



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^o Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

Fisiología de la emoción

Prof. Dr. Alcides A. Greca (*)

El procesamiento cerebral de situaciones que involucran sentimientos o vivencias que nos producen placer o displacer y su naturaleza es motivo de debate desde hace más de un siglo y actualmente ha dado lugar a varias teorías. En todas ellas, existe como punto de consenso que el cerebro actualiza de manera inconsciente una experiencia aprendida y la confronta con el estímulo que se le presenta. La forma en que tal actualización se produce permanece aún poco conocida, aunque se han hecho importantes avances en la comprensión de los circuitos cerebrales que se activan para el reconocimiento del estímulo y la respuesta emocional.

Circuitos cerebrales

Tradicionalmente se ha relacionado todo este proceso con el **sistema límbico cerebral**, un componente primitivo del sistema nervioso central (SNC) que tiene relación con mecanismos de supervivencia del individuo y de la especie.¹ Este sistema está constituido por una serie de estructuras, a saber: **hipocampo, septum, cortex cingulado, tálamo anterior, cuerpos mamilares, corteza orbitofrontal, amígdala, hipotálamo y algunas porciones de los ganglios basales.**

En particular la **amígdala**, una pequeña estructura del lóbulo temporal, ha demostrado tener gran importancia en el proceso, dado que distintas lesiones experimentales de la misma han producido como respuesta, reacciones emocionales positivas y negativas. Las células de esta estructura son sensibles a

los **componentes de recompensa y de castigo** implicados en los distintos estímulos, así como también su integración social.

La amígdala **recibe aferencias de todos los sistemas sensoriales y también de las áreas de asociación compleja.**² Estas aferencias se originan **tanto a nivel cortical como talámico**, lo cual permite una amplia variedad de información representacional, desde sensaciones primitivas, procesadas en el tálamo, hasta objetos completos en la corteza y escenas contextualizadas complejas en el hipocampo. **Todo este influjo de aferencias converge en el núcleo lateral de la amígdala, y las de mayor complejidad en el núcleo basal.** A su vez, la amígdala proyecta numerosas **aferencias que producen respuestas conductuales como expresiones faciales, movimientos corporales y respuestas autonómicas y endocrinas.** Casi todas estas **aferencias se originan en el núcleo central de la amígdala pero hoy se conoce que existe un complejo interjuego de subnúcleos con funciones individuales, regulados en conjunto por sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos** que se activan alternativamente en relación con los distintos estímulos.

Todos estos circuitos anatómicos han sido estudiados en animales a través del experimento consistente en relacionar un estímulo displacentero (p. ej. corriente eléctrica aplicada a los pies) con una señal lumínica o sonora, que luego evoca el estímulo sin que éste se produzca, generando en el animal una sensación de temor. Este modelo experimental se ha mostrado particularmente exitoso para el estudio del proceso estímulo-emoción-respuesta motriz, autonómica y endocrina.^{3 4}

La amígdala se convierte de esta manera, en un componente central de la **memoria emocional**, un proceso de acumulación de experiencias y evocaciones que se diferencia de la denominada **memoria declarativa** que es aquella que simplemente guarda y recupera información de hechos, personas u objetos sin darles ninguna connotación afectiva y que **se ubica anatómicamente en el hipocampo.** En los últimos años los estudios experimentales antes mencionados, han sido complementados con evaluaciones imagenológicas dinámicas en pacientes con daño cerebral y así se ha

(*) Prof. Dr. Alcides A. Greca

Profesor Titular de la 1^o Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y Director de la Carrera Universitaria de Posgrado de Especialización en Clínica Médica - Universidad Nacional de Rosario - Argentina.
Jefe del Servicio de Clínica Médica - Hospital Provincial del Centenario - Rosario - Argentina

Correspondencia a: Entre Ríos 190 - 7^o B
(2000) Rosario - Argentina
e-mail: algreca@clinica-unr.org

© 2007 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^o Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

Marzo de 2008

comprobado que la amígdala participa en el aprendizaje del miedo y otras emociones.⁵

Se han diseñado modelos computacionales de estudio de las respuestas emocionales a estímulos, concibiéndolos de a pares (p.ej. miedo-alivio) y explorando los mecanismos que transforman los estímulos puros en otros con contenido emocional. De tal manera se concibe al **sistema hipocampo-amigdalino** como una zona de convergencia de las vías de estímulos condicionados y no condicionados, el **septum** como una zona de oposición de las representaciones y el **hipotálamo, el núcleo del tracto solitario y la formación reticular** como una zona de inputs viscerales y sómato-sensoriales. Las representaciones corticales están siempre sujetas al mecanismo de atención, lo cual supone una conexión importante entre la amígdala y el **locus coeruleus**, núcleo fuertemente involucrado en la atención.

Todos estos modelos de base cibernética son utilizados por los investigadores en psicología experimental, inteligencia artificial y ciencias cognitivas para formular una **conexión entre cognición y emoción**. Una rama interesante de este tipo de experiencias es el **análisis de las expresiones faciales**, tempranamente aprendidas y su relación con distinto tipo de emociones (alegría, pena, sorpresa, enojo, etc). Estos estudios han permitido identificar **neuronas específicas especializadas para cada tipo de expresión facial, ubicadas en áreas del neocortex temporal y en la amígdala** y también se ha comprobado que se producen **cambios reactivos del nivel y la distribución del flujo sanguíneo facial**, ante los diversos estados emocionales.⁶

Estos conocimientos han dado lugar al desarrollo de un **nuevo paradigma** que concibe a la **emoción como un mecanismo de respuesta del organismo de una manera adaptativa al estímulo medioambiental más que un estado puramente subjetivo** y dan lugar a un área sumamente extensa de investigación científica.

Fisiopatología de las emociones negativas

En las últimas décadas se ha obtenido una buena cantidad de evidencia en relación con **daño cardiovascular y cerebrovascular desencadenado por emociones negativas** (ansiedad, depresión, stress laboral, stress marital, etc) actuando en forma aguda y crónica. En el estudio INTERHEART, llevado a cabo en 52 países, sobre 29972 pacientes con el diseño caso-control, se estimó el impacto relativo del distress psicosocial sobre el riesgo de desarrollar infarto de miocardio y se lo encontró más importante que varios factores de riesgo tradicionales tales como hipertensión arterial, obesidad abdominal, diabetes, etc. **Un alto nivel de distress psicosocial confirió un riesgo aumentado 2.5 veces, comparando con un nivel bajo de distress psicosocial e incluyendo en la comparación todos los otros factores. El riesgo poblacional de esta condición (incidencia de enfermedad en la población**

que se podría eliminar si el estímulo cesara) se estimó en 32.5%.⁷

Es bien conocido que las emociones negativas pueden facilitar conductas de riesgo como consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias, falta de adherencia a planes alimentarios saludables y actividad física, pero además hoy se sabe que son capaces de favorecer el desarrollo de enfermedad cardiovascular por medio de la **activación del sistema nervioso adrenérgico y del eje hipotálamo-hipófiso-adrenocortical, disregulación inmunológica y favorecimiento del proceso inflamatorio**.

La ira, la ansiedad y la depresión se han visto relacionadas en numerosos estudios prospectivos, con eventos cardiovasculares (tomando especialmente en cuenta puntos finales duros como infarto de miocardio no fatal y muerte súbita) en población libre de enfermedad al comienzo del estudio.

Ya en 1987 se publicó el Northwick Park Heart Study que siguió a 1457 hombres sanos a lo largo de diez años. **Los que presentaban los niveles más altos de ansiedad fóbica tuvieron un riesgo relativo de enfermedad coronaria de 3.77 comparados con los que no mostraban ansiedad, una vez controlados estadísticamente los factores de riesgo tradicionales.⁸** Desde entonces, más de 10 nuevos estudios produjeron hallazgos consistentes. Recientemente se encontró que en la población americana, tanto en hombres como en mujeres, **la ansiedad se relacionó con un 60% de aumento del riesgo de enfermedad coronaria, independientemente de otros factores.⁹**

En 2002, un metaanálisis de 11 estudios encontró una **fuerte correlación positiva entre depresión y enfermedad coronaria, con un riesgo relativo de 2.69 para individuos con depresión mayor y de 1.49 para aquellos con estado de ánimo deprimido.¹⁰** Diez estudios prospectivos posteriores reafirmaron estos hallazgos. El desorden de stress postraumático, íntimamente vinculado con ansiedad y depresión, ha mostrado resultados similares, aunque se necesitan nuevos estudios para confirmar esta asociación.

En un número más reducido de estudios, también se ha hallado un aumento del riesgo relativo de enfermedad coronaria en individuos con altos niveles de ira. Cinco estudios prospectivos demostraron en individuos sanos, que **la ira multiplicó por 1.5 a 3 veces el riesgo en un seguimiento de entre 5 y 15 años.¹¹**

Nivel de las emociones y riesgo de enfermedad cardiovascular

Los estudios epidemiológicos sobre esta problemática no pueden diseñarse comparando individuos expuestos con no expuestos a emociones negativas, porque todos estamos expuestos aun dentro de niveles considerados normales. En realidad **la enfermedad cardiovascular se relaciona con la intensidad de los estímulos en una relación dosis-**

respuesta como un continuo, sin que exista un punto de corte entre estímulos normales y patológicos. Esto sugiere que sujetos con niveles de síntomas subclínicos pueden tener también aumento del riesgo.

En el *Normative Aging Study*, se siguió durante 7 años a 1305 varones libres de enfermedad al ingresar al estudio. El nivel de ansiedad se midió a través de referencias de los propios sujetos en base al *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* y se estimó que aquellos con niveles más altos de ansiedad tenían un riesgo de desarrollar enfermedad coronaria 2.5 veces mayor que los de niveles más bajos. Los que tenían niveles de ansiedad apenas elevado, presentaban también riesgo ligeramente aumentado, confirmando la relación dosis-respuesta.¹² Estudios posteriores confirmaron estos hallazgos.

El efecto agudo de las emociones intensas se ha vinculado con inestabilización eléctrica del corazón por sobreactivación adrenérgica, pero también se ha sugerido el efecto disparador de la emoción en relación con el mecanismo de aterogénesis. En un estudio de Mittleman *et al* sobre el efecto inmediato de las grandes emociones, se estableció un riesgo de desarrollar infarto de miocardio de más del doble en las dos horas posteriores a un episodio de ira o ansiedad extrema. Resultó interesante que el uso crónico de aspirina, pareció mitigar este efecto favorecedor del infarto.¹³

El *Normative Aging Study* antes mencionado, encontró una relación directa entre niveles de ansiedad y alteración del control autonómico del corazón que se manifestó como disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.¹⁴ Estudios más recientes demostraron progresión de aterosclerosis relacionada con ansiedad (una vez desestimados diversos factores confundidores), midiéndola a través del espesor íntima-media carotídeo.¹⁵

Los biomarcadores y los genes

Es discutido el valor de los biomarcadores relacionados con aterosclerosis como proteína C reactiva ultrasensible, fibrinógeno, cortisol e interleukina 6 y su vinculación con ansiedad, ira y depresión.¹⁶ Algunos trabajos en animales han demostrado que el factor nuclear kappa beta controla una variedad de genes que se encuentran sobrerregulados tanto en la aterosclerosis como en el stress psicosocial.¹⁷ Son necesarios nuevos estudios en seres humanos a fin de establecer el verdadero rol de estos elementos diagnósticos.

En cuanto a los estudios genéticos, recientemente se identificó en investigaciones con animales, un gen denominado *Stathmina* que se vincula con el temor y la ansiedad y que estaría sobreexpresado en la amígdala, que se considera el sitio fundamental en el circuito cerebral del miedo. Las ratas knockout para este gen evidenciarían ausencia completa de la sensación de temor.¹⁸

En 1234 mujeres participantes en el estudio de las enfermeras (*Nurses Health Study*), una investigación que involucró 120000 enfermeras, se observó que un polimorfismo del gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) se relacionó con ansiedad fóbica.¹⁹ En un estudio separado de esta misma cohorte, se encontró relación entre ansiedad fóbica y desarrollo de enfermedad coronaria.²⁰

Otros estudios han sugerido la importancia del polimorfismo del gen transportador de serotonina, que se ha relacionado con ansiedad y depresión así como también con longevidad. Resulta de interés su investigación en relación con la enfermedad cardiovascular.

En los últimos años se ha comenzado a investigar el rol de las interacciones sociales positivas y el eventual efecto protector contra la aterosclerosis y la enfermedad coronaria, condición que ha sido denominada resiliencia psicológica.²¹ En este sentido, se ha observado en varios estudios que el optimismo, una vez depurados otros factores confundidores, se ha relacionado con una reducción de hasta el 50% del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.^{22 23 24} También el optimismo ha sido vinculado con una progresión más lenta de lesiones ateroscleróticas en un seguimiento a lo largo de tres años.²⁵

Conclusión

Con la limitada evidencia disponible hasta el momento, las intervenciones psicosociales no han mostrado ser capaces de reducir la incidencia de eventos cardíacos en estudios controlados en poblaciones que habían sufrido infarto de miocardio. Es importante considerar que el efecto de las emociones puede ser diferente en individuos sanos que en aquellos que ya sufren enfermedad. Se necesitan nuevos estudios controlados, adecuadamente diseñados para evaluar la duración, intensidad y reversibilidad de los factores emocionales negativos sobre la enfermedad cardiovascular. Dado que la exposición a emociones negativas suele ser prolongada, y en algunos casos dura toda la vida, es posible que la intervención en un punto específico de este continuo no sea suficiente para revertir el proceso y resultaría de gran interés la identificación temprana de estos factores psicosociales negativos a fin de poder intervenir sostenidamente sobre ellos en etapas iniciales de la vida.

Bibliografía

- 1 LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*. 2000; 23: 155-184.
- 2 Pitkanen A, Savander V, LeDoux JE. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends in Neurosciences*. 1997; 20 (11): 517-523.

- ³ Davis M. Anatomic and physiologic substrates of emotion in an animal model. *J Clin Neurophysiol*. 1998; 15 (5): 378-387.
- ⁴ Fendt M, Fanselow MS. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999; 23 (5): 743-760.
- ⁵ Phelps EA, Anderson AK. Emotional memory: what does the amygdala do? *Curr Biol*. 1997; 7 (5): R 311-314.
- ⁶ Ekman P. Facial expression of emotions: New findings, New Questions. *Psychological Science* 1992; 3 (1): 34-38.
- ⁷ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
- ⁸ HKAaines AP, Imeson JD, Meade TW. Phobic anxiety and ischaemic heart disease. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987; 295: 297-299.
- ⁹ Thurston R, Kubzansky LD, Kawachi I, et al. Do depression and anxiety mediate the link between educational attainment and coronary heart disease? *Psychosom Med* 2006; 68: 25-32.
- ¹⁰ Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. *Am J Prev Med* 2003; 23: 51-61.
- ¹¹ Chang PP, Ford DE, Meoni LA et al. Anger in young men and subsequent premature cardiovascular disease: the precursors study. *Ann Intern Med* 2002; 162: 901-906.
- ¹² Kawachi I, Sparrow D, Spiro A et al. A prospective study of anger and coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation* 1996; 94: 2090-2095.
- ¹³ Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *Circulation* 1995; 92: 1720-1725.
- ¹⁴ Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS et al. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). *Am J Cardiol* 1995; 75: 882-885.
- ¹⁵ Paterniti S, Zureik M, Ducimetiere PJT et al. Sustained anxiety and 4-year progression of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 136-141.
- ¹⁶ Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF et al. Emotions, morbidity and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Ann Rev Psychol* 2002; 53: 83-107.
- ¹⁷ Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1920-1925.
- ¹⁸ Shumyatsky GP, Malleret G, Shin RM et al. Stathmin, a gene enriched in the amygdala, controls both learned and innate fear. *Cell* 2005; 123: 697-709.
- ¹⁹ McGrath M, Kawachi I, Ascherio A et al. Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1703-1705.
- ²⁰ Albert CM, Chae CU, Rexrode KM et al. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* 2005; 111: 480-487.
- ²¹ Kubzansky LD. Sick at heart: The pathophysiology of negative emotions. *Clev Clin J Med* 2007; 74 (Suppl 1): S67-S72.
- ²² Kubzansky LD, Sparrow D, Vokonas P et al. Is the glass half empty or half full? A prospective study of optimism and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Psychosom Med* 2001; 63: 910-916.
- ²³ Giltay EJ, Kamphuis MH, Kalmijn S et al. Dispositional optimism and the risk of cardiovascular death: the Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 431-436.
- ²⁴ Giltay EJ, Geleijnse JM, Zitman FG et al. Dispositional optimism and all-cause and cardiovascular mortality in a prospective cohort of elderly dutch men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1126-1135.
- ²⁵ Matthews KA, Raikonen K, Sutton-Tyrell K et al. Optimistic attitudes protect against progression of carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women. *Psychosom Med* 2004; 66: 640-644.