

11241

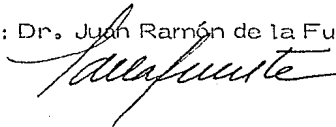
2 of 5

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL

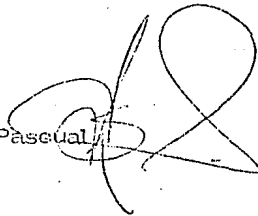
"Estudio polisomnográfico de pacientes  
con trastorno de angustia y agorafobia"

ALUMNA: Dra. Alicia Miriam Canetti Wasser

TUTORES: Dr. Juan Ramón de la Fuente



Dr. Rafael J. Salín-Pascual



INSTITUCION: Instituto Mexicano de Psiquiatría  
1984

FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INTRODUCCION

La ansiedad constituye un afecto displacentero que ha sido descrito durante mucho tiempo en términos psicológicos y fisiológicos. En los últimos años, el interés ha conducido a muchos investigadores a abordar el estudio de sus posibles causas y aspectos biológicos más íntimos, intentando iluminar los mecanismos etiopatogénicos subyacentes a este fenómeno.

Uno de los problemas que dificultó el avance del conocimiento en esta área fue la tendencia tradicional de clasificar los síndromes ansiosos en categorías muy amplias que agrupan a pacientes heterogéneos. Frente a esta orientación, y siguiendo un modelo médico como marco de referencia, han surgido múltiples evidencias que permiten distinguir a los trastornos por ansiedad como un gran campo de la patología psiquiátrica dentro del cual se inscriben una serie de categorías nosológicas particulares, diferentes entre sí y que tienen como rasgo esencial la existencia de un síndrome ansioso distinto de la ansiedad normal, o de aquella que acompaña a otros desórdenes psiquiátricos. Este nuevo enfoque en relación a la ansiedad patológica ha permitido configurar grupos más homogéneos de pacientes, facilitando así el desarrollo de mejores investigaciones en relación a sus aspectos biológicos.

El trastorno de Angustia (panic disorder) constituye, a

la luz de datos clínicos, farmacológicos y fisiopatológicos, una entidad nosológica específica, enmarcada dentro de los trastornos de ansiedad (anxiety disorders). Los estudios bioquímicos y farmacológicos están orientados a dar validez a la existencia de tal categoría nosológica y a distinguirla de otros trastornos psiquiátricos que cursan con ansiedad, en particular de los trastornos afectivos con los cuales comparan aspectos clínicos y de respuesta a cierto tipo de psicofármacos. Los diferentes hallazgos en estos campos han sido y están siendo abundantes y han permitido elaborar nuevas teorías en relación a sus posibles mecanismos etiopatogénicos. En contraste, los reportes que existen desde el punto de vista neurofisiológico son más escasos, y en su mayoría corresponden a estudios cuyo objetivo es describir los fenómenos que ocurren durante la ansiedad en general. Se ha visto que en otros padecimientos, instrumentos como el registro electroencefalográfico de la actividad cerebral o el registro polisomnográfico han resultado útiles como armas diagnósticas o como medios de aproximación anatómica, fisiológica y etiológica de la patología. Ejemplo de ello es el reconocimiento de marcadores biológicos de estados patológicos, como aparentemente ocurre con la disminución de la latencia MOR en la depresión mayor primaria. Con esta misma orientación se han hecho investigaciones dirigidas a encontrar patrones de EEG o polisomnográficos que pudieran resultar característicos de ansiedad.

La mayoría de estos estudios han empleado muestras heterogéneas de pacientes con neurosis de ansiedad, o bien sujetos sanos a los que se les ha provocado ansiedad artificialmente; o en el mejor de los casos, pacientes con trastornos de angustia a los que se les ha infundido lactato, el cual reproduce la sintomatología de las crisis de angustia (panic attacks). Sin embargo son pocos los estudios neurofisiológicos que, empleando criterios operacionales, hagan referencia a los cambios que ocurren en grupos homogéneos de pacientes con trastorno de angustia.

El presente estudio constituye una aproximación neurofisiológica al entendimiento y validación de un subtipo particular del síndrome ansioso: el trastorno de angustia.

## ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA ANSIEDAD

La ansiedad constituye un afecto displacentero que tiene componentes somáticos y psicológicos.

La hiperventilación, el aumento de la frecuencia cardíaca, resequead de boca, piel fría, sudoración intensa, debilidad y temblor son componentes somáticos comunes, mientras que la aprehensión, la tensión, la sensación de un peligro inminente y la falta de aire son eventos psicológicos frecuentes.

La ansiedad es siempre desagradable pero, dependiendo del punto referencial de la persona misma puede ser, en ocasiones, un síndrome normal, cuando se asocia a un peligro bien definido y a su respectivo miedo, o patológico, cuando el peligro no está definido o cuando la reacción no es apropiada al estímulo estresante en intensidad y duración.

La ansiedad, por lo tanto, se define tanto por fenómenos conductuales, como por respuestas subjetivas y/o a través de la medición de los componentes somáticos (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura de la piel, flujo salival, respuesta galvánica de la piel, presión arterial, etc.).

Desafortunadamente las descripciones del síndrome ansioso son tan variables que no existe aún una categorización de un síndrome único con síntomas y mediciones precisas.

Mientras que la ansiedad ha sido descrita por años en términos psicodinámicos, algunos autores han hecho un examen de diversos modelos fisiológicos.

En los últimos años el interés ha conducido a muchos investigadores a abordar el estudio de las posibles causas biológicas de los trastornos de ansiedad a partir de la aceptación de que los trastornos de ansiedad constituyen entidades nosológicas distintas.

Por otra parte, la efectividad de un creciente número de drogas para modificar el nivel de ansiedad, ya sea incrementándolo o reduciéndolo, indica la existencia de uno o múltiples sitios cerebrales en los que la ansiedad se inicia, se modifica o termina.

Son muchos los estudios en relación a las manifestaciones psicológicas y fisiológicas de la ansiedad, pero sus mecanismos biológicos permanecen aún en la obscuridad. Estudios en animales sugieren que las reacciones análogas al miedo humano son mediadas e integradas en centros o sistemas localizados en diferentes partes del hipotálamo, sistema límbico y corteza cerebral<sup>(1)</sup>. En humanos, el fenómeno ictal que ocurre en la parte inferior de la corteza frontal, insular y límbico-temporal adyacente, ha sido asociado con la ansiedad, probablemente por la estimulación de estructuras límbicas profundas.

En monos, se produce una conducta similar a la de ansiedad por estimulación con electrodos en núcleos del locus ceruleus.

En el hombre, se ha inducido ansiedad a través de la estimulación mesencefálica, hipocampo y amígdala.

### Bioquímica de la ansiedad

El descubrimiento de sistemas descritos de NT cerebrales ha permitido investigaciones farmacológicas con un foco teórico y práctico más afinado. A pesar de los resultados controversiales de los hallazgos, su estudio ha iluminado parcialmente el conocimiento de los mecanismos cerebrales involucrados en la ansiedad.

### Acido Gamma Amino Butírico (GABA)

Después de la identificación de receptores a benzodiazepinas y su relación con los sistemas gabaérgicos distribuidos en el SNC (cerebelo, corteza y amígdala), un hallazgo interesante fue que las triazoloperidazinas con efecto ansiolítico y anticómicial se unían particularmente a un tipo especial de receptor (tipo 1) en cerebro de ratas. De igual interés fue la observación de que las pirazolopiridinas, con efecto ansiolítico y mínima acción sedante, parecen modular la acción sedante de benzodiazepinas (BZ) en sitios estrechamente relacionados con los canales con cloro regulados por receptores de GABA. (2)

Se ha sugerido una interacción entre los receptores GABA BA-BZ y el sistema noradrenérgico. En contraste, varios estu



dios implican a la serotonina en las propiedades ansiolíticas de las benzodiazepinas.

Se intenta especular que las manifestaciones de ansiedad puedan relacionarse a la densidad y estado funcional de los receptores benzodiazepínicos<sup>(3)</sup>.

El stress agudo y el agua fría se han relacionado con una disminución en la unión de benzodiazepinas cortical<sup>(4)</sup>. Por otro lado, las convulsiones aumentan rápida y transitoriamente el número de receptores a benzodiazepinas. Después de la administración prolongada de benzodiazepinas los cambios en los receptores dependen de los niveles de stress a que se exponen los animales<sup>(5)</sup>.

A partir de estos y otros hallazgos se ha postulado la hipótesis de que las benzodiazepinas alivian la ansiedad colaborando con el GABA para abrir el canal del cloruro más rápidamente y mantenerlo abierto más tiempo, causando una hiperpolarización de la célula. También se conocen compuestos antagonistas que inhiben la fijación de benzodiazepinas, como los esteres del ácido Beta-carbolina-3-carboxílico (B-CCE) que están unidos a los receptores benzodiazepínicos por una gran afinidad. Su administración en roedores causan convulsiones y en monos desencadenan signos de ansiedad y stress, con disminución de la presión arterial, frecuencia cardíaca y niveles de cortisol plasmático, epinefrina y norepinefrina.

Actualmente hay gran interés por hallar el compuesto endó-

geno que se fija a receptores de benzodiazepinas y causa ansiedad.

### Noradrenalina

Durante más de dos décadas, los experimentos en animales han sugerido una relación entre las respuestas de stress y el sistema de noradrenalina.

### Teoría del Locus Ceruleus

Cannon afirmó que las reacciones de ansiedad originan una actividad del SNC a la vez que desencadenan secundariamente, reacciones periféricas<sup>(6)</sup>. Se piensa que tal actividad pueda localizarse en el locus ceruleus, el cual posee el 50% de las neuronas noradrenérgicas del SNC y que mantiene conexiones con amplias zonas cerebrales.

Redmon y Huang<sup>(7)</sup> encontraron que la estimulación del locus ceruleus en monos producía reacciones similares a las respuestas de miedo mientras que su destrucción disminuía las reacciones de miedo naturales. La extirpación quirúrgica del locus ceruleus incapacitaba a los animales para demostrar temor o ansiedad (aunque no interfiere en los efectos de benzodiazepinas en la prueba de desinhibición de la respuesta-castigo).

Gray<sup>(8)</sup> demostró que las condiciones de "miedo" producen un ritmo theta específico en el hipocampo que puede ser

modificado por ansiolíticos sólo si las conexiones entre el locus ceruleus y septum están intactas. Estudios hechos con clonidina, que es un agonista alfa-2 adrenérgico, en pacientes con trastornos de ansiedad generalizada y crisis de angustia, sugieren que el Sistema Noradrenérgico juega un rol importante en la ansiedad pero no da cuenta por sí solo de la sintomatología.

Los antagonistas que tienen efecto en el Sistema Noradrenérgico (disminuyen su disposición sináptica) son efectivos en crisis de angustia. La yohimbina, un antagonista alfa-2, produce reacciones de ansiedad en pacientes y voluntarios sanos. (9)

Frankenhauser y cols.<sup>(10)</sup> revisando los niveles de catecolaminas en enfermos ansiosos señalaron que las situaciones caracterizadas por la novedad, incertidumbre y cambio producen un aumento de secreción de epinefrina que depende de la intensidad de las reacciones subjetivas al stress creado por la condición estimulante.

Demsdale y cols.<sup>(11)</sup> confirmaron esta observación extrayendo sangre a sujetos involucrados en discursos públicos o ejercicio físico.

Matthew<sup>(12)</sup> y cols. encontraron que la epinefrina y norepinefrina estaban elevadas en pacientes con ansiedad generalizada en relación a sujetos normales y que estas sustancias disminuían con biorretroalimentación.

También se ha reportado que los niveles plaquetarios de

MAO están más elevados en pacientes con ansiedad generalizada que en normales <sup>(13)</sup>, así como en depresión secundaria y ansiedad que en depresión primaria <sup>(14)</sup>, y en pacientes con agorafobias que en normales.

Estos hallazgos aún no resuelven la interrogante de si el papel de la epinefrina, norepinefrina y MAO es etiológico o es una reacción del estado de ansiedad.

#### Ansiedad y electroencefalograma

El diagnóstico clínico de ansiedad permanece aún impreciso. Por este motivo se ha intentado buscar algún patrón fisiológico que pudiera ser notorio y contribuir al diagnóstico.

Wilson y Short <sup>(15)</sup> describieron que el electroencefalograma de pacientes ansiosos y tensos tenía una actividad rápida de bajo voltaje que resultaba característica. William <sup>(16)</sup>, estudiando experimentalmente situaciones de ansiedad en sujetos normales, reportó que la actividad rápida de bajo voltaje y la actividad delta aumentaban a medida que lo hacía la ansiedad. Finley <sup>(17)</sup> encontró hallazgos similares en pacientes con reacciones psiconeuróticas y con psicosis.

Comparando pacientes neuróticos con adultos normales Brazier, Finesinger y Cobb <sup>(18)</sup> describieron registros con predominio de alfa bien modulados en los sujetos normales en tanto que

en el grupo de pacientes se observaban múltiples picos con mayor actividad en la banda beta (13.5-17.5HZ). Sugirieron que la incidencia de actividad Beta aumentaba con el nivel de ansiedad.

Ulett, Glesser y Winokur<sup>(19)</sup> compararon los patrones de frecuencia del EEG en reposo y con respuesta a la fotoestimulación en 40 pacientes con neurosis de ansiedad y 150 voluntarios sanos clasificados en potencialmente ansiosos y potencialmente no ansiosos. El índice alfa fue menor en reposo y con fotoestimulación en los pacientes ansiosos, algo mayor en los sanos con tendencia a la ansiedad y hubo más alfa en los sanos sin tendencia a la ansiedad. Shagass<sup>(20)</sup> encontró que la respuesta electroencefalográfica a la fotoestimulación fue más alta en mujeres ansiosas que en controles. Otro elemento estudiado es el aumento de actividad rápida del electroencefalograma después de la inyección intravenosa de amobarbital a una velocidad de 0.5 mg/Kg/40 seg, descrita como "umbral de sedación". El propio Shagaas propone a esta medida como un test de la activación cerebral<sup>(21)</sup>. Entre la población psiquiátrica el umbral fue más elevado en los pacientes con mayor cantidad de ansiedad manifiesta y además, en los pacientes con menor umbral (más deprimidos y menos ansiosos), la mejoría con terapia electroconvulsiva era mayor que en aquéllos con umbral de sedación más alto. (22)

En general las revisiones sobre el uso diagnóstico del

electroencefalograma mencionan otros hallazgos similares y concluyen que el electroencefalograma de reposo no identifica pacientes con ansiedad mejor de lo que lo hacen los instrumentos psicopatológicos. En cambio, los registros de activación parecen ser más prometedores.

En cuanto a los estudios de electroencefalograma y ansiedad experimental, Wikler<sup>(23)</sup> observaba que las alteraciones del electroencefalograma en el sentido de la desincronización ocurrían en asociación con ansiedad, alucinaciones, fantasías, ilusiones y temblores, mientras que la sincronización se asociaba con euforia y relajación. Estos hallazgos fueron confirmados en estudios con alucinógenos y anticolinérgicos<sup>(24)</sup>, drogas que característicamente desincronizan las frecuencias del electroencefalograma y aumentan la actividad rápida.

#### Modelo farmacológico

Fink<sup>(24)</sup> encontró que el miedo, ansiedad, excitación e hiperactividad motriz subsecuente a la administración de atropina o ditrán se asociaban directamente a un aumento de la actividad rápida tipo Beta del electroencefalograma. La administración de yohimbina o dextroamfetamina después de estas drogas anticolinérgicas, aumentaba la cantidad de frecuencias rápidas, irregulares, de bajo voltaje y la desincronización del registro, volviéndose los pacientes más an

siosos, inquietos, irritables. Estas manifestaciones persistían hasta la desaparición de esta actividad desincronizada o hasta su substitución por ondas lentas posteriores a la administración de drogas anti-psicóticas.

En otros estudios paralelos<sup>(25)</sup>, la administración monito-  
rizada de yohimbina por infusión (0.5 mg/Kg/6 min) o epinefrina (0.2 ug/Kg/20 min) se acompañaban de aumento en la frecuencia cardíaca y presión sistólica.

#### Modelo de stress verbal

La ansiedad puede ser inducida por stress verbal, a tra-  
vés de palabras o películas. Hanley<sup>(26)</sup> sintetizando los hallazgos de  
varios autores, encontró que usando este modelo, se produce un  
aumento de los valores autonómicos de frecuencia cardíaca, volumen;  
acompañados de un incremento del 70% en la actividad Beta fronto-tem-  
poral así como cambios en la distribución de theta y alfa.

#### Modelo de infusión de lactato

Este modelo surge a partir de la observación hecha por  
Pitts y McClure<sup>(27)</sup> en 1967, de que la infusión del lactato de sodio  
producía severos ataques de ansiedad en el 93% de sujetos diagnóstica-  
dos con neurosis de ansiedad y sólo en el 20% de los controles norma-  
les. A estos hallazgos nos referiremos más adelante.

En conclusión, parecería que más allá de la etiología de la ansiedad, ésta se asocia a un cambio en el electroencefalograma que acompaña los efectos conductuales y autonómicos. El electroencefalograma se caracteriza por una desincronización de las frecuencias, un aumento en el porcentaje de actividad Beta rápida (15-25 Hz). Probablemente esta desincronización del electroencefalograma sea un índice neurofisiológico de ansiedad y del aumento del estado de alerta. Si esto es así, deberíamos esperar que las drogas que disminuyen los signos conductuales, sintomáticos y fisiológicos de la ansiedad deberían bloquear también la desincronización del electroencefalograma. En efecto, se ha visto que los compuestos psicoactivos y las maniobras terapéuticas tales como la psicoterapia, biofeedback y meditación transcendental, que reducen la ansiedad, aumentan la sincronización de la actividad cerebral.

Cuando se administra lactato y calcio simultáneamente no se produce el síndrome de ansiedad y el electroencefalograma tampoco exhibe desincronización, a diferencia de lo que ocurre con infusiones de lactato solas. El diazepam reduce los síntomas de ansiedad post-infusión del lactato así como la desincronización del electroencefalograma.

En la práctica clínica, además de los ansiolíticos convencionales, otras sustancias como los antipsicóticos, alcohol, opioides, cannabis e IMAO, reducen los síntomas de ansiedad. Cuando estos



compuestos se clasifican con métodos electroencefalográficos, de acuerdo a su capacidad de sincronización - desincronización, los IMAOS, antipsicóticos y el alcohol son clasificados como agentes sincronizantes del electroencefalograma<sup>(28)</sup>.

Los opioides (particularmente la diacetilmorfina y metadona) y la marihuana, también aparecen como agentes sincronizantes en estudios recientes. A pesar de que no se usan en el tratamiento de neurosis de ansiedad, estas drogas reducen la ansiedad en pacientes con esquizofrenia y manía y ocasionalmente en psicosis depresiva (29). De ahí que algunos autores consideren que el uso convencional del término "ansiolíticos" con que se designa primariamente a los compuestos barbitúricos y benzodiacepínicos resulte muy restrictivo y deba ser re-examinado.

Estas sustancias se relacionan con el umbral de sedación. A mayor ansiedad, mayor cantidad de barbitúricos se necesitan para sincronizar el electroencefalograma.

El electroencefalograma también se ha usado para valorar la intensidad y duración de la actividad ansiolítica de los agentes mencionados. El diazepam, por ejemplo, bloquea los efectos de la ansiedad producidos por lactato en una forma tan efectiva como el calcio.

Otra utilidad del electroencefalograma ha sido en el estudio de la farmacocinética de drogas ansiolíticas, aún cuando el electroencefalograma es más bien un índice de su farmacodinamia. El

diazepam y bromazepam, por ejemplo, tienen diferente efecto sobre cambios electroencefalográficos. El bromazepam tiene mayor actividad que el diazepam en las primeras dos horas tal vez porque actúa directamente en el cerebro o porque tiene mayor transferencia de la barrera hemato-encefálica que el diazepam<sup>(30, 31)</sup>. En otro estudio, la mianserina, un compuesto tetracíclico, mostró ser tan rápidamente activo en el SNC como las benzodiazepinas<sup>(32)</sup>.

### Ansiedad y sueño

De acuerdo con los parámetros clínicos, la ansiedad produce disturbios del sueño con aumento de la latencia y despertares nocturnos frecuentes. La base de la descripción de estas alteraciones se encuentra en la experiencia clínica y en las opiniones desprendidas a partir de la literatura descriptiva y psiquiátrica relativa a los síntomas de los estados de ansiedad.

La queja de insomnio es frecuente en los pacientes ansiosos y es uno de los indicadores en la prescripción de ansiolíticos. De hecho, la opinión de los clínicos de que existe una relación adversa entre ansiedad y sueño está tan aceptado que algunos consideran innecesario estudiar más detalladamente esta alteración. Desafortunadamente, la realización de estudios de sueño pertinentes conducen a conclusiones mucho más tentativas que las que se encuentran en la práctica clínica. A partir de un marco neurofisiológico podríamos

considerar la ansiedad como un estado variable y complejo de hiperalerta reflejado psicológicamente como un afecto displacentero, muscularmente como un estado de tono aumentado y autonómicamente como un aumento de la actividad en una o ambas de sus subdivisiones. Por ende, por definición, la ansiedad parecería ser directamente antagonista del sueño. Esta afirmación está apoyada en hallazgos convincentes de la literatura sobre sueño que indican que una disminución de la actividad del sistema reticular activador concurrente con el funcionamiento activo de centros hipnagógicos y sustancias son necesarias para el sueño.

Una forma clara de obtener un apoyo objetivo a esta relación inversa entre ansiedad y sueño consiste en inducir ansiedad en sujetos normales y registrar sus patrones de sueño. Aún cuando en este caso la ansiedad no sea clínicamente relevante, el método permite estudiar al menos la ansiedad relativamente aislada, situación que es difícil en estados de ansiedad que ocurren naturalmente.

Uno de los hallazgos más convincentes en los laboratorios de sueño es el conocido "efecto de la primera noche", en que el porcentaje de movimientos oculares rápidos (MOR) disminuye, el porcentaje de sueño de ondas lentas (estadios 3 y 4) disminuye, aumenta la latencia del sueño y existen generalmente más despertares una vez que el sueño se inicia<sup>(33, 34)</sup>. Muchos investigadores atribuyen estos efectos a la ansiedad inducida por el enfrentamiento a un procedimiento

desconocido y a un ambiente no familiar. Goodenough y cols.<sup>(35)</sup> produjeron ansiedad medida psiquiátricamente en voluntarios mediante la exhibición de una película estresante sobre los ritos de circuncisión en aborígenes australianos. Los efectos del film se compararon con los de una película no estresante proyectada posteriormente.

Los sujetos mostraron mayores puntajes en ansiedad, hostilidad, depresión y disgusto después de ver la película estresante. El sueño después de esta película se caracterizaba por mayores latencias de sueño. El tiempo total de sueño y el número de MOR por noche eran similares. No se reportó efectos sobre el sueño de ondas lentas (SOL). Asumiendo que la ansiedad era el afecto dominante, este estudio significó un apoyo a la observación clínica de que los estados de ansiedad producen, o se asocian, con insomnio inicial y también confirmó la dificultad de producir ansiedad aislada ya que ésta es difícil de separar de otros afectos, especialmente la depresión.

Lester, Burch y Dossett<sup>(36)</sup> estudiaron los efectos sobre el sueño de los que son, supuestamente, los factores de stress más generalizados como es la existencia de exámenes pendientes en estudiantes de medicina. Al compararse con el sueño durante días no estresantes, las noches de stress mostraban una disminución de SOL, aumento en los despertares transitorios y aumento en el número de respuestas galvánicas de la piel (RGP) por minuto en todas las fases del sueño. El MOR no se afectó.

Lester y cols. correlacionaron el número de RGP por unidad de tiempo y la reducción del SOL después de ansiedad inducida por stress, sugiriendo que tal vez los despertares asociados a ansiedad contribuye a los disturbios del sueño.

McDonald y asociados<sup>(37)</sup> confirmaron estos datos, demostrando una correlación positiva entre los puntajes de ansiedad determinados por las escalas derivadas del MMPI para ansiedad (psicastenia, Factor A de Welsh y la Escala de Ansiedad Manifiesta de Taylor<sup>(38)</sup>) y la actividad de RGP del sueño.

En resumen, los datos obtenidos mediante la producción de ansiedad en sujetos esencialmente normales tienden a apoyar la hipótesis de un efecto adverso en la latencia del sueño, un probable efecto adverso en la cantidad de SOL, un aumento en la frecuencia de despertares y poco o ningún cambio significativo en el sueño MOR.

En cuanto a los estudios con pacientes, existe un amplio cuerpo de información sobre el efecto adverso de la ansiedad en el sueño, de los cuales la mayoría se derivan del estudio de insomnio en los laboratorios de sueño. La selección de pacientes insomnes para objetivar la relación entre sueño y ansiedad, si bien plantea problemas, resulta lógica pues esta población refleja un área natural de actividad (sueño alterado) y proporciona un vasto número accesible de pacientes.

Cohen y White<sup>(39)</sup> reportan que la incidencia clínicamente

estudiada de insomnio en neurosis de ansiedad corresponde al 53% comparado con un 4% en controles normales. Por ende entre los pacientes con insomnio, se esperaba que un porcentaje importante presentara alguna forma de ansiedad.

Los insomnes son ansiosos<sup>(40)</sup>, pero la ansiedad no es el único rasgo psicopatológico encontrado. Monroe<sup>(41)</sup> demostró que antes de irse a dormir y durante el sueño, los insomnes manifiestan niveles aumentados de actividad autonómica que pudiera ser un resultado fisiológico de ansiedad. El sueño de los insomnes se caracterizaba por aumento de latencia de sueño, bajo porcentaje de MOR y disminución del tiempo total de sueño.

Karacan<sup>(42)</sup> confirmó los hallazgos de latencia de sueño aumentada y reducción del tiempo total de sueño en insomnes. Existen evidencias indirectas que sugieren que la ansiedad asociada a aumento de actividad autonómica se reflejaría en la dificultad para conciliar el sueño.

Stonheill, Crisp y Koral<sup>(43)</sup> intentaron describir el sueño de pacientes ansiosos. Aunque no hicieron un registro polisomnográfico, estudiaron 376 pacientes psiquiátricos con trastornos afectivos, a los que valoraron ocho parámetros afectivos, de los cuales cuatro eran indicadores de ansiedad, nerviosismo, tensión, inquietud e irritabilidad; cada paciente fue asignado a una categoría diagnóstica entre diecinueve categorías. La latencia de sueño fue ma

yor en el grupo de ansiosos ( $\bar{x} = 73$  min.). La latencia de sueño tuvo su menor tiempo en el grupo de tensos ( $\bar{x} = 19$  min.) a pesar de que este grupo se fue a la cama 45 minutos después del grupo de ansiosos.

Stonehill y cols. encontraron que el sueño de pacientes diagnosticados como estados de ansiedad primarios se caracterizaba por: 1) aumento del tiempo para conciliar el sueño ( $\bar{x} = 47$  min.); 2) tiempo de despertar más tardío comparados con depresiones neuróticas y endógenas; ( $\bar{x} = 37$  min.) y 3) un promedio de tiempo dormido de 7.5 hs., virtualmente similar al de los deprimidos. El sueño de los pacientes con estado de ansiedad fue así descrito como de duración normal pero más tardío en el ciclo de 24 horas.

Foster y cols.<sup>(44)</sup> estudiaron diez pacientes con trastorno de ansiedad generalizada según el RDC y registraron su sueño durante dos noches consecutivas, comparando los resultados con los de pacientes con depresión primaria. Su interés consistía en saber si ambos diagnósticos representaban un continuum o eran categorías más o menos separadas. Ninguna de las variables de sueño fue estadísticamente significativa entre ambos grupos. Los pacientes con ansiedad tuvieron latencias de sueño de  $40.9 \pm 7.4$  minutos (más alta que el grupo normal). También se encontró una disminución del tiempo total de sueño ( $330.8 \pm 13.2$  min.), disminución del índice de eficiencia de sueño ( $83.7 \pm 30$  min.) y disminución del porcentaje de sueño delta ( $6.6 \pm 2.3$ ) en comparación con normales.

Gillin<sup>(45)</sup> intenta distinguir, a través de estudios de sueño, a sujetos normales de pacientes con depresión primaria y con insomnio primario. Encuentra que todos los deprimidos tienen menor tiempo total de sueño, aumento de la latencia del sueño, despertar temprano, mayor número de despertares, disminución del sueño delta, de la eficiencia del sueño y de la latencia REM. Comparando los deprimidos con los insomnes, encuentra que los primeros tienen mayor tiempo de despertar temprano, menor latencia MOR, mayor índice MOR y mayor densidad MOR. Usando análisis de discriminación multivariada logra clasificar correctamente al 82% de su muestra: 100% de normales, 72% de deprimidos y 77% de los insomnes (en base a tiempo total de sueño, tiempo total de registro, eficiencia de sueño, latencia de sueño, despertar temprano, tiempo de despertares, tiempo de MOR y porcentaje MOR).

Rosa y col.<sup>(46)</sup> compararon el sueño de individuos ansiosos y normales. Los ansiosos mostraron una disminución significativa en el período de sueño así como en el tiempo total de sueño, en el porcentaje de MOR y porcentaje de estado IV, menor latencia de MOR y mayor porcentaje de estado I. Las correlaciones parciales mostraron una relación significativamente positiva entre el porcentaje de ansiedad y el número de despertares, la latencia de estado I y el porcentaje de estado II. Hubo una relación negativa significativa entre ansiedad y porcentaje de estado IV y una tendencia negativa no



significativa entre ansiedad y la latencia MOR. Globalmente, hubo tendencia a un sueño más corto y superficial en los sujetos con ansiedad validando así los reportes subjetivos.

Insel y col.<sup>(47)</sup> estudiaron el sueño de 14 pacientes con desorden obsesivo-compulsivo; 9 de los pacientes manifestaban patrones anormales de sueño antes del estudio polisomnográfico. El análisis del registro polisomnográfico mostró una disminución en el tiempo total de sueño con mayor número de despertares, menor estado IV, disminución de la eficiencia de MOR y acortamiento en la latencia MOR al compararse con un grupo de sujetos normales apareados por edad y sexo, sugiriendo que algunas anormalidades como la disminución de la latencia MOR no son enteramente específicas de los trastornos afectivos primarios, o bien señalando la posibilidad de una relación entre trastorno afectivo y trastorno obsesivo-compulsivo.

Reynolds<sup>(48)</sup> estudió el sueño de 10 pacientes externos con trastorno de ansiedad generalizada en comparación con 20 pacientes con depresión primaria no psicótica. Encontró que los deprimidos tienen una tendencia a disminuir la latencia MOR en la primera noche, siendo esta disminución franca en la segunda noche. En cambio, el porcentaje del primer MOR está aumentado en los pacientes ansiosos, que tienen menor porcentaje de REM, mayor latencia REM, menor actividad REM y mayor porcentaje de estado II, con pocos cam

bios entre la primera y segunda noche en comparación a los deprimidos. En ambos grupos hay aumento de la latencia del sueño, alteraciones de la eficiencia, dificultad para mantener el sueño y disminución del sueño de ondas lentas.

## TRASTORNO DE ANGUSTIA Y AGORAFOBIA

Recientemente se han reconocido a los trastornos de angustia como una entidad nosológica diferente. Debido a la alta frecuencia con que se presenta la ansiedad, tanto en sujetos normales como en enfermos psiquiátricos, fue largo el proceso de reconocimiento de una entidad definible cuya principal manifestación es la ansiedad.

La idea de las crisis de angustia y su relación con la agorafobia data de hace más de cien años.

En 1895 Freud observaba que en la agorafobia existía a menudo el antecedente de un ataque de ansiedad y lo que el paciente temía era ser afectado por una de esas crisis en las circunstancias en las que él creía no poder eliminarla.

Durante mucho tiempo se consideró a las crisis de angustia casi exclusivamente en términos psicológicos, como una respuesta de sujetos hiperreactivos ante el stress de la vida o como consecuencia de conflictos inconscientes. A partir de numerosas evidencias en los últimos veinte años, fue posible sugerir que este trastorno podría enfocarse dentro de un modelo de enfermedad médica que, en contraste con la ansiedad situacional relacionada con el stress, asociara al trastorno de angustia con una anomalía del SNC.

A fines de los 60's Pitts y McClure<sup>(27)</sup> publicaron su hallazgo de que una infusión de lactato administrada a pacientes que ha-

bían padecido de ataques de angustia espontáneas causaba crisis similares en más del 50% de estos sujetos mientras que los sujetos normales no respondían a estos efectos del lactato de sodio. Las investigaciones realizadas en cientos de pacientes en las décadas subsiguientes confirmaron estos hallazgos permitiendo asumir la idea de que estos pacientes eran cualitativamente diferentes a los que padecían de ansiedad constante.

El siguiente hallazgo fue el descubrimiento de que los IMAOS<sup>(49)</sup> y ATC<sup>(50)</sup> bloqueaban las crisis en pacientes propensos a las crisis de angustia incluso en ausencia de depresión, mientras que las benzodiazepinas, ansiolíticos eficaces, resultaban efectivos en las formas generalizadas pero no en las crisis de angustia. Los ATC y los IMAOS no sólo prevenían las crisis sino reducían la ansiedad y mejoraban la agorafobia, siendo ineficaces en fobias simples, con lo cual se demostraba una vez más el carácter singular de las crisis de angustia. Finalmente los estudios genéticos indican también ciertas peculiaridades de los trastornos de angustia en relación a otros estados de ansiedad.

A partir de estos hallazgos el DSM-III dividió la vieja categoría de neurosis de ansiedad en trastornos de angustia y trastornos de ansiedad generalizada, la cual comprendía los pacientes con ansiedad crónica sin crisis de angustia. En la actualidad, en un intento de reafirmar esta división, se están realizando investigaciones so-

bre la respuesta al lactato y a antidepresivos de pacientes con ansiedad generalizada.

De la misma manera el DSM-III divide a las neurosis fóbicas en cuatro entidades: fobia simple, fobia social, agorafobia con crisis de angustia y agorafobia sin crisis.

El trastorno de angustia generalmente se inicia con ataques paroxísticos de ansiedad de aparición súbita, sin aviso y sin razón aparente. En ocasiones se presentan ráfagas espontáneas de taquicardia u otra manifestación de ansiedad, aún en ausencia de un ataque manifiesto. Generalmente estos disparos de ansiedad se inician en la adolescencia tardía o en la adultez temprana y la ausencia de precipitantes claros distinguen a este trastorno de la ansiedad normal en respuesta a una amenaza.

Subestimar la severidad del trastorno podría llevar a la conclusión errónea de que si el paciente reposara, se relajara, tomara vacaciones o ingiriera un tranquilizante, las cosas irían mejor.

El cuadro central se caracteriza por la queja de síntomas físicos asociados: disnea, sensación de ahogo o sofoco, palpitaciones, dolor o malestar torácico, mareo o sensación de inseguridad, sensación de irrealidad, parestesias, accesos de calor y frío, sudoración, desvanecimiento, temblor y agitación, miedo a morir, volverse loco o perder el control de sí mismo. De acuerdo al Manual de Diagnóstico y Estadística de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-III),

el paciente debe experimentar al menos cuatro de estos síntomas durante una típica crisis de angustia y sufrir una crisis al menos tres veces durante un período de tres semanas para que pueda ser diagnosticado como trastorno de angustia. Tabla 1 y 2

Las crisis, cuya aparición es súbita e inesperada, pueden ser al principio interpretadas como manifestaciones de enfermedad física y es típico, por ello, que se seleccione uno de los síntomas y se acuda al especialista en ese problema (ej.: al cardiólogo por la taquicardia; al neurólogo por la cefalea y la falta de equilibrio, etc.). Con el tiempo, las crisis condicionan el surgimiento de fobias relacionadas con las circunstancias de aparición y la intensidad de los ataques, desarrollándose múltiples fobias y conductas de evitación. Cuando las restricciones fóbicas son intensas y existe evitación de áreas públicas el paciente es considerado como agorafóbico. La agorafobia es pues una segunda condición de los trastornos de angustia (además de las crisis). Es el temor a encontrarse solo en lugares públicos de los cuales no puede salir rápidamente.

Según la revisión del DSM-III, actualmente en discusión, los pacientes que sólo desarrollan una evitación fóbica limitada serán diagnosticados como crisis de angustia con evitación fóbica limitada; los que tengan un modelo de evitación intenso que limite su vida serán diagnosticados como crisis de angustia con evitación fóbica extensa (agorafobia). Tabla 3

Tabla 1. Criterios para los Trastornos de Angustia

A. Por lo menos tres crisis de angustia en un período de 3 semanas y en circunstancias diferentes que durante un marcado esfuerzo físico o una situación de peligro para la vida. Las crisis no son precipitadas sólomente por la exposición a un estímulo fóbico circunscrito.

B. Las crisis de angustia se manifiestan por discretos períodos de aprehensión o miedo y por lo menos cuatro de los siguientes síntomas aparecen durante cada crisis:

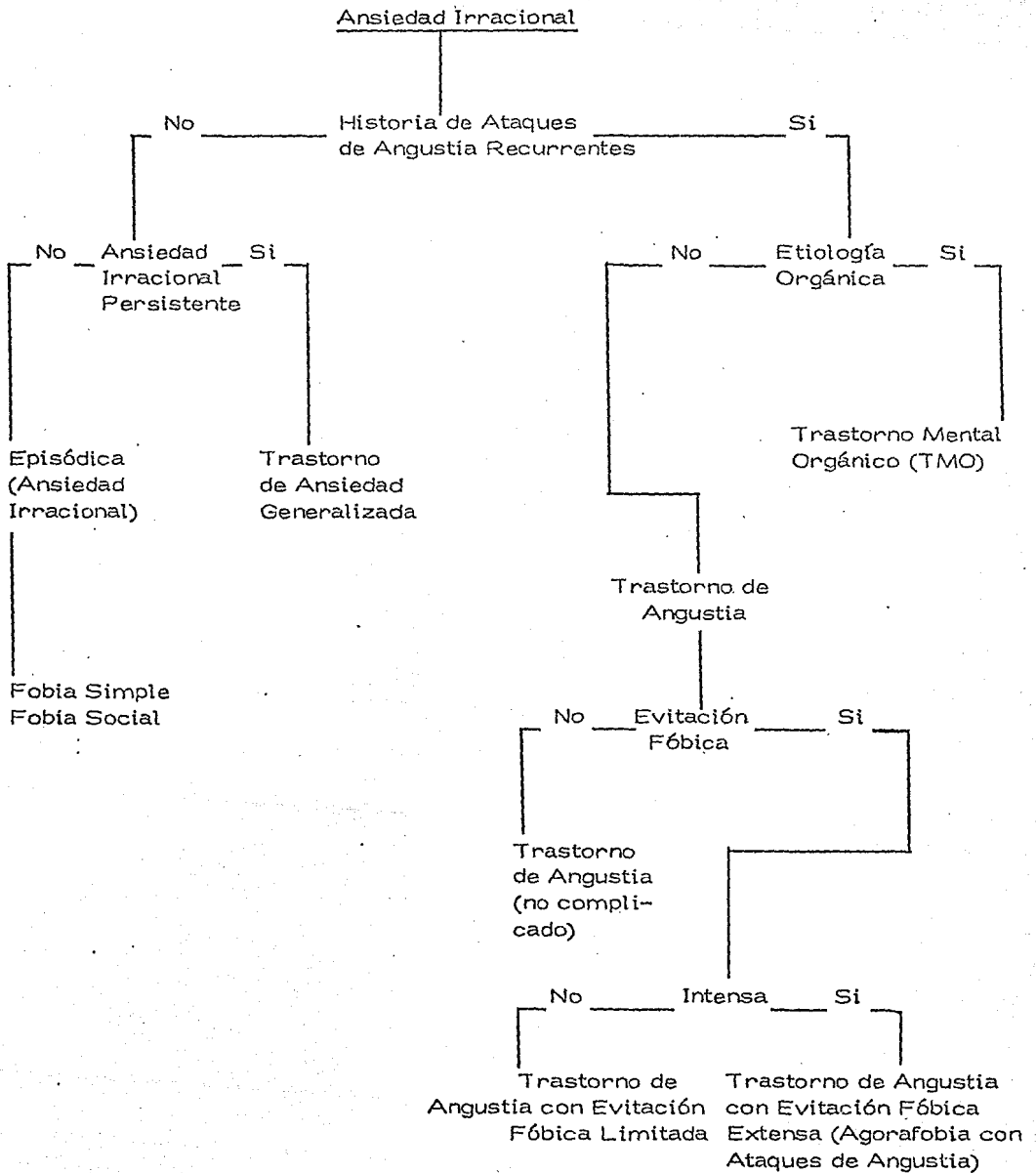
1. Disnea
2. Palpitaciones
3. Dolor torácico o incomodidad
4. Sensación de ahogo o sofoco
5. Vértigo, aturdimiento o inestabilidad
6. Sensación de irrealidad
7. Parestesias
8. Accesos de calor y frío
9. Sudoración
10. Desmayo
11. Temblor o sacudidas
12. Miedo a morir, a volverse loco o a hacer algo incontrolado

Tabla 2. Criterios de Diagnóstico de la Agorafobia

- A. El individuo tiene un miedo marcado por lo que evita quedarse solo o en sitios públicos de los cuales pueda ser difícil escapar o donde no puede conseguir ayuda en caso de una súbita incapacidad, por ejemplo, multitudes, túneles, puentes, transportes públicos.
- B. Las actividades normales se van reduciendo hasta que el miedo de la conducta de evitación domina la vida del individuo.
- C. No se debe a un episodio de Depresión Mayor, Trastornos Obsesivo-Compulsivos, Trastornos Paranoicos de la Personalidad ni Esquizofrenia.



Tabla 3. Arbol de Decisión Diagnóstica



Este nuevo sistema de clasificación intenta hacer una distinción fenomenológica más profunda de modo de crear grupos más homogéneos que hagan posible el estudio epidemiológico y que alumbren resultados en relación a la naturaleza de la ansiedad patológica, aproximaciones difíciles cuando se utilizan las tradicionales clasificaciones de los trastornos de ansiedad en categorías amplias y heterogéneas.

No parece haber hasta la actualidad ningún método que permita predecir qué pacientes con trastorno de angustia desarrollarán evitación fóbica o agorafobia.

Sin tratamiento, la evolución de los trastornos de angustia y de la agorafobia es variable; al trastorno siguen períodos de declinaciones o recrudescimiento con períodos de remisión espontánea de meses o años. Los agorafóbicos también pueden regresar. La intensidad de los ataques es variable. Algunos pacientes nunca tienen remisión significativa y pueden resultar sintomáticos por décadas.

El alcohol puede tener efecto paliativo temporal pero tras su metabolización reaparecen las manifestaciones. Las mujeres embarazadas parecen estar inmunes a las crisis hasta el parto.

El tratamiento es eficaz para bloquear las crisis en cualquier momento de la historia natural de la enfermedad y puede habilitar al paciente a vencer tanto la fobia limitada como la agorafobia. Sin embargo en los casos de larga evolución la evitación fóbica es tan

intensa que la eliminación farmacológica de las crisis es poco útil en el sujeto.

### Bioquímica de los trastornos de angustia

Muchas de las teorías e investigaciones bioquímicas sobre los trastornos de angustia han sido elaboradas en relación a las neurosis de ansiedad que incluye a los trastornos de angustia pero también a otros trastornos, y que ya fueron mencionados.

Dentro de los estudios más específicos de los trastornos de angustia se encuentran los que tratan de explicar la producción de crisis a través de receptores Beta-adrenérgicos hipersensibles o hiperactivos basándose en la observación clínica de que muchos de los síntomas de las crisis de angustia son reproducibles en animales con estimulantes Beta-adrenérgicos periféricos. A partir de esta hipótesis se ha intentado crear ataques de angustia con drogas Beta-agonistas y bloquearlos con drogas Beta-antagonistas.

Lindermann y Finestinger<sup>(51)</sup> administraron epinefrina (agonista-Beta) a pacientes que hoy corresponderían al grupo de trastornos de angustia, encontrando que algunos respondían con ansiedad creciente sin llegar a desencadenar crisis específicas. Bassowitz<sup>(52)</sup> usando infusión de epinefrina IV en voluntarios sanos provocó síntomas psicológicos y fisiológicos similares a los que aparecen previamente a un estado de ansiedad.

Algunos autores<sup>(53)</sup> consideran que estas respuestas a epinefrina no son ataques sino que crean una sensación de "como si fuera una crisis". Otro agonista Beta utilizado en base a la misma hipótesis ha sido el isoproterenol, empleado por Frohlich (54) en pacientes con un estado circulatorio hiperdinámico Beta-adrenérgico (incremento del vaciamiento ventricular izquierdo, hipertensión sistólica ocasional, soplo sistólico y pulso arterial tenso).

Al usar el isoproterenol se produjo una mayor conciencia del latido y estallidos emocionales semejantes a las crisis de angustia, todo lo cual no se evidenciaba en sujetos sanos después de la administración de dicha droga.

A partir de la similitud entre la respuesta en estos pacientes el isoproterenol con las crisis de angustia, distintos investigadores han empleado esta droga en pacientes ansiosos.

Easton y Sherman<sup>(55)</sup> reprodujeron las crisis con infusión de isoproterenol en un grupo de pacientes que acudieron a Urgencias durante una crisis aguda de ansiedad. Además, usando Beta-bloqueantes, produjeron un alivio duradero de la sintomatología.

Schmidh<sup>(56)</sup> utilizó isoproterenol en pacientes diagnosticados como trastorno de angustia, observando que se producía ansiedad, la cual no se presentaba en sujetos normales.

Todos estos estudios han sido criticados por no emplear

doble-ciego y por desconocerse si el isoproterenol IV atraviesa la barrera hemato-encefálica. Estudios directos de receptores Beta, como los de Nesse<sup>(57)</sup>, no revelaron evidencias de hipersensibilidad de receptores Beta-adrenérgicos en pacientes con trastorno.

Gorman y cols.<sup>(58)</sup>, por otra parte, no lograron bloquear los ataques de angustia inducidos con lactato cuando se administraba propranolol IV (antagonista Beta-adrenérgico) inmediatamente antes de infundir el lactato a pacientes con trastornos de angustia o agorafobia con crisis de angustia. Otra de las teorías bioquímicas de los trastornos de angustia, es la del "locus ceruleus", revisada ya al referirnos a la ansiedad y su correlato bioquímico. Los hallazgos más interesantes al respecto se refieren al uso de agonistas y antagonistas Alfa-2. La yohimbina, antagonista Alfa-2, que aumenta la actividad del locus ceruleus, provoca ansiedad en sanos y en pacientes psiquiátricos<sup>(59)</sup>. La clonidina, agonista Alfa-2, fue capaz de bloquear crisis de angustia espontáneos, aunque con el tiempo los receptores del locus ceruleus parecían hacerse tolerantes a la clonidina.

Los tricíclicos, que reducen la excitabilidad del locus ceruleus cuando se administran crónicamente, son útiles en el bloqueo de los ataques aunque empeoran las crisis inducidas por la yohimbina; las benzodiazepinas, que también reducen la excitabilidad del locus ceruleus, no bloquean las crisis de angustia.

En cuanto a la medición de la actividad del locus ceruleus a través de los niveles de 3-metoxi-4-hidroxifenil-etilenglicol (MHPG), metabolito de la norepinefrina en sangre periférica y orina, Ko y cols.<sup>(60)</sup> sometieron a pacientes fóbicos a estímulos fóbicos y encontraron elevación del MHPG como reacción, lo cual fue bloqueado con clonidina. Otro hallazgo en favor de la teoría del locus ceruleus es el de la similitud de la supresión aguda de opiáceos y las crisis de angustia. La mayoría de los síntomas pueden ser bloqueados con clonidina<sup>(61)</sup> aunque esta sustancia también bloquea efectos de la supresión que probablemente no sean causados por estimulación adrenérgica, lo cual sugiere que la clonidina tenga un efecto "antiangustia" que tal vez sea independiente del locus ceruleus y del intercambio noradrenérgico.

Hasta el momento esta teoría del locus ceruleus es la que reúne más datos neuroanatómicos y fisiológicos para explicar la etiología de las crisis de angustia.

La otra gran teoría de los trastornos de angustia es la del "lactato inductor de crisis de angustia", descubierta por Coher<sup>(62)</sup> quien observó que pacientes con astenia neurocirculatoria presentaban crisis de angustia después de una actividad física intensa y que en ellos los niveles de lactato estaban más elevados que los estandar después de comer.

Pitts y McClure administraron 10 ml/Kg de solución 0.5

molar de lactato de Na (en doble-ciego) a un grupo de pacientes con crisis de angustia. La mayoría presentaban crisis a los 20 min. mientras que sólo uno de los diez voluntarios lo hizo. Los hallazgos fueron posteriormente confirmados.

Liebowitz<sup>(63)</sup> reportó que el 75% de los pacientes con trastornos de angustia o agorafobia con crisis de angustia desarrollaban crisis post-infusión mientras ninguno de los controles sanos lo hacía. Reforzando estos hallazgos se observó que las drogas efectivas en los trastornos de angustia también bloquean los ataques inducidos por lactato<sup>(64)</sup>.

Esta serie de evidencias permitieron tener así una situación casi única en medicina en que es posible inducir un conjunto específico de síntomas en forma controlable y segura, lo cual ha contribuido enormemente al estudio fisiológico y bioquímico de las crisis de angustia, así como a la evaluación de los efectos terapéuticos de diversas drogas en este tipo de trastorno.

Algunos investigadores consideran que el efecto del lactato inductor de crisis de angustia es la alcalosis metabólica que produce, mientras otros como el propio Pitts sugiere que es el descenso del calcio iónico el que origina el ataque ya que si se añade carbonato de calcio al lactato se reduce la severidad de éste<sup>(65)</sup>. Sin embargo, cuando se usan agentes quelantes del calcio como el EDTA<sup>(66)</sup> que produce un dramático descenso del calcio, no se producen crisis.

Los efectos de la infusión del lactato se han empleado para estudiar el efecto de drogas tales como la clonidina, benzodiazepinas, opiáceos (usando naloxona), así como para estudiar los efectos de la ansiedad aguda sobre el riego sanguíneo cerebral que aparentemente disminuye.

#### Trastorno de angustia y electroencefalograma

Son escasos los estudios electroencefalográficos de pacientes con trastorno de angustia.

Fink, Taylor y Volakva<sup>(67)</sup> examinaron los efectos de infusión de lactato. Cinco pacientes con neurosis de ansiedad y cuatro controles fueron sometidos a tres sesiones experimentales a intervalos semanales. Recibieron infusiones de 500 mg de lactato sódico, lactato sódico con 20 mM de ClCa o glucosa en solución salina. Con lactato, cada paciente presentó síntomas agudos a los 8 y 12 minutos de la infusión con un pico a los 15 min. y una duración de 15 a 30 minutos. Los pacientes señalaron que los síntomas eran similares a los experimentados espontáneamente. Hubo post-efectos durante dos a siete días (irritabilidad, disforia, fatiga). Cuando se combinó lactato y Ca, los síntomas fueron de menor intensidad y duración y no había post-efectos. Con solución salina y dextrosa no hubo efectos. De los cuatro controles, tres tuvieron una respuesta insignificante con aumento del F.C. y F.R.



En el electroencefalograma la infusión salina no produjo cambios sistemáticos en ningún grupo. El lactato no originó efectos claros en tres de los cuatro controles, mientras que en el cuarto, que desarrolló ansiedad, y en cuatro de los cinco pacientes ansiosos se apreció una disminución en el porcentaje de alfa, un aumento en el porcentaje de actividad Beta (18.5 - 24.5 Hz) y una disminución en la amplitud media de actividad alfa. En los sujetos que evidenciaron estos cambios electroencefalográficos se apreció un aumento en la frecuencia cardíaca. Cuando se combinó el lactato y el calcio los cambios electroencefalográficos fueron similares aunque en menor grado que con la solución de lactato.

Como mencionamos anteriormente, el empleo del electroencefalograma y del modelo de infusión de lactato ha sido empleado para estudiar la farmacocinética y la efectividad de diferentes drogas en el bloqueo de las crisis de angustia.

### Trastorno de Angustia y Sueño\*

Pecknold, McClure y Koszycki<sup>(68)</sup> estudiaron 29 pacientes con Trastorno de Angustia y Agorafobia sin Depresión Primaria actual o pasada. Se observó el registro polisomnográfico y se midió supresión a Dexametasona. A todos se les aplicó HAM-D. Nueve pacientes tuvieron un acortamiento de la latencia REM y seis tuvieron un puntaje de HAM-D entre 18 y 23 :

Seis pacientes resultaron no supresores. Hubo correlación positiva moderada entre Depresión Mayor Secundaria y HAM-D (0.68) y correlación positiva débil entre latencia MOR y HAM-D (0.34), así como entre latencia MOR y Dexametasona (0.26).

Uhde y col.<sup>(69)</sup> estudiaron nueve pacientes con Trastorno de Angustia usando como control un grupo de sujetos normales previamente estudiados en el mismo laboratorio. Ambos grupos sólo difirieron en la latencia MOR (menor en los enfermos) y en la densidad MOR (también más baja en los enfermos). Ninguno de los enfermos tenía diagnóstico de Depresión Mayor.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hemos visto que existen múltiples evidencias que han permitido enfocar el problema de la ansiedad dentro de un marco de referencia médico, distinguiendo a los trastornos de ansiedad y dentro de ellos al Trastorno de Angustia.

Se ha reportado que los pacientes con síndrome ansioso presentan alteraciones en su sueño, y que tales anomalías son manifestadas por los pacientes a la vez que objetivadas a través del registro de sueño. El estudio de sueño y sus anomalías ha sido, desde hace tiempo, un valioso instrumento de aproximación anatómica, neurofisiológica y neuroquímica en diversos padecimientos psiquiátricos y médicos. Sin embargo, en el caso de los Trastornos de Angustia, son pocas las investigaciones que usando grupos homogéneos, estén orientadas al estudio del patrón de sueño de los pacientes con esta entidad nosológica.

El interés de este trabajo es el de conocer la utilidad del registro polisomnográfico como forma de aproximación neurofisiológica de los Trastornos de Angustia y como instrumento que apoye la validez y homogeneidad diagnóstica de esta entidad sugeridas por parámetros psicopatológicos, farmacológicos y bioquímicos.

## OBJETIVOS

1) Establecer si existen alteraciones comunes en el registro de pacientes con trastorno de angustia, en comparación con el de sujetos sanos.

2) Evaluar si existen similitudes o diferencias entre el registro polisomnográfico de pacientes con trastorno de angustia, depresión mayor y ansiedad generalizada.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron a 10 pacientes externos consecutivos con diagnóstico de trastorno de angustia de acuerdo a los criterios del RDC (Spitzer) y DSM-III del sexo masculino y del femenino, con un rango de edad entre 26 y 62 años. A cada paciente se le aplicó: 1) la entrevista estructurada diseñada en base a los criterios del DSM-III para trastorno de angustia, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno ciclotímico y bipolar así como trastorno obsesivo compulsivo y fóbico, y 2) Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D).

Los pacientes fueron agrupados de acuerdo al DSM-III-R (revisión del DSM-III) en ataques de angustia no complicado, con evitación fóbica limitada y con evitación fóbica extensa (agorafobia) de acuerdo a la intensidad de sus conductas de evitación y a su capacidad para salir solos.

En la Tabla 5 se muestran algunas características clínicas del grupo de pacientes con Trastorno de Angustia: dos tenían evitación fóbica limitada y cuatro evitación fóbica extensa; el promedio de edad de inicio del padecimiento fue de 32 años; la frecuencia de crisis en la semana previa a la aplicación de la entrevista estructurada osciló entre una y tres, con un promedio de una crisis semanal. La ansiedad anticipatoria fue variada: en cuatro pacientes esta

Tabla 4. Características del Registro Electroencefalográfico de Sueño en el Hombre

- FASE I: Se caracteriza por una mezcla de frecuencias de voltaje muy bajo o aplaudado con predominio de actividad entre 2 y 7 cps. No debe haber ningún huso de sueño ni complejo K y el patrón de alfa mezclado con bajas frecuencias debe ser inferior al 50% del tiempo.
- FASE II: Esta fase se caracteriza por la presencia de husos de sueño y de complejos K así como de una pequeña proporción de ondas lentas. Los husos de sueño se caracterizan por una frecuencia entre 12 y 14 cps con amplitud creciente y con una duración mínima de 5 segundos. Los complejos K consisten en ondas bien definidas con un componente negativo agudo seguido de uno positivo. Para poder clasificar un período como fase II no deben transcurrir más de 3 minutos sin que aparezca ya sea un huso o un complejo
- FASE III: Para poder clasificar un período como fase III se requiere de por lo menos un 20% (y menos de un 50%) de actividad lenta de 2 cps o menos con una amplitud de alrededor de 75 mvs.
- FASE IV: La cantidad de ondas lentas debe ser mayor al 50% del tiempo con o sin husos de sueño.
- FASE V: Corresponde al estado de vigilia y se caracteriza por actividad alfa y/o actividad de bajo voltaje con frecuencias mezcladas.
- FASE MOR: Se caracteriza por la presencia de frecuencias mezcladas de bajo voltaje. Es la fase de movimientos oculares rápidos.

Tabla 5. Datos Clínicos de los Pacientes con Trastorno de Angustia

<u>Pacientes</u>	<u>Edad</u>	<u>Sexo</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Edad de Inicio</u>	<u>Frecuencia de Ataques</u>	<u>% Ansiedad Anticipatoria</u>	<u>Tipo de Depresión Asociada</u>	<u>HAM-D</u>
1	42	M	T.A.E.E.*	35	1	33%	D.M.2a	36
2	27	M	T.A.E.E.*	23	1	100%	D.M.2a	40
3	26	M	T.A.E.L.**	24	0	100%	D.M.2a-TD	18
4	41	M	T.A.E.E.*	26	3	30%	D.M.2a-TD	23
5	35	M	T.A.N.C.***	35	1	0%	D.M.2a	25
6	38	F	T.A.N.C.***	38	1	100%	D.M.2a	24
7	35	M	T.A.E.E.*	23	3	30%	D.M.2a	27
8	27	F	T.A.N.C.***	26	1	0%	D.M.2a-TD	20
9	60	F	T.A.E.L.**	47	2	0%	D.M.2a	26
10	62	F	T.A.N.C.***	44	1	0%	D.M.2a	26

\* T.A.E.E. Trastorno de Angustia con evitación fóbica extensa.

\*\* T.A.E.L. Trastorno de Angustia con evitación fóbica limitada.

\*\*\* T.A.N.C. Trastorno de Angustia no complicado.

ba ausente, en tres se presentaba la tercera parte del tiempo y otros tres se quejaron de tenerla permanentemente.

Todos los pacientes cursaban con un síndrome depresivo asociado que satisfacía los criterios del RDC para Depresión Mayor Secundaria (en 9 casos por el Trastorno de Angustia y en un caso secundario a abuso de alcohol). El puntaje de la Escala de Hamilton mostró en todos los casos depresión moderada a severa.

Todos los pacientes estuvieron libres de medicamentos psicotrópicos durante un período mínimo de una semana previo al estudio y fueron sometidos a una evaluación médica completa a fin de descartar la presencia de otros padecimientos que pudieran explicar la sintomatología ansiosa (hipertiroidismo, hipoglicemia, feocromocitoma, epilepsia, etc.). Varios de los pacientes contaban con EEG, perfil tiroideo, curvas de tolerancia a la glucosa. A todos los sujetos se les elaboró una historia clínica completa.

Los diagnósticos psiquiátricos fueron establecidos en todos los casos por dos psiquiatras en forma separada a fin de elevar la confiabilidad diagnóstica.

Se emplearon dos grupos de control: uno de sujetos voluntarios sanos y otro de pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor de acuerdo a criterios del RDC. Siete de los pacientes deprimidos tenían depresión Mayor Primaria (dos con Depresión Mayor Agitada, tres con Depresión Mayor Psicótica y otros dos con Depresión



Mayor Inhibida) Tabla 6. Ambos grupos estaban constituidos por 10 sujetos cada uno, apareados lo más cercanamente posible por edad y sexo, en quienes se habían hecho estudios polisomnográficos previos en el laboratorio de sueño del Instituto Mexicano de Psiquiatría en los últimos dos años. Tanto el grupo de voluntarios sanos como el de deprimidos había estado sujeto a idénticos procedimientos que los pacientes del presente estudio. Los sujetos sanos habían sido evaluados antes de ingresar al estudio y sólo fueron aceptados aquéllos que carecían de antecedentes personales o familiares de trastornos psiquiátricos y/o uso de psicofármacos. Los pacientes deprimidos, por su parte, habían estado sometidos a un período de lavado farmacológico de dos semanas previo al registro polisomnográfico y contaban, además, con su escala de Hamilton para Depresión (HAM-D).

Las características demográficas de los grupos estudiados están representadas en la Tabla 7. La edad promedio del grupo de pacientes con Trastorno de Angustia fue similar a la del grupo de pacientes con Depresión Mayor y ligeramente superior a la de los voluntarios sanos. También la distribución por sexos fue similar en los diferentes grupos.

Todos los sujetos fueron estudiados durante tres noches consecutivas. La primera noche fue de habituación a las condiciones del laboratorio, y las dos posteriores correspondieron al registro ba

Tabla 6. Datos Clínicos del Grupo de Pacientes con Depresión Mayor

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	HAM-D
1	31	F	D.M.P.I.*	32
2	28	F	D.M.P.A.**	31
3	49	M	D.M.P.A.**	33
4	31	F	D.M.P.P.***	25
5	25	F	D.M.P.I.*	40
6	43	M	D.M.P.P.***	36
7	31	M	D.M.S.****	18
8	30	M	D.M.S.****	33
9	24	F	D.M.S.****	19
10	45	F	D.M.P.P.***	34

\* D.M.P.I.: Depresión Mayor Primaria Inhibida.

\*\* D.M.P.A.: Depresión Mayor Primaria Agitada.

\*\*\* D.M.P.P.: Depresión Mayor Primaria Psicótica.

\*\*\*\* D.M.S.: Depresión Mayor Secundaria.

Tabla 7. Características Demográficas de la Muestra  
(n = 30)

	Edad ( $\bar{X} \pm DE$ )	Sexo	
		M	F
Trastorno de Angustia	39.9 $\pm$ 12.7	6	4
Depresión Mayor	33.7 $\pm$ 8.7	4	6
Controles	26.0 $\pm$ 2.9	5	5

sal. No se efectuó manipulación en ninguno de los pacientes, y se trató que las condiciones ambientales fueran lo más uniforme posible durante las noches de experimentación. Con este fin se pidió a los sujetos que no modificaran sus hábitos de sueño y de alimentación durante esos días, suprimiéndose únicamente la ingestión de alcohol y de bebidas con cafeína y teofilina.

Los registros se iniciaron entre las 22:00 y 23:00 horas y tuvieron una duración total de ocho horas (480 minutos), independientemente de si el paciente permanecía o no dormido después de ese tiempo.

Se estudiaron diferentes parámetros del registro, los cuales se dividieron en tres categorías:

#### 1) Variables que evalúan la continuidad del sueño

- Tiempo total de registro (TTR).
- Tiempo de sueño total (TTS).
- Tiempo de permanencia despierto durante la noche (TD).
- Latencia de sueño (LS).
- Eficiencia del sueño (Ef. S).
- Número de despertares nocturnos (D).
- Número de movimientos (MT).

#### 2) Variables que evalúan la arquitectura del sueño

- Tiempo total de cada estado del sueño (min. de I, II, III,

IV y MOR).

- Porcentaje de cada estado del sueño (% I, II, III, IV, MOR).
- Porcentaje de sueño delta (% III y IV).

### 3) Variables que evalúan el sueño MOR

- Tiempo total de MOR (TMOR).
- Actividad MOR (Act. MOR).
- Densidad MOR (D MOR).
- Latencia MOR (L. MOR).

Para la evaluación y calificación de estas variables participaron dos calificadores entrenados y se utilizaron los criterios definidos por Rechstaffen y Verdone. Tabla 4

Para el análisis comparativo entre los diferentes grupos se utilizaron los datos de la tercera noche de experimentación (2o. registro basal). En el caso de los pacientes con trastorno de angustia se compararon, además, las variables entre la segunda y tercera noche de estudio (primero y segundo registro basal).

En cada noche de registro participaron uno o dos psiquiatras (ocho en total) los cuales eran responsables de los registros nocturnos así como un técnico entrenado en registros polisomnográficos (seis en total). En ninguno de los pacientes hubo necesidad de intervención médica durante una noche, aunque dos de ellos presentaron una crisis de angustia en la segunda noche de registro, que fue autocontrolada.

Los pacientes fueron registrados en una cámara de sueño aislada que contaba con una cama, juego de sábanas y cojín, un cómodo, una mesa y un micrófono para comunicación desde y hacia el exterior de la misma. Para el registro se usó un aparato de electroencefalograma clínico de ocho canales (Beckman Acutrace 8). Se emplearon 16 electrodos de registro cutáneo, una regadera de conexiones al polígrafo, papel para polígrafo y tinta. Para la aplicación de electrodos se usó colodión, gasas cortadas, tela adhesiva y acetona.

Los pacientes se presentaron a las 20:30 hs. cada noche de registro, habiendo cenado y con la cabeza lavada. Se les solicitó que llevaran ropa de cama de material no sintético.

A las 21:30 se inició la colocación de los electrodos según criterios standarizados, empleando para ello gasas remojadas en colodión y secadas con aire frío a presión. Se utilizaron tres derivaciones para el electroencefalograma según el sistema 10-20 internacional (C3, C4, O1, O2, A1 y A2). Para el electrooculograma (EOG) se usaron dos electrodos, colocados en el borde superior externo del ojo izquierdo y en el borde inferior externo del ojo derecho respectivamente. Cada electrodo se refirió a un punto común que fue la mastoides derecha. El electromiograma (EMG) se registró mediante dos electrodos colocados en el mentón y derivados entre sí. Mediante un electrodo en hombro derecho y otro en región precordial se

hizo el registro electrocardiográfico (ECG). Finalmente se empleó un electrodo de tierra colocado en la región frontal. En todos los electrodos de la cara y tronco se substituyó el colodión por tela adhesiva.

Para el análisis estadístico de los resultados, los datos fueron vaciados en tablas de variables, dándoles el manejo de variables cuantitativas. Se hizo el análisis en medidas de tendencia central y dispersión. Se empleó la prueba de t de Student para muestras desiguales en el estudio comparativo de las distintas variables entre los tres grupos y para valorar los cambios entre la primera y segunda noche de registro basal en los pacientes con Trastorno de Angustia se utilizó la misma prueba para muestras pareadas.

## RESULTADOS

Las variables polisomnográficas de los pacientes con Trastorno de Angustia y de los voluntarios sanos se señalan en la Tabla 8. Los pacientes tuvieron, en relación a la continuidad del sueño, un aumento en el tiempo de permanencia despierto, una disminución en el tiempo de sueño y una reducción significativa en la eficiencia del sueño. En cuanto a la arquitectura del sueño, los pacientes mostraron un aumento en el porcentaje de estado II y una disminución del porcentaje de estado IV. El porcentaje de sueño delta (III y IV) estuvo disminuido en los pacientes. La densidad MOR y el porcentaje de MOR fueron similares en ambos grupos.

Quando se compararon las variables polisomnográficas de los pacientes con Trastorno de Angustia y los pacientes con Depresión Mayor (Tabla 9) no se observaron diferencias significativas en la continuidad del sueño. En relación a la arquitectura del sueño, los pacientes con Trastorno de Angustia presentaron un menor porcentaje de estado I. En cuanto a la estructura del sueño MOR, los pacientes con Trastorno de Angustia tuvieron una densidad MOR menor que la de los pacientes deprimidos.

Dado que tres de los pacientes del grupo de Depresión Mayor tenían diagnóstico de Depresión Mayor Secundaria a trastorno de ansiedad generalizada y que todos los pacientes con trastorno de an-



gustia compartían el mismo diagnóstico, se hizo una nueva comparación entre los dos grupos, pero incluyendo solamente a los pacientes con Depresión Mayor Primaria (7 de los 10 pacientes del grupo original, Tabla 10). Tampoco se observaron diferencias significativas en la continuidad del sueño pero sí en la arquitectura del sueño y estructura del sueño MOR. Los pacientes con Trastornos de Angustia tuvieron un menor porcentaje de estado I, menor latencia a MOR y menor densidad MOR que los pacientes con Depresión Mayor Primaria.

El análisis de las variaciones en el patrón de sueño entre la segunda y tercera noche en los pacientes con Trastorno de Angustia (Tabla 11) no reveló cambios significativos.

Tabla 8. Comparación de Variables Polisomnográficas de Pacientes con Trastorno de Angustia y Voluntarios Sanos

	Trastorno de Angustia N = 10	Sanos N = 10	p
T.D.	67.8 $\pm$ 66.15	11.10 $\pm$ 11.70	p < .025
E.S.	85.71 $\pm$ 13.86	96.60 $\pm$ 3.81	p < .05
L.S.	14.0 $\pm$ 10.0	10.0 $\pm$ 6.0	N.S.
T.T.S.	404.8 $\pm$ 63.95	460.5 $\pm$ 24.53	p < .025
% I	4.83 $\pm$ 3.49	5.33 $\pm$ 4.17	N.S.
% II	51.10 $\pm$ 1.47	44.20 $\pm$ 9.04	p < .05
% III	4.95 $\pm$ 2.58	5.26 $\pm$ 5.19	N.S.
% IV	12.01 $\pm$ 4.66	19.12 $\pm$ 6.91	p < .025
% III y IV	16.96 $\pm$ 6.29	25.38 $\pm$ 7.17	p < .05
% MOR	27.11 $\pm$ 5.41	26.07 $\pm$ 5.28	N.S.
L. MOR	75.10 $\pm$ 8.28	103.4 $\pm$ 38.87	N.S.
D. MOR	1.85 $\pm$ 0.64	1.87 $\pm$ 0.48	N.S.

Tabla 9. Comparación de Variables Polisomnográficas entre Pacientes con Trastorno de Angustia y Pacientes con Depresión Mayor

	Trastorno de Angustia N = 10	Depresión Mayor N = 10	p
E.S.	85.71 ± 13.86	84.78 ± 9.06	N.S.
L.S.	14.0 ± 10.0	23.7 ± 13.4	N.S.*
% I	4.83 ± 3.49	12.94 ± 8.3	p < .025
% II	51.10 ± 4.65	45.29 ± 9.07	N.S.*
% III	4.95 ± 2.58	8.95 ± 6.77	N.S.*
% IV	12.01 ± 4.66	9.07 ± 5.28	N.S.*
% III y IV	16.96 ± 6.29	18.02 ± 4.5	N.S.
% MOR	27.11 ± 5.41	23.42 ± 7.2	N.S.
L. MOR	75.10 ± 8.28	66.8 ± 65.11	N.S.
D. MOR	1.85 ± 0.64	2.67 ± 0.81	p < .05

\* p < .1

Tabla 10. Comparación de Variables Polisomnográficas entre Pacientes con Trastorno de Angustia y Depresión Mayor Primaria

	Trastorno de Angustia N = 10	Depresión Mayor Primaria N = 7	
E.S.	85.71 ± 13.86	83.04 ± 9.13	N.S.
L.S.	14.0 ± 10.0	18.29 ± 11.86	N.S.
% I	4.83 ± 3.49	13.15 ± 7.88	p < .01
% II	51.10 ± 4.65	44.84 ± 10.25	N.S.
% III	4.95 ± 2.58	9.64 ± 8.06	N.S.
% IV	12.01 ± 4.66	7.81 ± 5.27	N.S.
% III y IV	16.96 ± 6.29	17.44 ± 4.8	N.S.
% MOR	27.11 ± 5.41	24.13 ± 8.31	N.S.
L. MOR	75.10 ± 8.28	40.0 ± 21.17	p < .025
D. MOR	1.85 ± 0.64	3.0 ± 0.88	p < .01

Tabla #11. Comparación de las Variables Polisomnográficas de la Segunda y Tercera Noche en T. A.

	Segunda Noche $\bar{x}$	Tercera Noche $\bar{x}$	N.S.
T.D.	86.0	67.0	N.S.
T.S.	384.0	399.4	N.S.
Ef. S.	81.75	85.68	N.S.
L.S.	20.60	13.70	N.S.
% I	19.90	19.0	N.S.
% II	51.48	51.10	N.S.
% III	5.24	4.95	N.S.
% IV	9.93	12.01	N.S.
% MOR	27.41	27.11	N.S.
L. MOR	80.5	75.10	N.S.

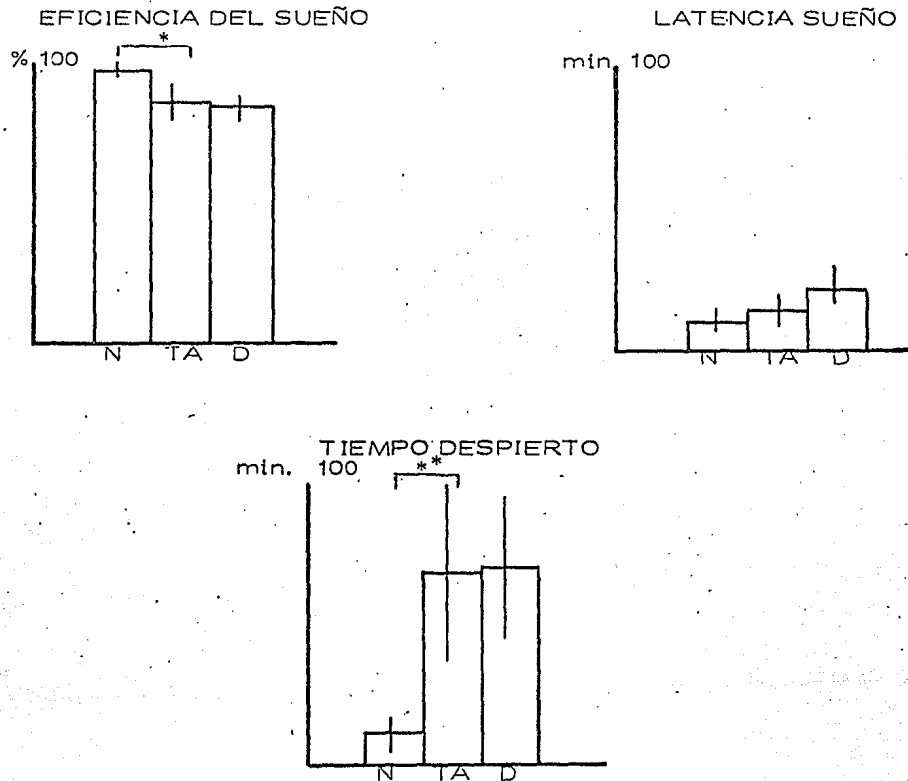
## DISCUSION

De acuerdo a nuestros resultados, los pacientes con Trastorno de Angustia muestran alteraciones en la continuidad y en la arquitectura del sueño al compararse con sujetos normales en un laboratorio de sueño. (Figs. 1 y 2).

Tanto las alteraciones en la continuidad (disminución de la eficiencia del sueño y aumento en el tiempo de permanencia despierto) como la disminución en el sueño de ondas lentas (sueño delta) (Fig. II) resultaron ser similares a las que presentaron los pacientes con Depresión Mayor. Estos cambios, reportados en la mayoría de los estudios de pacientes con síndrome ansioso o de sujetos sanos a los que se les ha provocado ansiedad en forma artificial, son considerados por diversos autores como inespecíficos dado que existen en distintos padecimientos no sólo psiquiátricos sino médico-neurológicos. En cambio, resulta interesante que mientras que en los pacientes con Trastorno de Angustia hubo un aumento significativo del estadio II en relación a los sujetos sanos, en los pacientes deprimidos sobresalió un incremento significativo del estadio I, fenómeno que se hizo más evidente y significativo cuando sólo se compararon los pacientes con Depresión Mayor Primaria (Fig. 3). El aumento del estadio II en individuos ansiosos fue reportado por Rosa y col.<sup>(46)</sup> quienes encontraron una relación significativamente positiva entre el

FIGURA 1

COMPARACION DE VARIABLES QUE EVALUAN LA CONTINUIDAD DEL SUEÑO ENTRE PACIENTES CON TRASTORNO DE ANGSTIA, VOLUNTARIOS SANOS Y PACIENTES CON DEPRESION MAYOR



\*  $p < .05$   
\*\*  $p < .025$

FIGURA 2

COMPARACION DE VARIABLES POLISOMNOGRAFICAS QUE EVALUAN LA ARQUITECTURA DEL SUEÑO ENTRE PACIENTES CON TRASTORNO DE ANGUSTIA, VOLUNTARIOS SANOS Y PACIENTES CON DEPRESION MAYOR

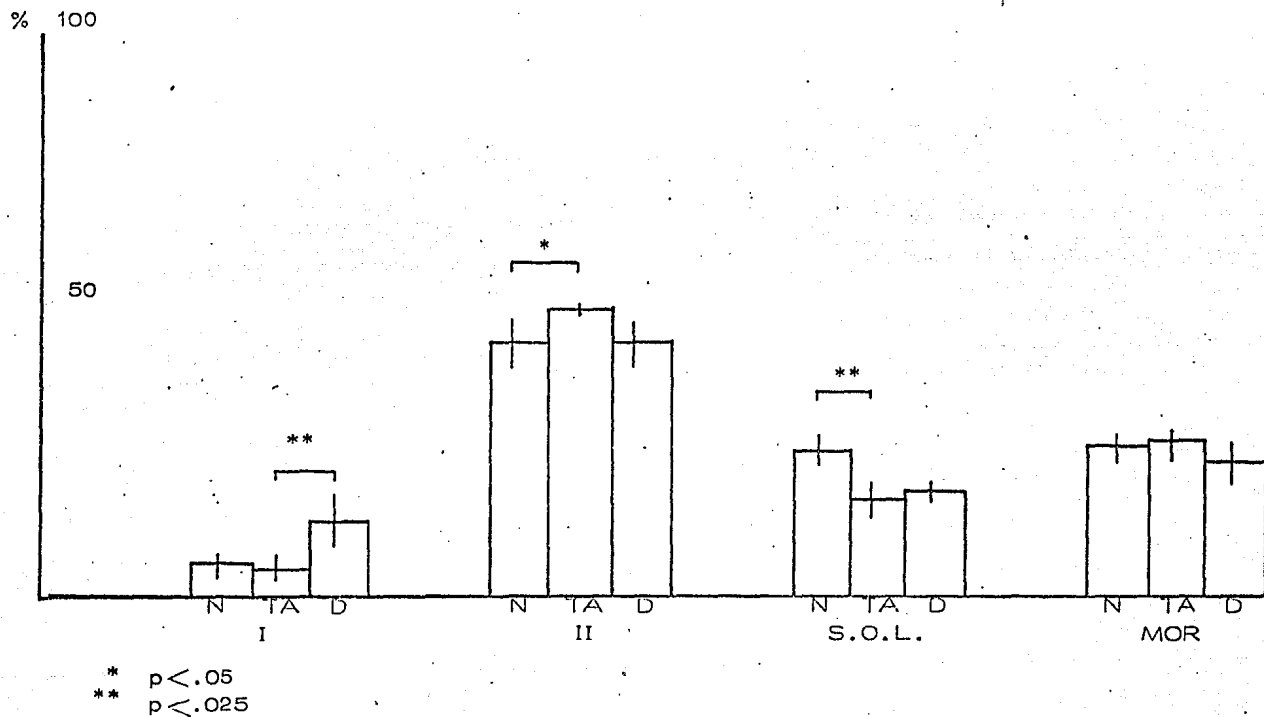
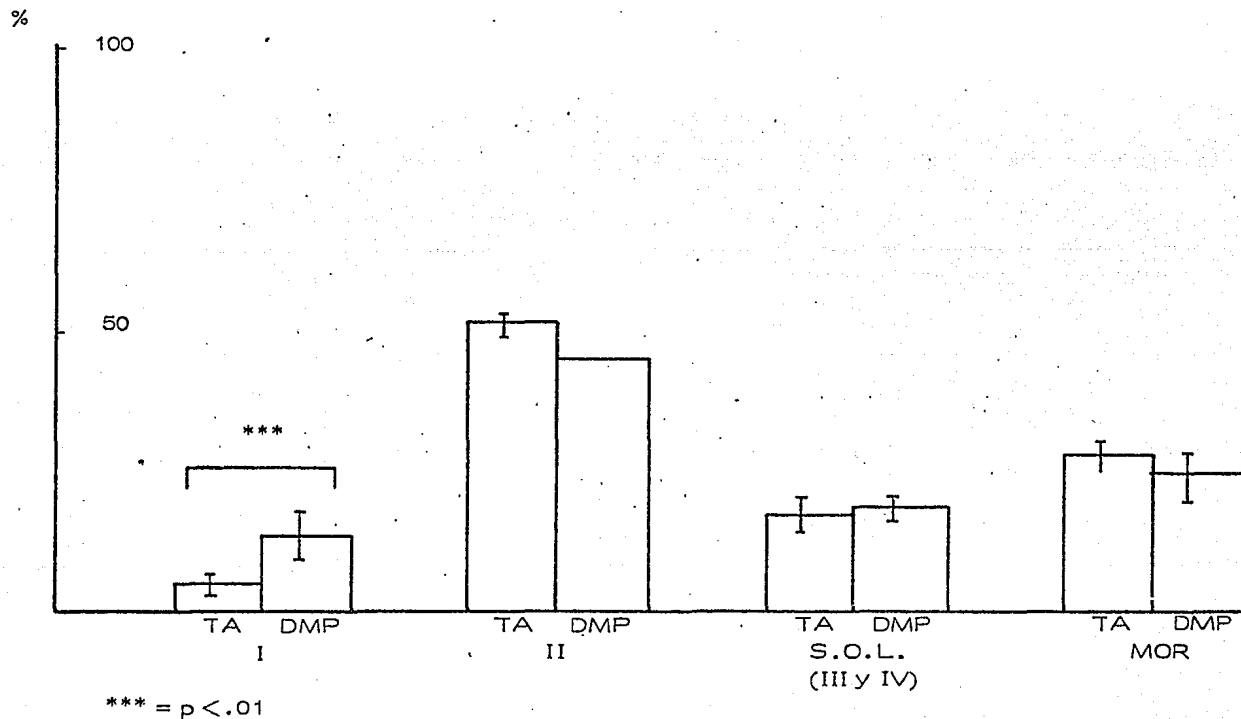




FIGURA 3

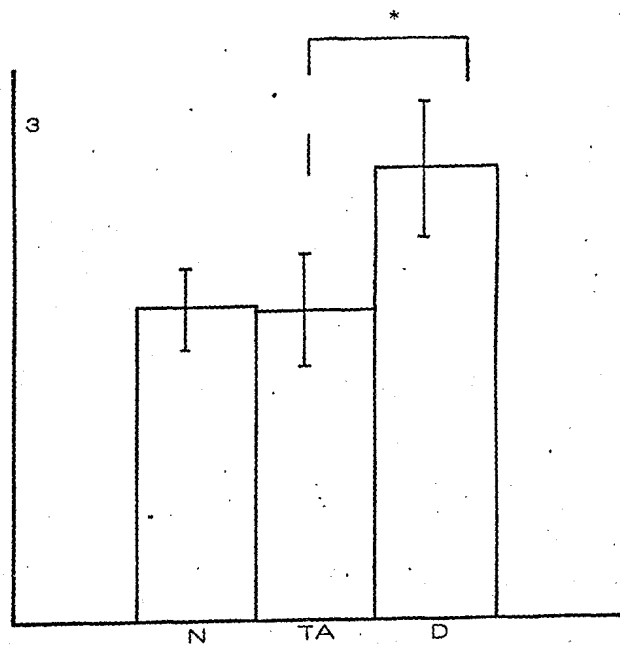
COMPARACION DE VARIABLES QUE EVALUAN ARQUITECTURA DEL SUEÑO ENTRE PACIENTES CON TRASTORNO DE ANGUSTIA Y DEPRESION MAYOR PRIMARIA



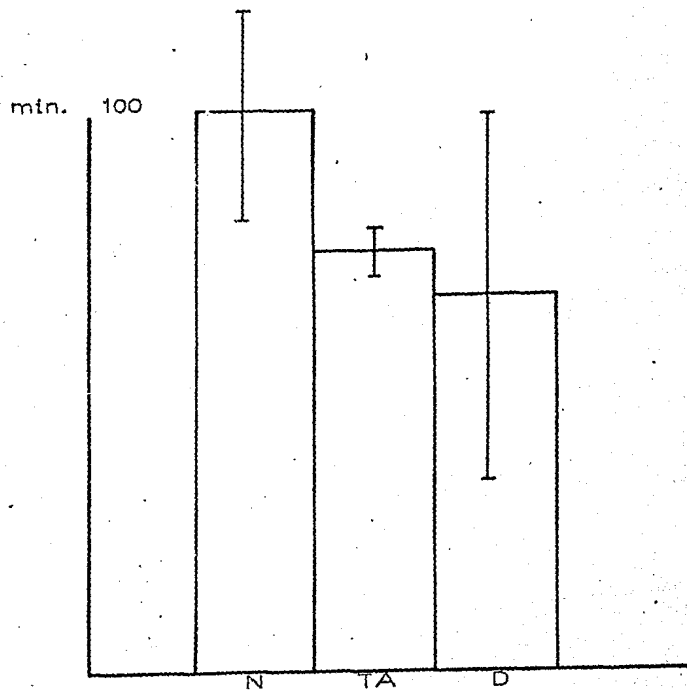
FIGURA

COMPARACION DE VARIABLES QUE EVALUAN ESTRUCTURA DE SUEÑO MOR ENTRE PACIENTES CON TRASTORNO DE ANGUSTIA, VOLUNTARIOS SANOS Y PACIENTES CON DEPRESION MAYOR

DENSIDAD MOR



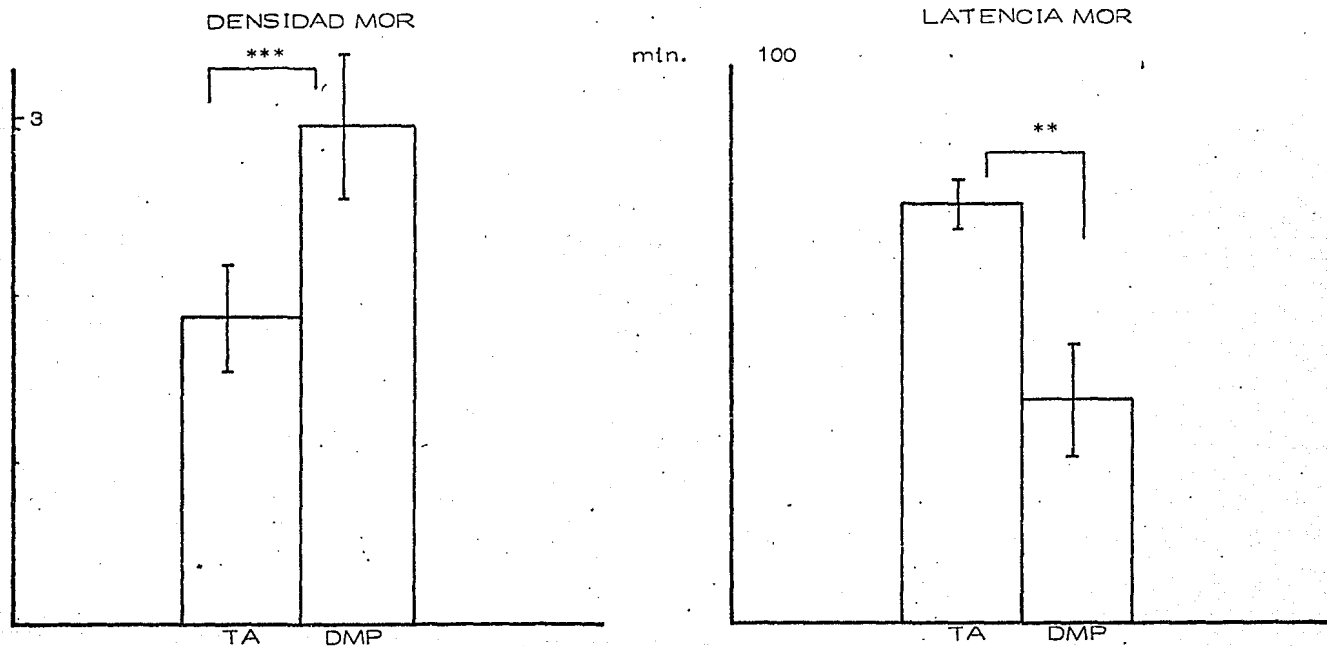
LATENCIA MOR



\*  $p < .05$

FIGURA 5

COMPARACION DE VARIABLES QUE EVALUAN ESTRUCTURA DE SUEÑO MOR EN PACIENTES CON TRASTORNO DE ANGUSTIA Y DEPRESION MAYOR PRIMARIA



\*\*\*  $p < .01$   
\*\*  $p < .025$ .

Figura 6

Acortamiento de la Latencia MOR ( 60 min.) en  
Pacientes con Trastorno de Angustia, Depresión Mayor Primaria  
y Voluntarios Sanos

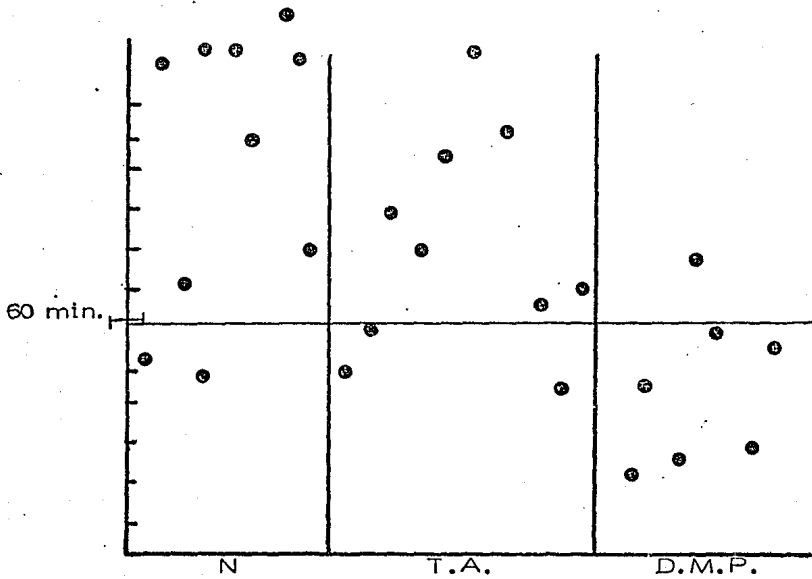


Tabla 12. Acortamiento de la latencia MOR ( 60 min.) en pacientes con trastorno de angustia, depresión mayor primaria

	Latencia MOR		Total
	60 min.	60 min.	
DMP	6	1	7
TA	3	7	10

ESTÁ HECHO NO DEBE  
SER DE LA PRIMERA

nivel de ansiedad (medido a través de escalas) y el porcentaje de éste estado. Este incremento también constituyó un hallazgo del estudio de Reynolds<sup>(47)</sup> en pacientes con ansiedad generalizada comparados con pacientes deprimidos y sujetos sanos.

Por otro lado, los pacientes con Trastorno de Angustia, a pesar de estar deprimidos, no mostraron diferencias significativas en la estructura del sueño MOR en comparación a los sujetos sanos, aunque tendieron a una reducción en la latencia a MOR (Fig. 4). En contraste, la estructura del sueño MOR mostró alteraciones significativas en los pacientes con Depresión Mayor con relación a los sujetos sanos, consistentes en una elevación de la densidad MOR y una disminución de la latencia MOR. Si bien la latencia MOR no difirió significativamente entre los pacientes con Trastorno de Angustia y los pacientes con Depresión Mayor, sí resultó significativamente acortada en los deprimidos cuando sólo se estudiaron los pacientes con Depresión Mayor Primaria (Fig. 5). De hecho seis de los siete pacientes con Depresión Mayor Primaria tuvieron un acortamiento en la latencia MOR ( $\leq 60$  min.) contra tres de los diez pacientes con Trastorno de Angustia (Tabla 12 - Fig. 6).

Estos datos parecen apoyar los reportes previos sobre la utilidad del registro polisomnográfico en el diagnóstico diferencial de los trastornos afectivos entre sí y con otras entidades psiquiátricas y médicas. Kupfer y Foster<sup>(70)</sup> confirmaron que la la-

tencia MOR está acortada en depresión y que este acortamiento parece ser un marcador psicobiológico porque: a) está presente en casi todos los pacientes libres de medicamentos con Depresión Primaria, ya sea unipolar o bipolar; b) es un fenómeno que persiste mientras el paciente no mejora, ya sea en respuesta a la intervención clínica o por remisión espontánea; c) parece ser independiente de la edad, el uso de drogas o cambios en otras mediciones del sueño y d) parece refractario a la adaptación al laboratorio. Estos mismos autores, por otra parte, así como Hauri<sup>(71)</sup> y Snyder<sup>(72)</sup>, también reportaron que en los pacientes deprimidos existen alteraciones en la continuidad y estructura del sueño, caracterizadas por un aumento del estadio I así como una reducción del sueño delta que no es específica de la depresión en tanto que las alteraciones en la estructura del sueño MOR, en particular la disminución de la latencia MOR y el aumento en la densidad MOR son más específicas de los trastornos depresivos primarios. La latencia MOR y la depresión MOR parecen ser útiles para distinguir T. A. y Depresión Mayor Primaria.

En cuanto a la tendencia de los pacientes con Trastorno de Angustia a tener una disminución de la latencia MOR, sin llegar al acortamiento observado en los pacientes con Depresión Mayor Primaria, podrían existir dos explicaciones posibles: 1) que estuviera asociada a la presencia de un trastorno depresivo mayor secundario en todos los paciente estudiados. Se ha visto que en los

pacientes con Depresión Mayor Secundaria existe una disminución de la latencia MOR pero que ésta no llega a ser tan importante como la observada en los pacientes con Depresión Mayor Primaria. Kupfer y Foster<sup>(73)</sup> emplearon la densidad MOR y la latencia MOR para diferenciar 47 pacientes con Depresión Mayor Primaria de 48 pacientes con Depresión Mayor Secundaria, con un 81% de seguridad, a través de un análisis discriminante. En el Instituto Mexicano de Psiquiatría, un estudio comparativo entre pacientes con Depresión Mayor Primaria y Secundaria mostró que el acortamiento de la latencia MOR (50 min.) fue capaz de predecir correctamente el diagnóstico de Depresión Mayor Primaria en 83% de los pacientes. Esta hipótesis explicaría que no hubieran diferencias entre Trastornos de Angustia y Depresión Mayor cuando en el grupo de deprimidos se incluyeron tanto pacientes con Depresión Mayor Primaria como Secundaria; 2) que la disminución de la latencia MOR estuviese asociada directamente al Trastorno de Angustia. Esta segunda posibilidad concordaría con los hallazgos recientes de Uhde y cols.<sup>(69)</sup> quienes reportaron una disminución significativa en la latencia MOR en nueve pacientes con Trastorno de Angustia sin depresión al compararlos con sujetos sanos. Sin embargo este mismo autor piensa que sus resultados son cuestionables porque su grupo control tenía una latencia MOR en el límite superior del rango normal establecido<sup>(74)</sup>; incluso la latencia MOR de los pacientes con Trastornos de Angustia estudiados era casi del



doble que la reportada para pacientes con Depresión Mayor Primaria.

Pecknold y cols.<sup>(68)</sup> estudiaron 29 pacientes con trastorno de angustia y agorafobia a quienes sometieron a registro polisomnográfico, prueba con supresión con dexametasona y evaluación con HAM-D. Encontraron que sólo nueve de los veintinueve pacientes tuvieron una disminución de la latencia MOR y que seis de los pacientes tenían un puntaje de HAM-D  $> 18$ , aunque la correlación entre el acortamiento de la latencia MOR y el puntaje de HAM D y entre la latencia MOR y la prueba y la prueba con DMS fue baja. En conclusión, los reportes sobre los cambios en la latencia MOR en los pacientes con Trastorno de Angustia son aún contradictorios y nuestros resultados no permiten esclarecer las dudas que aún existen.

Otro aspecto que resulta interesante es que el patrón de sueño observado en nuestros pacientes con Trastorno de Angustia es similar al reportado por Reynolds en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada<sup>(47)</sup>. Este autor comparó a 10 pacientes con este diagnóstico con sujetos normales y pacientes deprimidos, durante la tercera noche de registro en un laboratorio de sueño. Sus resultados muestran que tanto los pacientes ansiosos como los deprimidos tenían alteraciones en la continuidad del sueño (despertares frecuentes, disminución de la eficiencia del sueño, aumento del tiempo de permanencia despierto y de la latencia del sueño) así como en la arquitectura del sueño (disminución del sueño delta), por lo que

concluyó que tales alteraciones eran inespecíficas. En cambio observó que en los pacientes deprimidos fue más característico el acortamiento en la latencia MOR. Dado que la Ansiedad Generalizada es una entidad que forma con los Trastornos de Angustia una misma categoría nosológica (trastornos por ansiedad) y teniendo en cuenta que la muestra empleada por Reynolds fue similar a la nuestra en edad ( $36.6 \pm 14.6$  vs  $39.3 \pm 12.7$ ), en sexo (5 hombres, 5 mujeres vs 6 hombres, 4 mujeres) y en número ( $N = 10$  en ambos diseños), comparamos los datos reportados por este autor con los de nuestros pacientes (Tabla 13). Para hacerlo, tomamos también en consideración que las técnicas procedimientos y análisis de los datos fueron análogos en los dos estudios. Ambos grupos resultan similares en el tiempo de despertar, en la eficiencia del sueño, en el porcentaje de estadio I, en la latencia MOR y en la densidad MOR. Por otra parte, en los dos grupos existe una disminución del sueño en ondas lentas y un aumento en el estadio II, aunque estas alteraciones parecen ser más marcadas en los pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada. La latencia de sueño resulta significativamente mayor en los pacientes ansiosos del estudio de Reynolds que en nuestros pacientes, en quienes ésta no difirió de los sujetos normales. Finalmente, en ambos grupos los pacientes mostraron una estabilidad en las alteraciones, con pocos cambios entre la primera y segunda noche de registro basal. Estos datos sugieren semejanzas en el sueño de pacientes con ambos

Tabla 13. Comparación de Variables Polisomnográficas entre Pacientes con Trastorno de Angustia y Pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada (\*)

	Trastorno de Trastorno de Angustia		Ansiedad Generalizada		
TTS	404.8	+ 63.95	320.3	+ 50.5	p < .005
TD	67.8	+ 66.15	38.2	+ 47.5	N.S.
E.S	85.71	+ 13.86	77.4	+ 10.9	N.S.
L.S	14.0	+ 10.0	40.4	+ 21.5	p .005
% I	4.83	+ 3.49	6.4	+ 2.9	N.S.
% II	51.10	+ 4.65	71.4	+ 7.8	p < .0005
% SOL	16.96	+ 6.29	3.8	+ 4.5	p < .0005
% MOR	75.10	+ 26.19	81.9	+ 38.4	N.S.
D. MOR	1.85	+ 0.64	1.7	+ 1.19	N.S.

(\*) Tomados de los reportes de Reynolds y col., 1983.

tipos de trastorno y señalan, además, que en contraste con los Trastornos de Ansiedad Generalizada, que de acuerdo a la clasificación del ASDC (Asociación de Centros de Trastornos del Sueño) corresponde a un trastorno en el inicio y mantenimiento del sueño, en los Trastornos de Angustia prevalecería un defecto en el mantenimiento con pocas dificultades en el inicio del sueño.

Recientemente Uhde y cols.<sup>(69)</sup> reportaron que sus pacientes con Trastorno de Angustia sólo se distinguen polisomnográficamente de los controles sanos por una disminución de la latencia MOR y en la densidad MOR ( $p < .05$  en ambos casos). Esta falta de concordancia, como lo plantea el mismo autor, podría deberse a que sus pacientes no estaban deprimidos y que tal vez, este grupo represente una población distinta a la de pacientes con Trastorno de Angustia y Depresión.

Finalmente si bien nuestra intención original era de incluir seis pacientes con Trastorno de Angustia puros (sin otro desorden psiquiátrico asociado) resulta llamativo que todos los pacientes cursaran con Depresión Mayor Secundaria. Se ha visto que los pacientes con Trastorno de Angustia tienen un riesgo mayor que los normales a desarrollar Depresión, tal vez a causa de una vulnerabilidad genética subyacente a los dos estados, sin que ello signifique que el primero sea una forma del segundo. Weissman examinó pacientes con criterios para depresión y encontró que el 58% (77 de

133) también los cumplen para agorafobia, trastornos de angustia y trastorno de ansiedad generalizada. Sin embargo estudios en familiares de pacientes con Trastorno de Angustia no han puesto de relieve una incidencia creciente de trastornos depresivos mayores en sus parientes más cercanos, lo cual indicaría que no son genéticamente idénticos, aunque Lackman<sup>(75)</sup>, comparando pacientes con Trastornos de Angustia o de Ansiedad Generalizada y Depresión con pacientes que sólo padecían de Depresión concluyó que pudiera haber una superposición genética entre los trastornos afectivos y los de ansiedad. Es necesario que haya más investigación en el campo para poder establecer conclusiones más categóricas.

## CONCLUSIONES

En suma, más allá de las limitaciones de este estudio, pensamos que sus resultados parecen proporcionar un apoyo neurofisiológico a las bases clínicas y farmacológicas que sustentan la categorización de los trastornos de angustia como una entidad específica dentro del grupo de los trastornos de ansiedad.

1) Nuestros datos sugieren que hay alteraciones en la continuidad y arquitectura del sueño en pacientes con trastorno de angustia.

2) Los resultados constituyen un apoyo neurofisiológico a las distinciones clínicas, bioquímicas y farmacológicas entre trastornos afectivos y trastornos de ansiedad, ya que el patrón de sueño de los pacientes con trastorno de angustia se aproxima más al de ansiedad generalizada que al de depresión mayor primaria (en donde las alteraciones del sueño MOR parecen ser características).

3) En contraste con la ansiedad generalizada, los pacientes con trastorno de angustia no parecen tener problemas en el inicio del sueño.

Creemos que futuros estudios deberían emplear muestras más amplias y con criterios más rigurosos (mayor período de lavado, mayor grado de apareamiento por edad y sexo) a fin de confirmar y ampliar los resultados. Por otro lado nuestro estudio no

permite establecer la dependencia o independencia de algunas alteraciones en el patrón de sueño con respecto a la presencia de un síndrome depresivo secundario asociado al trastorno de angustia. Ello requeriría la obtención de una muestra de pacientes con trastorno de angustia puro, sin trastorno depresivo, así como un mayor análisis discriminante, comparando las variables del sueño con algunas variables clínicas.

Finalmente, dado que existen entidades clínicas cuya sintomatología se asemeja en gran medida a la de los trastornos de angustia, sería de utilidad nosológica estudiar el sueño de este tipo de enfermos y compararlo con el de pacientes con trastornos de ansiedad con el objeto de poder separar sobre bases neurofisiológicas trastornos clínicamente similares que a veces plantean dificultades en su diagnóstico diferencial.

## BIBLIOGRAFIA

1. Irvata Milkune: "EEG changes in the conscious rat during immobilization induced by psychological stress". *Psychopharm.* 1980; 71: 116-122.
2. Supavilai P, Karobath, M.: Action of pyrazolydines modulator of  $H^3$  flunetrazepam binding to the GABA-BZ receptor complex of the cerebellum. *Eur. J. Pharmacol.* 1981; 70: 183-199.
3. Robertson, H. A.: "Benzodiazepine receptors in emotional and non emotional mice"; *Eur. J. Pharmacol.* 1979; 55; 153-156.
4. Soubrie, P.: "Decreased convulsant potency of picrotoxin and pentetrazol". *Brain Res.* 1980; 189: 505-517.
5. Grimm, V. E.: "The effect of chronic diazepam treatment on discrimination performance on  $H^3$  flunetrazepam binding in the brain of shocked and non-shocked rats. *Psychopharm.* 1981; 74:132-136.
6. Cannon, W. B.: "The Wisdom of the Body" 2a. Ed. New York, Norton 1939.
7. Redmond, D. E. Jr., Huang, Y. H.: New evidence for a locus ceruleus norepinephrine connection in the anxiety. *Life Sci.* 1979; 25:2149-2162.
8. Gray, J. A.: "The neuropsychology of anxiety". *British J. Psychol.* 1978; 69:417-434.
9. Kahn: Effects of psychotropics agents on high anxiety subjects. *Psychopharmacol. Bull* 1981; 17:97-100.
10. Frankenhauser, M.: "Psychopharmacological reactions to infusions of a mixture of adrenalin and noradrenalin". *Scand. J. Psychol.* 1982; 5:21-23.
11. Dimsdale, J. E.; Moss, J.: "Plasma catecholamines in stress and exercise". *JAMA* 1980; 243:40-42.
12. Mathew, R. J.; Ho, B. T.; Kralik, P. et al: "Catechol-o-Methyl Transferase and catecholamines in anxiety and relaxation". *Psych. Res.* 1980; 3:85-91.
13. Mathew, R. J.; Ho, B. T.: "Anxiety and platelet MAO levels after relaxation training". *Am. J. Psych.* 1981; 138:371-373.



14. Davidson, J.; Turnbull, C. A.; Miller, R. D.: A comparison of inpatients with primary unipolar depression and depression secondary to anxiety. *Acta Psych. Scand.* 1980:377-86.
15. Wilson, W. P.; Short, M. J.: *The neuroses and EEG*, Durham Duke University Press, 1965.
16. Williams, A. C.: "Some psychological correlates of the EEG. *Arch. Psychol.* 34:240, 1939.
17. Finley: On the occurrence of rapid frequency potential changes in the human EEG. *Am. J. of Psych.* 101:194-200, 1944.
18. Brazier, M. A. B.; Finesinger, J. E.; Cobb, S.: A contrast between the EEG of 100 psychoneurotic patients and those of 500 normal adults. *Am. J. Psych.* 101:443-488, 1945.
19. Ulett, G.; Gleser, G.; Winokur, G. y Lawlor, A.: The EEG and reaction to phobic - stimulation as an index of anxiety proneness. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 5:23-32, 1953.
20. Shagass, C.: Clinical significances of the photomyoclonic response in psychiatric patients. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 5:445-53, 1954.
21. Shagass, C.: The sedation threshold. A method of estimating tension in psych. patients. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 6:221-33, 1954.
22. Shagass, C.: A mesurable neurophysiological factor of psych. significance. *E. Clin. Neurophysiol.* 9:101-108, 1957.
23. Wikler, A.: Clinical and EEG studies on the effect of mescaline, Nattyilmimorsh and morphin in man. *J. Nerv. Mental Diseases.* 120:157-75, 1954.
24. Itil, Fink, EEG and behavioral aspects of the interaction of anticholinergic hallucinogens with centrally active compounds in P. Bradley and M. Fink eds.
25. Garfield, S.; Gershon, S.; Stellen, I. et al: Chemically induced anxiety. *Int. J. Neuropsych.* 3:426-33, 1967.
26. Hanley, J.: Electroenceph. correlates of verbally induced stress in man. *Int. J. Psych. in Med.* 6:3-13, 1975.
27. Pitts, F. N. y McClure, J. N.: Lactate Metabolism in Anxiety Neurosis. *Neur. Enp. J. Med.* 277:1329-36, 1967.

28. Fink, M.: EEG and human psychopharmacol. *Ann. Rev. Pharmacol.* 9:241-58, 1969.
29. Klein, D. F. and Davis, J. M.: *Diagnosis and drug treatment of Psychiatry. Disorders.* Baltimore Williams y Wilkus, 1969.
30. Fink, M., Irwin, P. et al: A blood levels and EEG effects of diazepam and bromazepam. *Clin. Pharm. Therap.* 20:184-191, 1976.
31. Fink, M., Irwin, P. et al: *Relation of EEG to blood levels of psychoactive drugs. Pharmacokinetic, blood levels and clinical response,* New York: Spectrum Publications, 1976.
32. Fink, M.; Irving, P.; Gastpar, M.: EEG, blood level and behavior effects of the antidepressant mianserin. *Psychopharm.* 54:249-54, 1977.
33. Agnew, H. W.; Wil, W. B.: The first night effect; An EEG study of sleep. *Psychophysiology* 2:263-66, 1966.
34. Rechtschaffen, A. and Verdono: Amount of dreaming *Percept. Mot. Skills* 19:947-58, 1964.
35. Goodenough, D. R.; Witkiu, H. A.: The effects of stress films on dream affect and on respiration and eye movement activity during REM. *Psychophysiology* 12(3):313-320, 1975.
36. Lester, B. K.; Burch, N. R. y Josselt: Nocturnal EEG, GSR profiles. *Psychophysiology* 3:328-48, 1967.
37. McDonald, D. G.: Studies of spontaneous electrodeimal responsis in sleep. *Psychophysiology* 13:128-134, 1976.
38. Dahlstrom, W. G.: In *MMPI Handbook.* Minneapolis University of Minnesota. Press, 1960.
39. Cohen, M.; White, P.: Life situations, emotions. In. *Res. Nerv. Dis. Proc.* 29:832-69, 1950.
40. Kales, A.: Personality patterns in insomnia. *Arch. Gen. Psych.* 33:1128, 1976.
41. Monroe, L. J.: *Psycholg. y Physiological differences between good an poor sleepers.* *J. Abnorm. Psychol.* 72:255, 1967.
42. Karacan, I.; Williams, R. L.: New approaches to the evaluation and treatment of insomnia. *Psychosom.* 12:81-88, 1971.
43. Stonhill, E.; Crese, A.H. y oral: The relationship of reported sleep characteristics to psychiatric diagnosis and mood. *Int. J. Med. Psychol.* 49:381, 1976.

44. Foster, G.; Gran T. "EEG sleep in generalized anxiety disorder" *Sleep Res. Abst.* 6:145, 1977.
45. Gillin, C.; Duncan, W.: Successful Separation of Depressed, Normal and Insomniac Subjects by EEG Sleep Data. *Arch. Gen. Psychiatry*, Vol. 36, Enero 79.
46. Rosa, R. R.; Bonnet, M. H.: The relationship of sleep and anxiety in anxious subjects. *Biol. Psychol.* 1983 Feb-Mar, 16(1-2): 119-126.
47. Reynolds, C. F.: EEG sleep in outpatients with generalized anxiety; a preliminary comparison with depressed outpatients. *Psychiatry Res.* 1983 Feb; 8(2):81-89.
48. Insel, T. R.; Gillin, J. C.: The sleep of patients with obsessive-compulsive disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 1982 - December 39 (12): 1372-7.
49. Sargent, W.: Treatment of anxiety and atypical depression by IMAO *Neuropsych.* 1982; 3 (suppl 1) 96-103.
50. Klein, D.F.: Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia* 1964. 5:397-408.
51. Lindemann, E.; Finesinger, J. E.: Subjective response of psychoneurotic patients to adrenalin and mecholyl (acetyl-beta-methyl-choline). *Psychosom. Med.* 1940; 2:231-248.
52. Bassowitz, H.: Anxiety and performance changes with a minimal dose of epinephrine. *Arch. Neurol. Psych.* 1956:76-98-106.
53. Frankenhouser, M.: Behavior and circulating catecholamines *Brain Res.* 1971, 31:241-262.
54. Frohlich, E. D.; Farazi, R. C.; Duston: Hyperdynamic Beta adrenergic circulation state. *Arch. Int. Med.* 1969.
55. Easton, J. D.; Sherman, D.G.: Somatic anxiety attacks and propranolol. *Arch. Neurol.* 1976; 33:689-691.
56. Schmidly, H. S.: Mitral valve prolapse relationship to panic attacks anxiety disorders and Beta-adrenergic hypersensitivity and Beta-adrenergic hypersensitivity; 37th annual meeting of the Society of Biology Psychology - Toronto Mayo 82.
57. Nesse, R.; Cameron, O. Curtis: Adrenergic function in panic disorders 136th Annual Meeting of the APA, N. Y. City, Mayo 4, 1983.
58. Gorman, J. M.: Effect of acute beta-adrenergic blockade on lactate induced panic. *Arch. Gen. Psych.* 1983 40:1079-82.

59. Holmsberg, G.: Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride. *Psychopharmacologia*. 1961; 2:93-106.
- Garfield, S. L.: Chemually induced anxiety. *Int. J. Neuropsychiat.* 1967 3:426-483.
60. Ko, Q. N.; Elsworth, J. D.: Panic induced elevation of plasma MHPG levels in phobic anxious patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1983; 40:425-430.
61. Gold, M. S.; Rechmond DE Jr.: Noradrenergic hiperactivity in opiate withdrawal suppression by clonidine. *Am. J. Psych.* 1979; 136:100-102.
62. Cohen, M. E.: Blood lactate response during modicate exercise in neurocirculatory asthenia anxiety neurosis or effort syndrome. *J. Clin. Invest.* 1947; 26:339-42.
63. Liebowitz, M. R.; Fyer, A.; Gorman, J. M.: Lactate provocation of panic attacks. Clinical and Behavioral findings. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984.
64. Rifkin, A.; Icen, D. F.: Blockade by imipramine or desypramine of panic induced by sodium lactate. *Am. J. Psychiatry* 1981; 138:676-677.
- elly anxiety and the effects of S. L. assessed clinically an *physiol. Br. J. Psych.* 1971, 119:129-41.
65. Pitts, F. N.: Biochemical factors in anxiety neurosis. *Behav. Sci.* 1971; 16:82-91.
66. Pi Hs, F. N.: Biochemical induction of anxiety Phenomenology and Treatment of Anxiety. New York S. P. Medical and Scientific Books, 1979.
67. Fink, Taylor, Velabva: Anxiety precipitated by lactate *Neur. Enp. & Med.* 281:1429-1969.
68. Recknold, McClure y Koszycki: Panic disorders and depression. Biological Marker Correlation. 14<sup>th</sup> Collegium Internationale. *Neuro-Psychopharmacologicum*, 1984.
69. Uhde, T.; Roy-Byrne, P.: The sleep of patients with panic disorder: A Preliminary Report. *Psych. Res.* 1984; 12; 251-259.
70. Kupfer, D. J.; Foster, F. G.: Interval between onset of sleep and rapid eye movement sleep as an indicator of depression. *Lancet* 2:684-686, 1972.

71. Hauri, P. H.: Individual differences in the sleep of depression. The sleeping Brain - Editada por Jovanovic, U. J. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag 1973; 193-197.
72. Snyder, F.: The electroencephalographic studies of sleep in psychiatry C. disorders. The sleeping Brain. Edited by Chase M. H. Los Angeles, Universidad de California 1972:376-341.
73. upfer, M. D.; Foster, E. G.: "The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders. Am. J. Psychiatry 135:1, Enero 1978.
74. Gillin, J. C.; Sitaram, N.: Sleep and Affective Illness. Neurobiology of the mood disorders. Williams y Wilkins Company, Baltimore p. 157 (1984).
75. Leckman, J. F.; Weissman, M. M.: Panic disorder and major depression. Arch. Gen. Psychiatry 1983 40:1055-1060.