

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## LINEA DE TRABAJO

# INVESTIGACION EN PSIQUIATRIA: HACIA UNA HIPOTESIS ETIOPATOGENICA DEL TRASTORNO DE PANICO\*

Dr. SERGIO GLOGER KOJCHEN\*

Además de su intención primaria de búsqueda de nuevos conocimientos, la investigación clínica puede ser concebida como un eje conductor alrededor del cual se integran en armonía los diversos elementos del quehacer médico. El desarrollo de una línea de investigación sistemática define una actitud y genera una estructura de trabajo que ofrece diversas oportunidades a las que difícilmente se podría acceder de otro modo, tales como actualizar el conocimiento a través de una actitud crítica ante lo "conocido" y curiosa ante lo ignorado, y enriquecerlo bajo el prisma de un grupo de trabajo interdisciplinario y del desafío permanente del estudiante. El paciente debiera beneficiarse de la investigación clínica no sólo por el avance en el conocimiento de una materia específica, sino directamente, a través de una relación en la cual la actitud del investigador se traduce en un interés genuino y en hacerse cargo del cuidado comprometido y sistemático del otro.

La angustia es el tema central de la línea de trabajo que hemos desarrollado durante las últimas dos décadas. La motivación original fue clínica, por la necesidad de tratar eficazmente a los consultantes del servicio de urgencia de un hospital general. Concurrían reiteradamente con sensación de muerte inminente y sin hallazgos físicos que explicaran la extrema alarma con que vivían la repetida aparición de intensas molestias, de preferencia neurovegetativas. Nuestros primeros estudios (1) exploraron diversas alternativas farmacológicas para controlar la angustia de pánico y sus complicaciones, la ansiedad anticipatoria (temor de nuevas crisis) y las consecuentes conductas evitativas (agorafobia) de situaciones o lugares asociados con dificultad para huir o buscar ayuda en caso de nuevos episodios. A partir de la relativa especificidad de los fármacos en el tratamiento de este trastorno, surgieron preguntas sobre los sistemas neurobiológicos comprometidos. Del mismo modo, los antecedentes biográficos de los pacientes sugerían posibles patrones comunes de vulnerabilidad psicológica.

En el presente artículo presentaremos un resumen de tres trabajos de reciente publicación, que aportan información de gran interés para una mejor comprensión del trastorno de pánico (TP), y a la luz de ellos comentaremos algunos de nuestros propios hallazgos. En el primero de ellos, que será descrito en mayor detalle, Gorman y cols. (2) desarrollan una hipótesis neuroanatómica del trastorno. Este trabajo constituye el primer esfuerzo importante por integrar bajo un modelo único los aportes de investigaciones de naturaleza neurofisiológica, farmacológica y terapéutica, tanto en humanos como en animales. El planteamiento medular es que existirían evidencias para identificar un nivel neuroanatómico específico para cada uno de los síntomas que caracterizan la tríada del TP, a saber: crisis de pánico: tronco cerebral, ansiedad anticipatoria: sistema límbico y evitación fóbica: corteza prefrontal.

**Crisis de pánico-tronco cerebral.** El aumento de las descargas neuronales a nivel del *locus coeruleus*, principal centro noradrenérgico localizado en el tronco del cerebro, sería responsable de la irrupción de cada crisis de pánico. Esta hipótesis se sustenta en primera instancia en la observación de los síntomas que comunican los pacientes, quienes experimentan los ataques de pánico con manifestaciones de una gran actividad del sistema nervioso autónomo. Por otra parte, existen numerosas evidencias experimentales sobre la reproducción de las crisis mediante la administración de sustancias que son farmacológicamente activas a nivel del tronco cerebral. Asimismo, psicofármacos como la imipramina, que en estudios clínicos poseen un demostrado efecto antipánico, disminuyen la frecuencia de descarga del *locus coeruleus*.

El *locus coeruleus* también recibe aferencias periféricas a través del sistema vagal, vía los tractos ascendentes del *nucleus solitarius* y el *nucleus gigantocelularis*. La vía descrita explicaría la influencia de variaciones respiratorias y metabólicas en la expresión clínica de las crisis de pánico. La exposición a CO<sub>2</sub> al 5% y la infusión de lactato de sodio son

\* Financiado por Proyecto FONDECYT 797-91

\*\* Profesor Adjunto de Psiquiatría, Programa de Trastornos por Ansiedad, Departamento de Psiquiatría

utilizados como modelos experimentales para gatillar crisis de pánico en pacientes que cursan con el trastorno; evidencias experimentales en animales demuestran que el efecto final de estas sustancias es la estimulación de quimiorreceptores centrales, que a su vez estimulan el *locus coeruleus*.

Por otra parte, se sabe que la actividad del *locus coeruleus* es modulada a través de fibras provenientes del núcleo medial del rafe, donde se centralizan las principales vías de serotonina, lo cual a su vez daría cuenta de la eficacia clínica de aquellos fármacos con alta potencia serotoninérgica.

**Ansiedad anticipatoria-sistema límbico.** El sistema límbico es considerado el área cerebral donde asientan la mayor parte de las emociones humanas básicas, dentro de las cuales se puede incluir la ansiedad anticipatoria. Estas ideas están en línea con las proposiciones de Gray, en cuanto a que una mayor actividad en el *locus coeruleus* inhibe la actividad de la región hipocámpica del sistema límbico, generando así ansiedad de tipo generalizada. En apoyo de lo expuesto, existen trabajos que demuestran que el diazepam es eficaz en disminuir la ansiedad anticipatoria, pero no bloquea la provocación de ataques de pánico por infusión de lactato. Por su parte, el área límbica es particularmente rica en receptores benzodiazepínicos. También los estudios de Reiman, con tomografía por emisión de positrones, sugieren el origen límbico de la ansiedad anticipatoria: sólo aquellos pacientes que estaban a punto de tener una crisis de pánico, luego de la infusión de lactato, mostraron una asimetría en el flujo sanguíneo de una región específica de la estructura límbica, el giro parahipocámpico.

La capacidad de las crisis de pánico de generar ansiedad anticipatoria también puede ser entendida como un ejemplo del fenómeno de *kindling*; la estimulación repetida de neuronas límbicas por descargas provenientes del tronco produce una baja del umbral para la estimulación excitatoria postsináptica en el sistema límbico, con lo cual ulteriores estímulos "subpánico" serían capaces de mantener altos niveles de ansiedad anticipatoria. Este modelo se ve refrendado por la evolución clínica que generalmente se observa en los pacientes con TP. Adicionalmente, se sabe que las benzodiazepinas son capaces de bloquear el desarrollo de *kindling* y que el área límbica es particularmente susceptible para desarrollar este fenómeno.

**Evitación fóbica-corteza prefrontal.** La mayor parte de los animales desarrollan conductas de evitación una vez que son expuestos a estímulos aversivos. Sin embargo, en animales inferiores esta conducta se extingue si los estímulos aversivos no se reiteran. En cambio, en humanos es frecuente que luego de estímulos aversivos únicos o escasos, la evitación se mantenga por largos años. La conducta de evitación fóbica es entendida como un fenómeno aprendido, que a diferencia del ataque de pánico y de la ansiedad anticipatoria, comprende capacidades cognitivas superiores de nivel cerebral cortical; se estima que el área prefrontal es responsable de la integración de fenómenos aprendidos y emociones complejas. Es aquí donde se produciría la asociación entre la tormenta fisiológica con el contexto ambiental y las cogniciones que sue-

len acompañar el ataque de pánico, con la consiguiente necesidad de evitar dichas situaciones o estímulos.

Existen extensas conexiones aferentes y eferentes de la corteza prefrontal, tanto con estructuras límbicas, como con el tronco cerebral. Lo descrito anteriormente explicaría la capacidad que tienen las técnicas de orientación cognitivo-conductual de mejorar la tolerancia y disminuir la frecuencia de las crisis, como también el modo en que las técnicas de relajación disminuyen la ansiedad anticipatoria en presencia de estímulos aversivos.

En resumen, de acuerdo a este modelo, los diversos tratamientos que han sido utilizados con éxito en el TP no sólo tendrían su influencia en componentes sintomáticos distintos, sino que también actuarían en áreas específicas del sistema nervioso central:

- Los fármacos con demostrado efecto antipánico bloquearían las crisis a nivel del tronco cerebral.
- Las técnicas de relajación, entrenamiento respiratorio y benzodiazepinas reducirían la ansiedad anticipatoria a nivel del área límbica.
- Las técnicas terapéuticas cognitivas y de desensibilización reducirían las conductas de evitación, ejerciendo su efecto a través de las áreas de aprendizaje prefrontales de la corteza cerebral.

Los autores también plantean que esta hipótesis no valida ni contradice las concepciones de naturaleza psicodinámica.

En el trabajo que revisaremos a continuación, Donald F. Klein (3), quien fuera el primero en proponer la validez del TP como unidad nosológica, postula que la disfunción primaria estaría a nivel de un sistema de alarma de sofocación, que se activaría erróneamente debido a una hipersensibilidad al  $CO_2$ , desencadenando así el proceso que lleva a la crisis de pánico. La importancia que tienen las señales de sofocación para el sistema nervioso central se entendería porque el cerebro utiliza el 24% del consumo total de oxígeno y representa sólo el 2% del peso corporal.

La argumentación para sostener esta hipótesis considera que la experiencia de sofocación es extraordinariamente aversiva, que los mecanismos fisiológicos para detectar sofocación son monitoreados por aumentos de la  $PaCO_2$  y del nivel de lactato cerebral y que el umbral de sensibilidad para  $CO_2$  es de naturaleza evolutiva y podría desregularse. Klein afirma que el síntoma disnea está presente prácticamente siempre en las crisis de pánico, y escasamente en las reacciones de miedo ante el peligro. Las pruebas de provocación farmacológica que activarían específicamente el sistema de alarma - sofocación propio del pánico, son el lactato, bicarbonato,  $CO_2$  al 5% e isoproterenol, en tanto que yohimbina, cafeína, MCPP (agonista serotoninérgico) y FG 7142 (agonista inverso benzodiazepínico), despiertan grados variables de activación autonómica y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), fisiológicamente similares al producido por miedo, estrés y dolor. Esta fisiología sería compartida por los trastornos ansiosos y las reacciones de emergencia normales. Las crisis de pánico no conllevan una activación del eje HPA, tal como ocurre en el síndrome general de alarma (Selye) ante la expo-

sición a estresores. Sin embargo, lo anterior sí ocurriría en el TP complicado con agorafobia. Otras variables fisiológicas que distinguirían el pánico no complicado de la agorafobia, son los niveles de cortisol aumentados y test de supresión por dexametasona alterado en los agorafóbicos.

Una rara enfermedad, denominada *Ondine's curse*, síndrome congénito de hipoventilación central, serviría de respaldo a la existencia de un detector central de sofocación. Se trata de recién nacidos que respiran sólo en vigilia, cesan de respirar durante el sueño, con lo cual caen en hipoxia y pueden morir. Estos niños no muestran signos de urgencia respiratoria cuando están gravemente hipoxémicos o hipercápnicos, lo cual sugiere fuertemente la ausencia de un detector específico de sofocación. Una alta asociación con la enfermedad de Hirschsprung sugiere que el defecto se encuentra a nivel de neuronas del sistema serotoninérgico. El estimulante respiratorio doxapram, que además posee efectos panicogénicos, beneficia la ventilación en estos niños, en tanto que imipramina reduce la ventilación. Por lo tanto, de acuerdo a esta hipótesis, el defecto en esta enfermedad sería inverso al del TP.

Estímulos externos de naturaleza psicosocial, como el encierro, la inmovilidad, o señales de ahogo en otras personas, también podrían activar este sistema de alarma. Según el autor, esta hipótesis también permitiría unificar explicativamente una variedad de observaciones clínicas y de investigación, entre ellas crisis de pánico nocturnas, exacerbación premenstrual y post-parto, y mejoría durante el embarazo y la lactancia, a través de modificaciones fisiológicas relacionadas con hiperventilación.

El trabajo más reciente de los que haremos referencia, es el de Shear y cols., quienes postulan un modelo psicodinámico para el TP (4). Este modelo propone una relación entre el funcionamiento psicológico actual, incluyendo los síntomas, las experiencias tempranas y los rasgos psicológicos permanentes. El método consistió en entrevistar a un grupo de nueve pacientes con TP, para describir sus características comunes. Entre las más prominentes estaban los temores excesivos desde la infancia, incomodidad con la agresión y una baja autoestima. La mayor parte recordó al menos a uno de sus progenitores como atemorizador, crítico y controlador. También fueron muy frecuentes los antecedentes de conflictos conyugales, el alcoholismo y la percepción de uno de los padres como pasivo y temeroso. Las mujeres del grupo describieron a sus parejas como pasivas, amables y no agresivas. En relación a estresores que precedieron la aparición de las crisis de pánico, un tema común fue la percepción de sentirse frustrado y resentido en situaciones de relación personal o laboral.

Sobre la base de estas entrevistas y los resultados de otras investigaciones, los autores proponen que existiría una actitud temerosa innata a situaciones no familiares; la exposición a determinadas conductas parentales que potencian la temerosidad llevaría a trastornos en el desarrollo de las relaciones objetales, lo que se manifestaría a través de la persistencia de conflictos en la dimensión dependencia-independencia. Las relaciones objetales representan el aspecto

intrapésico que determina el modo de experimentar y el modo de plantearse ante las relaciones con otros y con el mundo externo en general, y se desarrollan a partir de la internalización de vínculos tempranos. Algunos de estos individuos serían sensibles a la separación y en exceso dependientes de terceros, en tanto que otros serían sensibles a sentirse sofocados, lo cual se expresa en conductas particularmente independientes. En ambos casos esto llevaría a que las relaciones objetales estuvieran caracterizadas por representaciones débiles de sí mismo, en contraste con representaciones poderosas de los otros. La dificultad para exponerse a situaciones no familiares impediría el desarrollo de mecanismos de defensa y estrategias de enfrentamiento exitosas, las que permanecerían inmaduras y focalizadas en mantener una distancia tolerable (ni muy cercana, ni muy lejana) de los otros percibidos como poderosos.

### Resultados de nuestra línea de investigación

La línea de trabajo desarrollada en años recientes por nuestro grupo de trabajo se basa en la concepción de que la angustia de pánico es una entidad psicofisiológica, en la cual concurren variables ambientales, psicológicas y genético-biológicas para su expresión, evolución y complicaciones. Si bien lo anterior puede afirmarse para cualquier entidad psicopatológica, las razones por las cuales es de particular interés el estudio del TP pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. La angustia ha sido la piedra angular en el desarrollo de las principales corrientes de pensamiento y teorías psicológicas, conductuales y neurofisiológicas.
2. El TP posee una fenomenología clínica excepcionalmente precisa y delimitada.
3. Los síntomas neurovegetativos, psicológicos y conductuales son identificables con claridad por separado, pero a la vez se imbrican y modifican recíprocamente, conformando un fenómeno clínico característico.
4. La investigación neurobiológica apoya la relativa homogeneidad y la validez nosológica del trastorno.
5. La experiencia clínica y los estudios de orientación psicosocial sugieren elementos comunes en la biografía y en los rasgos psicológicos de los pacientes.
6. Se reconoce en la actualidad que la evolución a mediano y largo plazo del trastorno tiene una alta tasa de recurrencias, a pesar de la adecuada respuesta al tratamiento farmacológico.

En consideración a lo anterior, un mayor conocimiento del modo en que interactúan estas variables podría arrojar luz sobre la etiopatogenia del TP y aportar así al desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces. A la vez, los eventuales hallazgos podrían tener un particular valor en cuanto a enriquecer la comprensión de la angustia como emoción humana básica.

La hipótesis central que adoptamos para el estudio de las variables psicológicas y ambientales encuentra su fundamen-

Tabla 1. Amenaza de ruptura de vínculo

	T. de pánico		Grupo de comparación		p
	n	%	n	%	
Enfermedad en la niñez					0,062
Sí	9	16,3	3	5,3	
No	46	83,6	53	94,6	
Conflicto familiar					0,001
Sí	29	52,7	9	16,0	
No	26	47,2	47	83,9	
Total amenaza de ruptura de vínculo					0,001
Sí	36	65,4	12	21,4	
No	19	34,5	44	78,5	

to en la observación clínica de que los eventos de separación se pesquisan con frecuencia en los pacientes con TP, como un antecedente de la infancia y también en los periodos que preceden a la irrupción de los síntomas. Se desarrollaron dos líneas de trabajo:

- La primera comparó un grupo de pacientes con TP (DSM III R) con un grupo de sujetos sin enfermedad médica ni emocional, en relación a la frecuencia y características de eventos biográficos de separación y autopercepción de ansiedad infantil (5);

- Un segundo diseño estudió los efectos de un tratamiento farmacológico sobre las características psicológicas de un grupo de pacientes (n=20), mediante la administración de un test psicológico proyectivo que evalúa "relaciones objetales". En el "estudio biográfico", los eventos ocurridos hasta los 18 años de edad fueron agrupados en tres categorías: pérdida real (muerte o abandono de los progenitores), pérdida simbólica (percepción de lejanía emocional) y amenaza de ruptura del vínculo (conflicto familiar o enfermedad prolongada en la infancia).

Se encontró que la percepción de lejanía emocional (29% vs 11%,  $p < 0,025$ ) y la amenaza de ruptura de vínculos (65% vs 21%,  $p < 0,001$ ) fueron significativamente mayores (Tabla 1) en el grupo de pacientes respecto al grupo de comparación. En las pérdidas reales, en cambio, la diferencia encontrada no fue estadísticamente significativa (54% vs 41%,  $p = 0,15$ ). La ansiedad en la infancia, clasificada según los criterios de la clasificación DSM-II-R, fue significativamente mayor en el grupo de los pacientes: ansiedad excesiva (60% vs 19%,  $p < 0,001$ ), de separación (61% vs 16%,  $p < 0,001$ ) y por evitación (20% vs 7%,  $p < 0,05$ ).

En el estudio de "variables psicológicas" (6), se consiguió localizar, a tres años plazo, al 70% de la muestra original

(14/20): investigadores independientes evaluaron la condición clínica actual y administraron por segunda vez el test de relaciones objetales (Phillipson). En la evaluación de éstas, se estudió el tipo de ansiedad predominante y la calidad y eficacia de los mecanismos de defensa. Los hallazgos más relevantes fueron los siguientes:

1.- Ocho de los 14 pacientes se encontraban clínicamente asintomáticos y sin tratamiento, en tanto que los 6 restantes presentaban intensidades variables de síntomas y aún requerían de medicación.

2.- Las características esenciales del tipo de ansiedad, mecanismos de defensa y relaciones objetales, no se modificaron en la reevaluación, incluso en aquellos pacientes que mostraron buena evolución clínica.

3.- Hubo un predominio de ansiedad de tipo persecutorio, en contraposición a ansiedad de tipo depresiva (12/14).

4.- Los mecanismos psicológicos de defensa utilizados para manejar la angustia fueron de naturaleza más bien primaria (tales como escisión, negación, proyección, idealización y aislamiento afectivo).

5.- Se encontró una asociación entre una mayor intensidad inicial de la ansiedad persecutoria con una peor evolución clínica.

6.- También se pudo establecer una mejoría en la eficacia de los mecanismos de defensa utilizados en aquellos pacientes que respondieron mejor al tratamiento farmacológico, aun cuando el tipo de mecanismo continuó siendo el mismo.

Algunas de las limitaciones propias del método empleado, como el diseño retrospectivo en el primer caso y la ausencia de grupo control con otra enfermedad en ambos, impiden confirmar la especificidad de los hallazgos. Sin embargo, los resultados sugieren que las variables estudiadas podrían jugar un papel importante en la etiopatogenia o evolución del TP, ya

que la frecuencia de eventos de separación, en particular aquellos de carácter más subjetivo, está presente en una alta proporción de los pacientes en comparación con el grupo control sano. Por otra parte, la estabilidad en el tiempo de los rasgos psicológicos descritos en los pacientes, aun en ausencia de síntomas clínicos, también apoya la posibilidad de que ciertas disfunciones psicológicas se asocien etiológicamente con el trastorno, tal como ya ha sido demostrado en el campo biológico.

Hemos descrito tres publicaciones que formulan hipótesis sobre la etiopatogenia del TP, con información que proviene de disciplinas generalmente concebidas como competitivas y excluyentes entre sí. También merece ser destacado que el carácter especulativo de las hipótesis es explícitamente reconocido por los autores, aun cuando generalmente se apoyen en los resultados de estudios con método apropiado. Los datos generados por nuestros propios estudios están en consonancia con los modelos descritos, ya que sugieren que los factores psicológico-ambientales podrían jugar un papel importante en el TP, en conjunto con factores biológicos previamente descritos. En su conjunto, la información revisada reafirma la necesidad de diseñar la investigación futura en este campo sobre la base de modelos comprensivos y con equipos de trabajo interdisciplinarios, con lo cual la relevancia clínica y posibles implicancias terapéuticas de los resultados redundarán en directo beneficio de los pacientes.

## REFERENCIAS

- 1.- Gloger S, Grunhaus L, Birmacher B and Troudart T. Treatment of spontaneous panic attacks with clomipramine. *Am J Psychiatry* 1981; 138:1215-1217.
- 2.- Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ and Stein BA. A neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146:148-161.
- 3.- Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:306-317.
- 4.- Shear MK, Cooper AM, Klerman GL, Busch FN and Shapiro T. A psychodynamic model of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:859-866.
- 5.- Ramírez C y Hernández O. Estudio comparativo de eventos biográficos de separación en pacientes con trastorno de pánico versus pares sin patología emocional evidente. Tesis de Grado, Universidad Diego Portales, 1993, Proyecto Fondecyt 727/91.
- 6.- Echávarri O, O'Ryan F, Rapaport E, Lira F y Gloger S. Relaciones objetales en pacientes con trastorno de pánico: un estudio de seguimiento. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*, 1994; 32: 37-43.

**Agradecimientos.** Han participado en la recolección de datos y elaboración de resultados de los estudios locales los psicólogos Orietta Echávarri, Felipe Lira, Luis Hernández, Olegario Hernández y Cristina Ramírez y los psiquiatras Alexei Franulic, Francisco O'Ryan y Ximena Rojas. En la asesoría psicológica participó Ety Rapaport y en el diseño metodológico y análisis estadístico colaboraron Carlos Núñez, Fernando Pizarro y Luis Villarroel.