

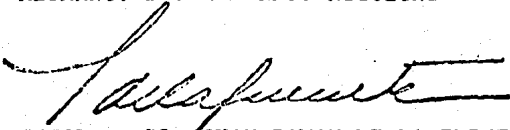
11241

26
29

TESIS PARA LA OBTENCION DEL GRADO DE ESPECIALIZACION
EN PSIQUIATRIA



ALUMANO: DR. HUMBERTO NICOLINI



TUTOR: DR. JUAN RAMON DE LA FUENTE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PSICOLOGIA
MEDICA
DEPTO. DE PSIQUIATRIA
Y SALUD MENTAL
U. N. A. M.

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

ABSTRACT

Patients with panic attacks may present memory impairment. To evaluate such possibility 38 panic patients and 20 healthy volunteers were compared as to their performance on the Wechsler Memory Scale. Patients were then treated on a double-blind basis with alprazolam, imipramine or placebo.

Patient's memory quotients were significantly lower than those of healthy controls ($p < 0.001$). No significant correlations were found between symptom's severity as estimated by both Hamilton Anxiety and Hamilton Depression Rating Scales and the Wechsler Memory Scale before and after treatment. However, patients who improved their memory performance after 3 weeks of treatment showed higher reduction in panic attacks as compared with those on whom memory performance decreased ($p < 0.05$).

Our findings suggest that panic patients do have short-term memory deficit and that this tends to improve as panic attacks decrease regardless which drug is used.

RESUMEN

Para evaluar si los pacientes con crisis de angustia (ataques de pánico) cursan con alteraciones de los procesos mnésicos, se usó la Escala de Memoria de Wechsler en 38 pacientes antes y después de tratamiento farmacológico y se comparó su desempeño con el de un grupo de 20 voluntarios sanos. Los pacientes recibieron en forma doble ciega tratamiento con alprazolam, imipramina o placebo.

Antes del tratamiento, los coeficientes de memoria del grupo de pacientes fueron significativamente inferiores a los del grupo control ($p < 0.001$). Las correlaciones entre la severidad de los síntomas del padecimiento y el puntaje total en los pacientes antes y después del tratamiento no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, se observó que los pacientes que mejoraron su calificación en la escala después de 3 semanas de tratamiento lograron una mayor reducción en el número de crisis de angustia por semana en comparación con los que bajaron su calificación ($p < 0.05$).

Estos hallazgos indican que los pacientes con crisis de angustia cursan con alteraciones mnésicas, cuya mejoría se asocia con una disminución en el número de crisis que presentan independientemente del fármaco que hayan recibido.

Introducción

Con frecuencia, los pacientes que cursan con cuadros de ansiedad se quejan de alteraciones en la memoria. Habitualmente estos síntomas se refieren a la llamada memoria a corto plazo. Aunque no hay informes publicados en relación a estas manifestaciones clínicas en los pacientes con crisis de angustia (ataques de pánico), la disfunción hipocámpica que presentan (14) sugiere que sus procesos de aprendizaje y memoria deben estar alterados.

Por otro lado, se sabe que tanto los tranquilizantes como los antidepresivos tricíclicos son capaces de afectar el funcionamiento de la memoria a corto plazo (4, 5, 9-11, 13). Las benzodiazepinas, fármacos ampliamente prescritos para el tratamiento del insomnio, la ansiedad, la epilepsia y los estados de supresión por alcohol tienen un conocido efecto sobre las funciones mnésicas (8, 10, 13). Una triazolobenzodiazepina relativamente nueva, el alprazolam, ha mostrado su eficacia en el tratamiento de las crisis de angustia y de otros trastornos de ansiedad asociados a síntomas depresivos (1, 3, 15). Sus características cinéticas (7) obligan a ser cuidadosos en su uso, pues su supresión brusca puede precipitar crisis convulsivas (2). Recientemente, (12) se informó que, en voluntarios sanos, el efecto del alprazolam sobre la memoria a corto plazo no difiere de aquel que sobre la misma población tiene el lorazepam. Sin embargo, se desconocen sus efectos sobre la memoria en pacientes con crisis de angustia.

A su vez, la imipramina también ha mostrado su eficacia en el tratamiento de las crisis de angustia (16). Un análisis de

los 18 artículos publicados en relación a sus efectos mnésicos (21) muestra que en 6 de ellos se informó que produjo una mejoría, en 7 una disminución, en 4 ningún efecto y en el restante, uno o ambos efectos. En general, aquellos estudios que reportan un detrimento se realizaron en sujetos sanos, en tanto que los que reportan mejoría se hicieron con enfermos, principalmente deprimidos.

El presente estudio tuvo como objetivos: determinar si los pacientes con diagnóstico de crisis de angustia cursan con alteraciones mnésicas, y si éstas se relacionan con el cuadro clínico y/o con los efectos del tratamiento con alprazolam, imipramina o placebo.

Material y Métodos

Se estudiaron 38 pacientes (18 hombres y 20 mujeres) con una edad ($\bar{x} \pm DE$) de 35 ± 10 años con diagnóstico de crisis de angustia (ataques de pánico) según los criterios del DSM-III mediante una entrevista estructurada (17). Se excluyeron pacientes con otros trastornos psiquiátricos, uso de alcohol o drogas, problemas médicos no psiquiátricos, contraindicación para tomar psicofármacos y riesgo de embarazo. Todos firmaron una carta de consentimiento informado aprobada por el Comité de Ética del Instituto Mexicano de Psiquiatría.

El grupo control se formó con 20 voluntarios sanos (15 mujeres, 5 hombres) con una edad de 24 ± 4 años, en los cuales se descartó la presencia de síntomas psiquiátricos o físicos, así

sión I y tres semanas después la versión II; y en los otros 10 se invirtió el orden de las versiones manteniendo el mismo intervalo.

Para el análisis de los datos se utilizaron como pruebas de contraste: el análisis de varianza (ANOVA), la "t" de Student y la U de Mann Whitney; y, como prueba de asociación el coeficiente de Pearson. Cuando correspondió, se hizo una transformación logarítmica de los datos crudos. El nivel de significancia estadística se fijó en $< .05$

Resultados

Le equivalencia de las versiones I y II de la escala se verificó en los voluntarios, comparando el desempeño en ambas según el orden de aplicación. Como se observa en el Cuadro 1, los puntajes totales fueron similares.

En condiciones basales (pretratamiento), los pacientes mostraron un rendimiento inferior al de los controles, como lo reflejan las diferencias observadas ($\bar{x} \pm DE$) en los coeficientes de memoria entre ambos grupos (97.8 ± 16 vs 107.8 ± 10 respectivamente, $t = 3.91$, $gl\ 97$, $p < 0.001$).

No se observó ninguna correlación entre las variables clínicas (EHA, EHD y C/S) y el desempeño en la escala de memoria de los pacientes antes de iniciar el tratamiento (r de Pearson = 0.13, 0.03, y 0.18, respectivamente).

En el Cuadro 2 se muestran los puntajes totales obtenidos en

cada grupo de pacientes, antes y después de tres semanas de exposición a la maniobra terapéutica. El ANOVA de un factor (grupo asignado) para medidas repetidas indicó que no existieron diferencias significativas entre los grupos, ni entre las condiciones pre y postratamiento.

Con el fin de analizar el efecto de la mejoría clínica sobre los cambios en la memoria, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson entre las diferencias pre y postratamiento de los puntajes totales en la Escala de Wechsler (Δ Wechsler) y las diferencias pre y postratamiento de las variables clínicas: número de crisis por semana (Δ C/S), puntajes totales de la Escala de Hamilton para Ansiedad (Δ EHA) y puntajes totales de la Escala de Hamilton para Depresión (Δ EHD). Como puede observarse en el Cuadro 3 ninguna alcanzó un valor de significancia estadística. Sin embargo, cuando se graficaron los valores de Δ Wechsler (Figura 1), se observó que algunos pacientes que recibieron medicamento experimentaron mejoría o deterioro en el desempeño de su ejecución, con valores que rebasaron a los observados en los pacientes del grupo placebo. Así, se formaron dos grupos de pacientes cuyos Δ Wechsler fueran mayores o menores del intervalo delimitado por el $\bar{x} \pm 2$ DE del grupo placebo. Esto permitió comparar la evolución clínica de aquellos pacientes que experimentaron una mejoría substancial en la memoria con la de los que sufrieron un deterioro. Los pacientes que mejoraron sus puntajes totales en la Escala de Wechsler ($n = 4$) tuvieron una reducción mayor en el número de C/S (50%) en comparación con

los que disminuyeron sus puntajes ($n = 6$) cuya reducción fue tan sólo de 4% ($U = 5$, $p < 0.05$), independientemente del medicamento que tomaron.

Discusión

Los resultados de este estudio indican que los pacientes con crisis de angustia cursan con alteraciones mnésicas. La diferencia de edades entre el grupo experimental y el de voluntarios sanos no limita la interpretación de nuestros datos, pues la comparación entre ambos grupos se hizo utilizando los coeficientes de memoria los cuales se corrigen tomando en cuenta, precisamente, la edad de los sujetos. No obstante, el diseño ideal requeriría de un grupo de voluntarios sanos de la misma edad que los pacientes. También conviene señalar que la escala que se utilizó evalúa fundamentalmente el funcionamiento de la memoria a corto plazo, lo cual no excluye que además de ésta, puedan ocurrir otras alteraciones mnésicas en los pacientes con crisis de angustia.

Nuestros resultados son además, clínicamente compatibles con la disfunción hipocámpica detectada en este tipo de pacientes por Tomografía Emisora de Positrones (14), ya que es bien sabido que el hipocampo juega un papel fundamental en los procesos de aprendizaje y memoria (19, 20).

Aún cuando la relación entre los resultados de la escala de memoria y las variables clínicas no fue estadísticamente significativa ni antes ni después del tratamiento, el hecho de que

aquellos pacientes que aumentaron su rendimiento fueron los que alcanzaron una mayor reducción en el número de crisis por semana, indica que las alteraciones mnésicas se asocian al fenómeno clínico principal (las crisis o ataques de pánico).

Finalmente, resulta interesante que, contrario a lo que ocurre en voluntarios sanos, en los que la administración de benzodiacepinas y antidepresivos tricíclicos produce una disminución de los procesos mnésicos, ésto haya ocurrido únicamente en 16% de los pacientes (4 con alprazolam y 2 con imipramina). Dos factores podrían explicar este hallazgo: 1) la mayoría de los estudios que se refieren a las alteraciones mnésicas por psicofármacos en voluntarios sanos evalúan el efecto agudo de los medicamentos, en tanto que en el nuestro se explora el efecto de su administración crónica, y 2) los efectos de los psicofármacos sobre los procesos de memoria dependen del estado neuroquímico de los sujetos experimentales. Esto se ha mostrado sobre todo en relación a los sistemas colinérgicos (18), pero es posible que la aparente hiperactividad noradrenérgica hipocámpica de los pacientes con crisis de angustia (6) contribuya a explicar tal discrepancia.

Agradecimiento. Los autores agradecen al Dr. Francisco Gómez Mont sus comentarios sobre el manuscrito.

CUADRO 1. RESULTADOS DE LAS VERSIONES I (WI) Y II (WII) DE LA ESCALA DE MEMORIA DE WECHSLER EN VOLUNTARIOS SANOS

| | N | Puntaje Total ($\bar{x} \pm DE$) | | p* |
|------------------|----|---------------------------------------|--------------|------|
| Secuencia | | | | |
| WI - WII | 10 | 69.6 \pm 5 | 69.3 \pm 5 | N.S. |
| WII - WI | 10 | 66.0 \pm 8 | 69.1 \pm 6 | N.S. |

* ANOVA Efecto de la secuencia: $F < 1$; Efecto del Tiempo: $F < 1$.
Interacción: $F < 1$.

N.S. No son significativamente diferentes

CUADRO 2. RESULTADOS DE LA ESCALA DE MEMORIA DE WECHSLER EN PACIENTES CON CRISIS DE ANGUSTIA

| Grupo | N | Puntaje Total ($\bar{x} \pm$ DE) | | p* |
|------------|----|--------------------------------------|--------------------|------|
| | | Pretrata miento | Postrata miento | |
| Placebo | 9 | 57.1 \pm 11.6 | 54.8 \pm 11.1 | N.S. |
| Alprazolam | 14 | 55.4 \pm 11.8 | 51.5 \pm 8.1 | N.S. |
| Imipramina | 15 | 61.9 \pm 9.0 | 59.4 \pm 9.8 | N.S. |

* ANOVA de un factor para medidas repetidas. Diferencias entre grupos $F(2, 35) = 1.58$. Diferencias pre-postratamiento $F(1, 35) = 3.72$

N.S. = No son significativamente diferentes.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO 3. CORRELACIONES* ENTRE VARIABLES CLINICAS Y CAMBIOS EN EL PUNTAJE TOTAL DE LA ESCALA DE WECHSLER EN PACIENTES CON CRISIS DE ANGUSTIA

| | C/S | EHA | EHD |
|------------|---------|---------|---------|
| Placebo | - 0.400 | - 0.112 | - 0.096 |
| Alprazolam | - 0.315 | - 0.385 | - 0.302 |
| Imipramina | - 0.001 | - 0.316 | - 0.409 |

* Coeficiente de Pearson: Δ variable clínica vs. Δ Wechsler

C/S = Crisis por semana

EHA = Escala de Hamilton para ansiedad

EHD = Escala de Hamilton para depresión

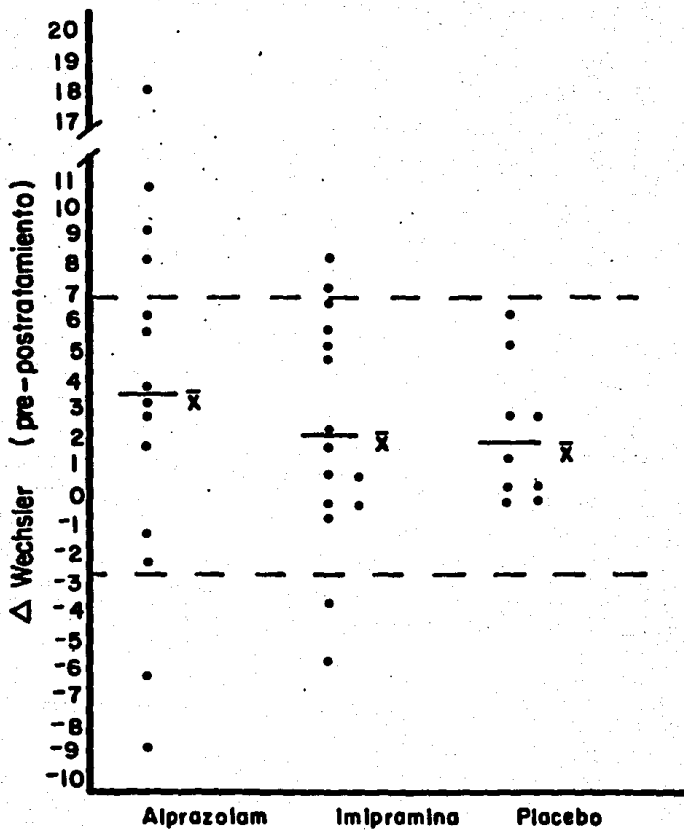


Figura 1. Cambios observados en la Escala de Wechsler después de 3 semanas de tratamiento. El espacio entre las líneas punteadas corresponde a ± 2 DE del \bar{x} del grupo placebo.

Bibliografia

1. Ballenger JC, Burrows GD, Dupont RL y cols: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial I Efficacy in short-term treatment. Arch Gen Psychiatry 45: 413-422, 1988.
2. Breier A, Charney DS: Seizures induced by abrupt discontinuation of Alprazolam. Am J Psychiatry 141: 1606-1607, 1984.
3. Feighner J, Aden G, Fabre L, Rickels K, Smith W: Comparison of Alprazolam, Imipramine and Placebo in the treatment of depression. JAMA 249 (22): 3057-3065, 1983.
4. Ghoneim H, Meldwalt S, Berie J, Hinrichs S: Memory and performance effects of single and 3-week administration of diazepam. Psychopharmacol 73: 147-151, 1981.
5. Glass R, Uhneenhoth M: Cognitive dysfunction and Imipramine in outpatient depressives. Arch Gen Psychiatry 38: 1048-1051, 1981.
6. Gray JA: The Neuropsychology of Anxiety: An enquiry into the functions of the Septohippocampal System. Behav Brain 5: 469-484, 1982.
7. Greenblatt D, Divoll M: Alprazolam kinetics in the elderly. Arch Gen Psychiatry 40: 287-290, 1983.
8. Greenblatt D, Shader R. Current status of benzodiazepines. N Eng J Med 309: 410-416, 1983.
9. Harthley L, Spencer J, Williamson J: Anxiety, diazepam and retrieval from semantic memory. Psychopharmacol 76: 291-293, 1982.
10. Healy M, Packens R: Effects of clorazepate, diazepam, lorazepam and placebo in human memory. J Clin Psychiatry 44: 436-439, 1983.
11. Kleindiest G: Information processing and benzodiazepines. Neuropsychobiol 12: 238-243, 1984.
12. Kumar R, Mac DS, Gabrielli WF, Goodwin DW: Anxiolytics and memory: A comparison of lorazepam and alprazolam. J Clin Psychiatry 48: 158-160, 1987.
13. Nelson H, Cimini C, Terence M: A comparison of cognitive impairment due to benzodiazepine and to narcotics. Am J Psychiatry 137: 7, 1980.

14. Reiman E, Raichle M, Rohms E, Butler K, Herscovitch P, Fox P, Perlmutter J: The application of Positron Emission Tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 143: 469-477, 1987.
15. Rickerls C, Canalosi I: Controlled clinical trial of alprazolam for the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry* 140: 82-85, 1983.
16. Schneider L, Munjack D, Severson J, Palmer R. Platelet (3H) Imipramine binding in generalized anxiety disorder, panic disorder, and agoraphobia with panic attacks. *Biol Psychiatry* 22: 54-66, 1987.
17. Sepúlveda J, Ontiveros M, León C, Canetti A, Nicolini H, Pérez J, de la Fuente JR: Perfil clínico del paciente con crisis de angustia. *Memorias III Reunión de Investigación y Enseñanza del Instituto Mexicano de Psiquiatría*, 1986. pp 30-39.
18. Spencer D, Lal H: Effects of anticholinergic drugs on learning and memory. *Drug Dev Res* 3: 489-502, 1983.
19. Squire L: Mechanisms of Memory. *Science* 232: 1612-1619, 1986.
20. Teyler TJ, Discenna P: The role of hippocampus in memory: A hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 9: 377-389, 1985.
21. Thompson P, Tromble M: Non MAOI antidepressant drugs and cognitive functions. A review *Psychol Med* 12: 539-548, 1982.
22. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol* 19: 87-95, 1945.