gan, A.P. (2005). Clinical and psychological assessment on Xinwei decoction for treating functional dyspepsia and anxiety. *Amer.J. Clin. Med.*, 33, 249-257.