

La validez diagnóstica de los trastornos de ansiedad generalizada y de las crisis de angustia

Carlos Berlanga*
Ana Luisa Sosa*

Summary

Anxiety disorders are relatively common among the general population. However their classification into separate entities is not well established. Its distinction is complicated for several reasons: anxiety is a common symptom in many psychiatric syndromes; it is difficult to describe because of its subjectivity and the fact that it has multiple forms of presentation. This is evident when compared with the affective disorders. It is well known that both disorders share some symptoms in common: many depressed patients have also anxiety symptoms and some anxious patients often become depressed. Also the fact that some types of antidepressants are useful for the treatment of panic attacks, suggests that these disorders may have a biological relation.

Up to now, many studies have intended to solve this problem, specially the descriptive, the genetic and family studies, the pharmacological and the neurobiological studies. This paper evaluates these works and draws some conclusions. The descriptive studies do not support the validity of the generalized anxiety disorder, because their main symptoms are shared with other types of disorders, so it is considered only as a residual or incomplete category. The genetic studies in terms of a familiar predisposition only validates the panic attack disorder, but not the generalized anxiety disorder. There is a pharmacologic distinction between these two disorders. We all know that some tricyclics and MAO inhibitors are useful for the treatment of panic attacks, while the benzodiazepines are not. The opposite applies to the generalized anxiety disorder. No distinction has been made yet in terms of neurobiological studies between the two entities, although further studies are needed.

With regard to the relationship between anxiety and affective disorders, the descriptive and follow-up studies have been able to distinguish both. It has also been shown that both disorders may have an independent life time occurrence. The effectiveness of some antidepressants in the treatment of panic attacks has led some investigators to think that both disorders may share a common biological alteration; this is also supported by the genetic and family studies that demonstrate that there is a similar prevalence of either panic or affective disorders in first-grade relatives of probands with panic attacks or with an affective disorder. Finally some biological markers, such as the sleep studies, suggest that there are some differences in the sleep architecture that may differentiate both disorders.

In conclusion, the evaluated studies support the diagnostic validity of the panic attacks disorder and consider the generalized anxiety disorder as a residual or incomplete category that deserves a future reconceptualization and recategorization. There is enough evidence to support a common theory of vulnerability for depression and panic disorders, although the form of this interrelation is actually unknown. A functional interaction of two different neuronal systems may be the responsible mechanism of both disorders. An alternative

hypothesis is that symptoms of both disorders can be phenotypic expressions of a unique biological diathesis, just as it occurs in the bipolar affective disorder, in which the patient may present depressive or manic symptoms at different stages of the illness.

The purpose of the biological research in psychiatry is to elucidate the etiology of many syndromes that are now only recognized clinically. When that occurs, the characteristics used for defining the disease will change, and although it can now be recognized by its clinical characteristics, in the future it will be defined in neurophysiological or neuroanatomical terms. Until then, a careful clinical evaluation and a continuous reevaluation of the entities are of great value for the understanding of the psychiatric illnesses.

Resumen

La validez diagnóstica de los trastornos de ansiedad es controversial. La ansiedad patológica acompaña a diversos estados emocionales, y en la mayoría de los síndromes psiquiátricos se presentan síntomas de ansiedad como manifestaciones secundarias. Esto hace difícil separarlos al hacer el diagnóstico. El problema se agudiza sobre todo en los trastornos propios de las crisis de angustia y de ansiedad generalizada. El conocimiento de que algunos antidepressivos son efectivos en el tratamiento de las crisis de angustia hace suponer que hay una relación entre esta condición y la depresión. Se ha intentado dar validez a estos diagnósticos por medio de distintos procedimientos. Los que más datos han aportado han sido los estudios descriptivos transversales y prospectivos, los genéticos y de familia, los farmacológicos y los neurobiológicos. Los estudios descriptivos no han podido diferenciar suficientemente a las crisis de angustia de la ansiedad generalizada; la mayor parte de estos estudios le dan a esta entidad nosográfica una categoría residual. En los estudios genéticos y de familia se ha encontrado que hay una predisposición genética para sufrir crisis de angustia pero no para la ansiedad generalizada, lo cual apoya que se les de un diagnóstico diferente. Además, los dos padecimientos responden de manera diferente al tratamiento farmacológico. En cuanto a los mecanismos neurobiológicos, no hay evidencia suficiente que permita diferenciar los dos cuadros.

En relación con la crisis de angustia y la depresión, los resultados de los estudios son discrepantes. Es bien sabido que con mucha frecuencia coexisten los síntomas de ambos padecimientos. Los análisis discriminantes de la sintomatología de ambos cuadros los han podido diferenciar. Los estudios de seguimiento también han encontrado que hay diferencias entre uno y otro y que ambos pueden aparecer en un mismo individuo separadamente, a lo largo de su vida. Por otra parte, la efectividad de algunos antidepressivos para controlar las crisis de angustia, y la relación hereditaria que existe entre estos dos trastornos, pudieran indicar que es el mismo padecimiento que se presenta en dos formas distintas.

En conclusión, es evidente que la crisis de angustia es un padecimiento psiquiátrico válido. Por el contrario, el diag-

* División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco No. 101, Tlalpan 14370 México, D.F.

nóstico de ansiedad generalizada es cuestionable. Se piensa más bien que sea una manifestación incompleta o residual de otros trastornos. En cuanto a la relación que hay entre la crisis de angustia y la depresión, hay pruebas que apoyan la teoría de la vulnerabilidad común en los padecimientos, aunque se desconoce cómo se interrelacionan. También es factible que los dos padecimientos sean expresiones fenotípicas de una misma diátesis biológica, que se manifestaría en distintas etapas.

Introducción

La angustia es un fenómeno universal que se observa con distintas manifestaciones en todas las culturas, y que ha acompañado al hombre a lo largo de su historia. Sin embargo, sólo en ciertas condiciones específicas se le debe considerar como una entidad patológica (18). Se ha estimado que los trastornos de ansiedad tienen una prevalencia en la población general de entre el 2 y el 5% (38), y los estudios de seguimiento han encontrado que menos del 25% de los pacientes que los padecen llegan a tener una recuperación completa (51). A pesar de ello, la validez diagnóstica de estos padecimientos aún genera controversia. Es difícil distinguir la ansiedad en diferentes categorías diagnósticas por varias razones: los rasgos subjetivos de la ansiedad hacen que sea problemático describirlos uniformemente; como un estado no patológico, la ansiedad acompaña diversos estados emocionales, y lo más importante es que la mayoría de los síntomas psiquiátricos tienen como manifestaciones secundarias, síntomas de ansiedad. Este último aspecto resalta, sobre todo, en relación con los trastornos afectivos. Es evidente que los dos grupos de trastornos comparten síntomas en común: con frecuencia, los pacientes deprimidos presentan síntomas ansiosos (50), y los pacientes con ansiedad primaria tienen, en algunas ocasiones, sintomatología depresiva (17) en forma secundaria. Asimismo, el hallazgo de que ciertos medicamentos antidepresivos son efectivos para tratar algunas formas de ansiedad, hace suponer que haya una relación entre la ansiedad y la depresión. Algunos investigadores (33) piensan que se trata de dos variantes de una misma enfermedad, mientras que otros (40, 50), basados en diversos estudios, argumentan que las dos entidades deben ser diferenciadas.

Se ha intentado determinar la validez diagnóstica de los trastornos de ansiedad y su diferenciación de los trastornos depresivos, utilizando diversos procedimientos metodológicos. Los que más datos han aportado son los estudios descriptivos, tanto transversales como prospectivos, los estudios genéticos y de familia, los farmacológicos y los relativos a aspectos neurobiológicos. Los resultados han aportado tanto datos a favor como en contra, que deben de ser analizados y valorados críticamente.

Antecedentes

Entre las modificaciones que introdujo el DSM III (1980) sobresale la de los "trastornos de ansiedad". En este grupo se incluye a aquellos cuadros en los que la ansiedad ocupa un lugar predominante, como las "cri-

sis de angustia"* y la "ansiedad generalizada", o bien aquellos padecimientos en los que el individuo experimenta ansiedad cuando intenta controlar sus síntomas, como sucede en las fobias o en el trastorno obsesivo-compulsivo (1). Esta clasificación difiere de otras anteriores, como la de la Organización Mundial de la Salud, según se observa en el cuadro 1. La subdivisión que se hace tiene su origen en varios antecedentes. Desde 1894, Freud describió un síndrome de ansiedad patológica que presenta como síntoma fundamental un estado de angustia, y que define como "neurosis de ansiedad". Esta neurosis, tal como la describió Freud, se puede manifestar en dos formas: como ansiedad crónica y como ataques de ansiedad. La primera es una forma crónica de ansiedad general o "flotante" que puede ser independiente o coexistir con episodios súbitos e inesperados de ansiedad que él denominaba "ataques". Esta descripción de la neurosis de ansiedad se mantuvo durante largo tiempo e influyó enormemente en los sistemas psiquiátricos de clasificación del siglo actual. Cuando en 1871, Da Costa describió un cuadro con manifestaciones cardiovasculares tales como taquicardia, dolor precordial, sensación de asfixia y opresión torácica, que él atribuyó a un estado nervioso, se desarrolló el concepto del síndrome ansioso, tanto crónico como en forma de ataques, casi en forma paralela. A lo largo del tiempo este síndrome recibió varias denominaciones que incluían nombres diversos como síndrome de Da Costa, síndrome de esfuerzo, neurosis cardíaca y astenia neurocirculatoria. Estas descripciones, al igual que las de la neurosis de ansiedad de Freud, sirvieron como predecesoras de las actuales clasificaciones de ansiedad, como por ejemplo, la de Feighner y cols. (24), utilizada en la investigación.

CUADRO 1
Correspondencia de los diagnósticos de neurosis de ansiedad entre el DSM-III y el CIE-9

CIE-9	DSM-III
Estados fóbicos	Agorafobia con crisis de angustia Agorafobia sin crisis de angustia Fobia social Fobia simple
Estados de ansiedad	Crisis de angustia Trastorno de ansiedad generalizada
Trastorno obsesivo-compulsivo	Trastorno obsesivo-compulsivo Trastorno de estrés posttraumático Trastorno de ansiedad atípico

Estos conceptos, y los conocimientos que se tenían desde los años sesenta, de que algunas formas agudas de ansiedad respondían a los fármacos antidepresivos, se utilizaron para delinear la clasificación diagnóstica del DSM III, incluyendo dos padecimientos distintos: las crisis de angustia y la ansiedad generalizada. De acuerdo con el DSM III, la diferencia entre los dos padecimientos radica en que las crisis de angustia son perio-

* Se utiliza el término "crisis de angustia" como equivalente al de "ataques de pánico".

dos discretos de aprensión y miedo que se acompañan de por lo menos 4 de una lista de 12 síntomas que incluyen manifestaciones fisiológicas de ansiedad, miedo a morir, a perder la razón o a hacer algo fuera de control durante el episodio. Por su parte, la ansiedad generalizada se define como un estado ansioso continuo y persistente durante por lo menos 1 mes y que se acompaña de manifestaciones de tensión motora, hiperactividad autonómica, un estado de expectación aprensiva y de hipervigilancia. Esta descripción operacional de los padecimientos ha permitido que en los últimos años se hagan estudios comparativos con diversos enfoques para validar la diferenciación de los dos diagnósticos y de su correlación con la depresión, utilizando características específicas, síntomas discriminantes, curso de la enfermedad, historia familiar, respuesta a tratamientos y comparación de algunos aspectos neurobiológicos. A continuación se resumen los más importantes.

Estudios descriptivos

Son pocos los estudios que han intentado diferenciar clínicamente las crisis de angustia, de la ansiedad generalizada. En 1981, Barrit (5) informó que los pacientes diagnosticados con crisis de angustia se autocalificaron más arriba en las subescalas de ansiedad y de pánico de un instrumento que les fue administrado (Lista de Síntomas de Hopkins), que los pacientes diagnosticados con ansiedad generalizada. Hoehn-Saric (30) encontró que los pacientes con crisis de angustia habían obtenido calificaciones más altas en las escalas de ansiedad somática, en comparación con los pacientes con ansiedad generalizada, quienes obtuvieron calificaciones más altas en las escalas de ansiedad psicológica. Esto lo comprobó en un estudio posterior más extenso (31), y además encontró que los 2 grupos también difieren en relación con los síntomas que manifiestan, siendo los síntomas cardiovasculares y de hiperventilación significativamente más frecuentes en las crisis de angustia. No encontró ninguna correlación entre las dos categorías diagnósticas y las siguientes variables: estatus social, rasgos de personalidad e historia infantil. Sugiere que la ansiedad generalizada puede ser una categoría diagnóstica heterogénea, y que algunos de estos pacientes con labilidad autonómica pueden desarrollar, con el tiempo, episodios de crisis de angustia.

Di Nardo (22) utiliza una entrevista estructurada para investigar la confiabilidad diagnóstica de los trastornos de ansiedad del DSM III. Encuentra una buena confiabilidad entre los entrevistadores para el diagnóstico de crisis de angustia ($k = .65$) y poca confiabilidad ($k = .46$) para el diagnóstico de ansiedad generalizada. Concluye que los criterios diagnósticos de este padecimiento no son lo suficientemente claros como para permitir diferenciarlo de otros trastornos de ansiedad. Por el contrario, un estudio posterior (2), que compara a un amplio número de pacientes con crisis de angustia y ansiedad generalizada, en cuanto al perfil sintomático, edad y forma de inicio, características de personalidad y curso de la enfermedad, apoya la validez de estas dos enfermedades como entidades diagnósti-

cas distintas: en los sujetos con ansiedad generalizada se encontró menor cantidad de síntomas autonómicos, que se iniciaba más temprana y gradualmente y que era más crónica, aunque esto último no alcanzó a tener una diferencia significativa. Barlow (4), en un estudio reciente, confirma el dato de que la ansiedad generalizada es más crónica, sin embargo no apoya la validez de este padecimiento, ya que encuentra que la mayor parte de los síntomas que conforman la ansiedad generalizada se encuentran incluidos en el resto de las categorías diagnósticas de ansiedad, por lo que considera a ésta como una categoría residual. Finalmente, Cameron y cols. (9), en un estudio en que comparan las similitudes y diferencias de todos los trastornos de ansiedad del DSM III utilizando distintas variables, encuentran suficiente evidencia como para justificar su agrupación, con excepción del trastorno obsesivo-compulsivo; sin embargo hacen notar que las crisis de angustia y la ansiedad generalizada son difíciles de diferenciar como entidades independientes. De manera interesante, su análisis factorial distingue 3 agrupaciones de síntomas: psicológicos, autonómicos simpáticos y autonómicos parasimpáticos. La mayor prevalencia de malestares abdominales en la ansiedad generalizada sugiere que la alteración parasimpática es prominente en este trastorno, aunque pudiera ser que sólo reflejara diferencias en las definiciones operacionales.

Otro aspecto descriptivo que tiene una importante implicación para la validez diagnóstica es el estudio de la aparición de estos cuadros a lo largo de la vida. El que las manifestaciones se presenten temporalmente separadas entre sí, indicaría que no son variantes sintomáticas de un mismo padecimiento, sin embargo, los estudios al respecto no son del todo convincentes. Por ejemplo, uno de ellos (10) en el que se analizó a un grupo de pacientes rediagnosticados con crisis de angustia, que previamente habían tenido el diagnóstico de neurosis de ansiedad, encontró que el 100% había tenido el antecedente de "nerviosismo", lo cual, según los autores, pudiera ser una manifestación de ansiedad generalizada y, por lo tanto, demostrar que los 2 padecimientos se presentan separadamente a través del tiempo. En forma similar, Hoehn-Saric (31) informó que algunos pacientes que presentaban crisis de angustia, las dejaron de sufrir en forma súbita y continuaron con manifestaciones de ansiedad generalizada únicamente. Sin embargo, el autor no hace la aclaración de que estas manifestaciones pudieran corresponder a la ansiedad anticipatoria, la cual, como es sabido, forma parte del cuadro general de las crisis.

Estudios genéticos y de familia

Existen diversos estudios que sostienen que las crisis de angustia tienen una alta prevalencia familiar y una transmisión genética (cuadro 2). Estos datos, como es sabido, pesan mucho en la validación de una entidad diagnóstica. En la ansiedad generalizada esto no se ha comprobado. En dos estudios de familiares de primer grado de pacientes con crisis de angustia (12, 29) se encontró un riesgo de morbilidad para el

CUADRO 2
Resumen de los hallazgos en los estudios de prevalencia familiar de ansiedad y depresión
 tomado de Breier A. y cols. (8)

<i>Diagnósticos de probandos</i>	<i>Diagnósticos de familiares de Primer Grado</i>		
	<i>Crisis de angustia</i>	<i>Trastorno de ansiedad generalizada</i>	<i>Depresión mayor</i>
Crisis de angustia (incluye agorafobia con crisis de angustia)	Fuerte prevalencia (10, 29, 41, 6, 12)	No hubo prevalencia (10, 12)	Fuerte prevalencia (6, 41, 36) no hubo prevalencia (10, 12, 29)
Depresión mayor y crisis de angustia	Prevalencia (36) Fuerte prevalencia (36)	Prevalencia (36) Prevalencia (36)	Prevalencia (36) Prevalencia (36)
Otros trastornos de angustia	Prevalencia (36)	Prevalencia (36)	Prevalencia (36) No hubo prevalencia (17)

padecimiento del 20 y del 17.3% respectivamente, en contra de un 4.2 y 1% en los familiares de los grupos de control sanos. Cloninger (10) reportó los mismos hallazgos, aunque su concordancia familiar es menor, ya que utilizó como controles a pacientes psiquiátricos sin ansiedad y no a voluntarios sanos. Torgersen (55), en un amplio estudio desarrollado en pares de gemelos, tanto monocigóticos como dicigóticos, encuentra que los trastornos de ansiedad, excluyendo a la ansiedad generalizada, tienen una concordancia 3 veces mayor entre los gemelos monocigóticos, en comparación con los dicigóticos, lo que es muy similar a lo que se ha encontrado en estudios gemelares de esquizofrenia, depresión unipolar y depresión bipolar. Asimismo, encontró que hay una concordancia baja con los trastornos depresivos. Este autor concluye que, en parte, los trastornos de ansiedad tienen una transmisión genética que se modifica con los factores ambientales. Se puede entonces validar la distinción, en base a estos estudios, entre crisis de angustia y ansiedad generalizada y también se valida la distinción entre trastornos de ansiedad y depresión. Surman (54) también apoya a los factores hereditarios en las crisis de angustia al reportar la presencia del padecimiento en 2 pares de hermanos con identidad similar definida con HLA.

En conjunto, los estudios genéticos y hereditarios sugieren una predisposición genética para las crisis de angustia y no para la ansiedad generalizada, apoyando, por lo tanto la validez de la diferencia diagnóstica.

La respuesta a los fármacos

Otra manera de determinar la validez de un diagnóstico es observando su respuesta a un determinado tratamiento. Los datos farmacológicos, en términos generales, han permitido diferenciar las crisis de angustia de la ansiedad generalizada. Esta bien establecido que los antidepresivos, tanto los tricíclicos como los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOS), son ineficaces para el tratamiento de la ansiedad generalizada (15), mientras que un considerable número de estudios diseñados cuidadosamente, y controlados con placebo, demuestran que principal-

mente la imipramina y los IMAOS son efectivos para reducir la frecuencia de las crisis de angustia (34, 39, 52, 56, 59, 60). En forma contraria, hay amplia evidencia de que las benzodiazepinas son efectivas para controlar los síntomas de ansiedad generalizada (16), mientras que su utilidad en las crisis de angustia se reduce a la atenuación de la ansiedad anticipatoria y no al bloqueo de las crisis (42). Aunque hay un estudio (44) que menciona la efectividad del diazepam en 20 pacientes con crisis de angustia y agorafobia, éste no ha podido repetirse. Se ha comprobado que algunas benzodiazepinas de alta potencia, como el alprazolam (49, 53) y el clonazepam (25), son, por lo menos, igualmente efectivas que los antidepresivos para el control de las crisis de angustia y, además, sirven para disminuir la ansiedad anticipatoria. El por qué sólo este tipo de benzodiazepinas es útil para las crisis de angustia, es algo que no ha podido contestarse; se especula que tal vez sea la mayor afinidad que tiene este tipo de ansiolíticos con el receptor benzodiazepínico lo que hace que actúen, o bien, como lo mencionan algunos reportes preliminares, que el alprazolam tenga ciertos efectos antidepresivos.

Los estudios neurobiológicos

No hay evidencia suficiente en cuanto a que los mecanismos neurobiológicos permitan hacer una diferenciación entre las crisis de angustia y la ansiedad generalizada. Se ha demostrado que la administración intravenosa de lactato de sodio a los pacientes con antecedentes de crisis de angustia, induce la manifestación de las crisis (37), mientras que en los sujetos normales tiene un efecto ansiogénico muy limitado. El mecanismo responsable de este efecto es aún incierto, aunque se postula que están involucradas algunas alteraciones en el sistema adrenérgico, en los canales de calcio y en el pH intracelular. En forma similar, se ha encontrado que la administración de cafeína a pacientes con crisis de angustia exacerba su sintomatología (14). Estos estudios no se han llevado a cabo en otro tipo de trastornos de ansiedad.

Los estados de la función adrenérgica en los pacientes ansiosos indican que este sistema está involucrado

en las manifestaciones de ansiedad. Tanto en los pacientes con neurosis de ansiedad (58), como en los pacientes con crisis de angustia (43), se han encontrado concentraciones altas de epinefrina y norepinefrina en plasma. Parece ser que la hiperactividad adrenérgica es un mecanismo común a todas las formas de ansiedad, aunque se desconoce si este fenómeno es una causa o un efecto del trastorno. La inducción de la ansiedad con sustancias como la yohimbina, que es un antagonista del receptor adrenérgico alfa-2 y que, por lo tanto, aumenta el recambio de la noradrenalina central, corrobora la hipótesis adrenérgica en la ansiedad (13).

Otro aspecto neurobiológico interesante concierne al complejo del receptor cerebral de la benzodiazepina. Los estudios llevados a cabo en animales, mencionan que este complejo está involucrado en las manifestaciones conductuales similares a lo que sería la ansiedad en el ser humano (32). Por otra parte, se ha demostrado que este complejo corresponde al sitio de acción de las benzodiazepinas y de otros fármacos con actividad ansiolítica (45). Se requiere realizar estudios que determinen la función del receptor de la benzodiazepina en los pacientes con trastornos de ansiedad.

Ansiedad y depresión

Es bien sabido que con mucha frecuencia coexisten los síntomas de ambos padecimientos. Diversos estudios basados en el análisis de la descripción sintomática han podido diferenciarlos (11, 21, 27, 40, 46), y sólo uno (33) no ha podido lograrlo. Utilizando un análisis discriminante, estos estudios lograron identificar el ánimo depresivo, el insomnio terminal, la ideación suicida y el retardo psicomotor, como los síntomas de mayor fuerza discriminante para identificar a los pacientes con depresión, de los pacientes con crisis de angustia. También la Escala de Depresión de Hamilton (28) tiene un 90% de efectividad para distinguir a los pacientes deprimidos de los ansiosos. Sin embargo, no ha sido posible hacer esta distinción cuando se compara a los pacientes deprimidos con los pacientes con ansiedad generalizada y probablemente ésta sea la causa del traslape sintomático de la ansiedad y la depresión. Los estudios de seguimiento también han podido diferenciar la depresión de las crisis de angustia: dos estudios (11, 51) mencionan que, después de varios años de seguimiento, los pacientes con depresión se recuperaron en un mayor porcentaje. Esto, hasta donde sabemos, no se ha hecho en pacientes con ansiedad generalizada.

Hay diversidad de estudios que identifican la aparición independiente, a lo largo de la vida, de episodios de depresión y de ansiedad. Raskin y cols. (47) informan que 15 de 17 pacientes con crisis de angustia habían tenido previamente por lo menos un episodio de depresión mayor; y 7 de 16 pacientes con ansiedad generalizada lo habían presentado también con anticipación. Bower y Kohut (6) mencionan que el 91% de sus pacientes diagnosticados con crisis de angustia tuvieron el antecedente de episodios anteriores de depresión. En un estudio reciente de 60 pacientes con crisis de angustia (7), se encontró que el 68% había tenido

antes episodios depresivos, y el 33% los había experimentado antes de que se iniciaran las crisis, demostrando que es un cuadro independiente y no una reacción desmoralizante motivada por las crisis. Además se encontró que los pacientes con antecedentes de depresión habían tenido un trastorno de ansiedad más severo que el grupo sin antecedentes. Estos estudios denotan que los pacientes con trastornos de ansiedad tienen también una alta incidencia de depresión; esto es más notorio en los pacientes con crisis de angustia. Cuando se encontró que las crisis de angustia y la depresión ocurrían en diferentes momentos, se sugirió que eran 2 padecimientos diferentes y no variantes sintomáticas de un mismo padecimiento.

Los estudios genéticos y familiares son discrepantes (cuadro 2). Algunos encuentran que hay una relación familiar entre la crisis de angustia y la depresión (6, 36, 41), mientras que otros (10, 12, 17) afirman que la prevalencia de la ansiedad y la depresión en los familiares de primer grado de pacientes con estos trastornos, no es mayor que lo encontrado en otros grupos diagnósticos. Esta discrepancia puede explicarse por la exclusión que causa el traslape de subgrupos diagnósticos y el uso de sistemas jerárquicos de diagnóstico, que evita que un mismo paciente pueda recibir diagnósticos simultáneos.

Por otra parte, la efectividad de algunos antidepresivos para las crisis de angustia ha hecho que algunos investigadores piensen que este padecimiento puede corresponder a una forma atípica de depresión, aunque se ha demostrado como evidencia contraria, que los efectos que tienen los antidepresivos contra las crisis, son independientes de las manifestaciones clínicas de la depresión (56, 60).

Finalmente, como es sabido, los estudios sobre la neurobiología de la depresión se han desarrollado enormemente en la última década. Se cuenta con datos que sugieren que ciertos subgrupos de pacientes deprimidos tienen, al igual que los pacientes con crisis de angustia, una hiperactividad del sistema noradrenérgico. Algunos estudios (23, 35, 58) encuentran niveles plasmáticos elevados de epinefrina y norepinefrina en los sujetos deprimidos; sin embargo, hay otros estudios que no encuentran esta misma evidencia, por lo que la hipótesis debe de considerarse únicamente como preliminar. La prueba de supresión con dexametasona ha sido propuesta como un marcador sensible y específico para la depresión endógena, aunque su utilización e interpretación debe hacerse de manera cuidadosa (20). Avery y cols. (3) al utilizar esta prueba en forma comparativa en pacientes deprimidos, con ansiedad generalizada y con crisis de angustia, no encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de los no supresores en los 3 grupos diagnósticos, lo cual pone en duda la especificidad de la prueba para la depresión, o bien, puede sugerir la posibilidad de una alteración neurobiológica común.

Los registros polisomnográficos sugieren que hay diferencias entre los pacientes con ansiedad y con depresión (48), entre los pacientes con crisis de angustia y los sujetos normales (57), y entre los pacientes con crisis de angustia y con depresión mayor (26). En un estudio reciente, de la Fuente y

cols. (19) informaron en forma preliminar, que tanto los pacientes deprimidos como los pacientes con crisis de angustia tenían poca eficiencia de sueño en comparación con los sujetos normales. Además, encontraron que las dos entidades diagnósticas pueden separarse con base en este estudio, ya que presentan diferencias en la estructura del patrón polisomnográfico. Sugieren que si esta evidencia se corrobora en futuros estudios, estos registros pueden apoyar la validación nosológica de los 2 padecimientos como entidades nosográficas independientes.

En términos generales, la mayor parte de las evidencias apoyan la hipótesis de una vulnerabilidad común subyacente para las crisis de angustia y la depresión.

Conclusiones

De todos los estudios analizados se desprende que es evidente que el trastorno de las crisis de angustia es una entidad psiquiátrica con validez. No sucede así con el diagnóstico de ansiedad generalizada, pues su validez como diagnóstico psiquiátrico es cuestionable. Los estudios descriptivos, genéticos y neurobiológicos no aportan datos suficientes como para demostrar lo contrario. Parece ser que, con frecuencia, los síntomas de ansiedad generalizada aparecen junto con los de crisis de angustia, o bien, con los de depresión, lo que hace pensar que, tal vez, lo que se considera como ansiedad generalizada es más bien una manifestación incompleta, o bien residual, de otros trastornos psiquiátricos. Es importante tomar en cuenta esta evidencia para poder redefinir con mayor precisión, en el futuro, este aparente cuadro clínico. Desde luego que aún se requiere de estudios más extensos que tomen en cuenta otras variables para ayudarnos a entender mejor la ansiedad.

En cuanto a la relación entre las crisis de angustia y la depresión, contamos con suficiente evidencia que apoya la teoría de que hay una vulnerabilidad común para los 2 padecimientos (cuadro 3), aunque la forma de interrelación aún se desconoce. Es posible que el desarrollo de un padecimiento pueda llevar a la manifestación concomitante o posterior del otro, a pesar de que tengan una patofisiología diferente. Tal vez la inte-

racción funcional de distintos sistemas neuronales sea la responsable de este fenómeno. Una hipótesis alterna es que los síntomas de la depresión y los de las crisis de angustia sean expresiones fenotípicas de una misma diátesis biológica, de manera similar a lo que ocurre en el trastorno afectivo bipolar, en el que el paciente manifiesta síntomas maníacos y depresivos en distintas etapas de la enfermedad (8).

La validez diagnóstica depende del grado en el que realmente exista un determinado padecimiento, en forma independiente de otros, en términos de comprensión y comunicación. En la mayoría de los padecimientos médicos, la validez diagnóstica se obtiene al correlacionar la descripción clínica con un estándar externo, como pueden ser los estudios de laboratorio o de gabinete. En la mayor parte de los diagnósticos psiquiátricos no se cuenta con un estándar externo útil, por lo que su validez debe alcanzarse por otros métodos. Tal como lo hacen notar Feighner y cols. (24), el procedimiento habitual para validar una categoría diagnóstica se inicia con la descripción de un cuadro clínico específico y distinto a otros (validez descriptiva), y se continúa recolectando información posterior que corrobore que el grupo descrito es homogéneo. Esto se logra efectuando estudios de seguimiento a largo plazo o de respuesta al tratamiento (validez predictiva), o bien, demostrando un patrón familiar de transmisión o una alteración biológica común (validez de constructo). A lo largo del proceso, conforme va avanzando el conocimiento y van apareciendo procedimientos metodológicos nuevos en el estudio de las bases biológicas de los padecimientos mentales, el diagnóstico clínico se va refinando y los diversos cuadros se reconceptualizan. En los trastornos de ansiedad esto es notorio. Tal vez en el futuro próximo, la designación de padecimientos tales como el de ansiedad generalizada, no pueda sostenerse, sin embargo, por el momento debe de considerarse como necesaria.

El objetivo principal de la investigación biológica en psiquiatría es el de dilucidar la etiología de muchos síndromes que, por el momento, sólo reconocemos clínicamente y tratamos de una manera empírica. Cuando esto se logre, muchos de los padecimientos seguirán siendo reconocidos por sus características

CUADRO 3
Resumen de evidencias que apoyan la hipótesis de la vulnerabilidad común para las crisis de angustia y la depresión, tomado de Breier A. y cols. (8)

<i>Tipo de investigación</i>	<i>Hallazgo</i>
Aparición a lo largo de la vida	En muchos pacientes, las crisis de angustia y la depresión aparecen concomitantemente y en forma temporalmente independiente la una de la otra (6, 7, 10, 17, 41, 47)
Genética	Los familiares de los probandos con depresión y crisis de angustia tienen mayor riesgo de contraer ambos trastornos que los familiares de los probandos que tienen únicamente depresión (36)
Respuesta al tratamiento	Los antidepresivos tricíclicos y los IMAOS son eficaces para combatir ambos tipos de padecimientos (39, 52, 59, 60)
Neurobiológica	Un subgrupo de pacientes con crisis de angustia y con depresión pueden padecer hiperactividad noradrenérgica (23, 43, 58)

clínicas, pero se definirán en términos neuroanatómicos o neurofisiológicos. Tal ha sido la historia de muchas enfermedades en otras especialidades médicas. Hasta que esto sea posible, la evaluación clínica

cuidadosa y la utilización de instrumentos diagnósticos sujetos a revaloraciones continuas, siguen siendo fundamentales para avanzar en el conocimiento de la patología mental.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3a ed. Washington D.C. 1980.
2. ANDERSON DJ, NOYES R, CROWE R: A comparison of panic disorder and generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 141: 572-575, 1984.
3. AVERY DH, OSGOOD TB, ISHIKE DM y cols.: The DST in psychiatric outpatients with generalized anxiety disorder, panic disorder or primary affective disorder. *Am J Psychiatry* 142: 844-848, 1985.
4. BARLOW DH, BLANCHARD DB, VERMILYA JA y cols.: Generalized anxiety and generalized anxiety disorder: description and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 143: 40-44, 1986.
5. BARRIT J: Psychiatric diagnosis (Research Diagnostic Criteria) in symptomatic volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 38: 153-157, 1981.
6. BOWEN RC, KOHUT J: The relationship between agoraphobia and primary affective disorders. *Can J Psychiatry* 24: 317-322, 1979.
7. BREIER A, CHARNEY DS, HENINGER GR: Major depression in agoraphobia and panic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 41: 1129-1135, 1984.
8. BREIER A, CHARNEY DS, HENINGER GR: The diagnostic validity of anxiety disorders and their relationship to depressive illness. *Am J Psychiatry* 142: 787-797, 1985.
9. CAMERON OG, THYER BA, NEESE RM y cols.: Symptom profiles of patients with DSM III anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 143: 1132-1137, 1986.
10. CLONINGER CR, MARTIN RI, CLAYTON P y cols.: A blind follow up and family studies of anxiety neurosis. En: Klein DF, Rabkin GD, (eds.). *Anxiety New Research and Changing Concepts*. Nueva York, Raven Press 1981.
11. CORYELL W, NOYES R, CLANCY J: Panic disorder and primary unipolar depression. *J Affective Disord* 5: 311-317, 1983.
12. CROWE RR, NOYES R, PAULS DL y cols.: A family study of panic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 40: 1065-1069, 1983.
13. CHARNEY DS, HENINGER GR, STERNBERG DE: Assessment of alpha 2 adrenergic autoreceptor function in humans: effects of oral yohimbine. *Life Sci* 30: 2033-2041, 1982.
14. CHARNEY DS, HENINGER CR: Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 42: 233-243, 1985.
15. DAVIS JM: Antidepressant drugs. En: *Comprehensive textbook of Psychiatry*, 3a ed. Vol. 3. Kaplan HI, Freedman AM, Sadock BJ (eds.). Baltimore, Williams and Wilkins, 1980.
16. DAVIES JM: Minor tranquilizers, sedatives and hypnotics. En: *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 3a ed. vol. 3. Kaplan HI, Freedman AM, Sadock BJ (eds.). Baltimore, Williams and Wilkins, 1980.
17. DEALY RS, ISHIKI DM, AVERY DH y cols.: Secondary depression in anxiety disorders. *Compr Psychiatry* 22: 612-618, 1981.
18. DE LA FUENTE R: Angustia normal y angustia patológica. *Salud Mental* 3 (4): 13-17, 1980.
19. DE LA FUENTE JR, SALIN-PASCUAL R, CANNETI A y cols.: Sleep studies in panic disorders. Resúmenes del 18th Collegium International Neuro-psychopharmacologicum 9: 35-36, 1986.
20. DE LA FUENTE JR, ORTEGA H: La prueba de supresión con dexametasona en psiquiatría. *Salud Mental* 10 (1): 23-30, 1987.
21. DEROGATIS LR, LIPMAN RS, COVI L y cols.: Factorial invariance of symptoms dimension in anxious and depression neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 27: 659-665, 1972.
22. DI NARDO PA, O'BRIEN GT, BARLOW DH y cols.: Reliability of DSM-III anxiety disorder categories using a new structured interview. *Arch Gen Psychiatry* 40: 1070-1074, 1983.
23. ESLER M, TUBOLT J, SCHWARSTA R y cols.: The peripheral functions of norepinephrine in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 39: 295-300, 1982.
24. FEIGHNER JP, ROBINS E, GUZE SB y cols.: Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 26: 57-63, 1972.
25. FONTAINE R, CHOUINARD G: Antipanic effects of clonazepam. *Am J Psychiatry* 141: 149, 1984.
26. GRUNHAUS L, RABIN D, HAREL Y y cols.: Simultaneous panic and depressive disorders: Clinical and sleep EEG correlates. *Psychiatry Research* 17: 251-260, 1986.
27. GURNEY C, ROTH M, GARSIDE RF: Studies in the classification of affective disorders: The relationship between anxiety states and depressive illness. *Br J Psychiatry* 121: 162-166, 1972.
28. HAMILTON M: A rating scale for depression. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 23: 56, 1980.
29. HARRIS EL, NOYES R, CROWE RR y cols.: Family study of agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 40: 1061-1064, 1983.
30. HOEHN-SARIC R: Characteristics of chronic anxiety patients. En: Klein DF, Rabkin JG (eds.). *Anxiety New Research and Changing Concepts*. Nueva York, Raven Press. 1981.
31. HOEHN-SARIC R: Comparison of generalized anxiety disorder with panic disorder patients. *Psychopharmacol Bull* 18: 104-108, 1982.
32. INSEL TR, NINAH PT, ALOI J y cols.: A benzodiazepine receptor mediated model of anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 41: 741-750, 1984.
33. JOHNSTONE ED, OWENS DGC, RIRTH CD y cols.: Neurotic illness and its response to anxiolytic and antidepressant treatment. *Psychol Med* 10: 321-328, 1980.
34. KLEIN DF: Importance of psychiatric diagnosis in prediction of clinical drug effects. *Arch Gen Psychiatry* 16: 118-126, 1980.
35. LAKE CR, PICKAR D, ZIEGLER M y cols.: High plasma norepinephrine levels in patients with major affective disorders. *Am J Psychiatry* 139: 1315-1318, 1982.
36. LECKMAN JF, WELSSMAN MM, MERIKANGAS KR y cols.: Panic disorder increases risk of major depression, alcoholism, panic and phobic disorders in affectively ill families. *Arch Gen Psychiatry* 40: 1055-1060, 1983.
37. LIEBOWITZ MR, FYER AJ, GORMAN JM y cols.: Lactate provocation of panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 41: 764-770, 1984.
38. MARKS I, LADER M: Anxiety states (anxiety neurosis), a review. *J Nerv Ment Dis* 150: 3-18, 1979.
39. MOUNTJOY CQ, ROTH M, GARSIDE RF y cols.: A clinical trial of phenelzine in anxiety, depressive and phobic neurosis. *Br J Psychiatry* 131: 486-492, 1977.
40. MOUNTJOY CQ, ROTH M: Studies in the relationship between depressive disorders and anxiety states. *J Affective Disord* 4: 149-161, 1982.
41. MUNJAC DJ, MOSS HB: Affective disorder and alcoholism in families of agoraphobics. *Arch Gen Psychiatry* 38: 69-71, 1981.
42. MUSKIN PR, FYER AJ: Treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1: 81-90, 1981.
43. NEESE RM, CAMERON DG, CURTIS GC y cols.: Adre-

- nergic function in patients with panic anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 41: 771-775, 1984.
44. NOYES R, ANDERSON DJ, CLANCY J y cols.: Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 41: 287-292, 1984.
 45. PAUL SM, MARANGOS PJ, SKOLNICK P: The benzodiazepine GABA chloride ionophore receptor complex: Common site of minor tranquilizers action. *Biol Psychiatry* 16: 213-229, 1981.
 46. PRUSOFF F, KLERMAN GL: Differentiating depressed from anxious neurotic outpatients. Use of discriminant function analysis for separation of neurotic affective states. *Arch Gen Psychiatry* 30: 302-309, 1974.
 47. RASKIN M, PEEKE HVS, DICKMAN W y cols.: Panic and generalized anxiety disorders. Developmental antecedents and precipitants. *Arch Gen Psychiatry* 39: 687-689, 1982.
 48. REYNOLDS CF, SHAW DH, NEWTON TF y cols.: EEG sleep in outpatients with generalized anxiety: a preliminary comparison with depressed outpatients. *Psychiatry Research* 8: 81-90, 1983.
 49. RICKELS K, CSANOLOZI I, GRIESMAN P y cols.: A controlled clinical trial of alprazolam in the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry* 140: 82-84, 1983.
 50. ROTH M, GURNEY C, GARSIDE RF y cols.: Studies in the classification of affective disorders. The relationship between anxiety states and depressive illness. *Br J Psychiatry* 121: 147-161, 1972.
 51. SHAPIRA K, ROTH M, KERR TA y cols.: The prognosis of affective disorders. The differentiation of anxiety states from depressive illness. *Br J Psychiatry* 121: 175-181, 1972.
 52. SHEEHAN DV, BALLINGER J, JACOBSEN G: Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical and hypochondriacal symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 37: 51-59, 1980.
 53. SHEEHAN DV, COLEMAN JH, GREENBLATT DS y cols.: Some biochemical correlates of panic attacks and their response to a new treatment. *J Clin Psychopharmacol* 4: 66-75, 1984.
 54. SURMAN OS, SHEEHAN DV, FULLER TC y cols.: Panic disorder in genotypic HLA identical sibling pair. *Am J Psychiatry* 140: 237-238, 1983.
 55. TORGERSEN S: Genetic factors in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 40: 1085-1089, 1983.
 56. TYRER P, CANDY J, KELLER D: A study of the clinical effects of phenelzine in the treatment of phobia anxiety. *Psychopharmacologia* 32: 237-260, 1984.
 57. UDHE TW, ROY-BYRNE P, GILLEN IC y cols.: The sleep of patients with panic disorder: a preliminary report. *Psychiatry Research* 12: 251-260, 1984.
 58. WYATT RJ, PORTNOY B, KUPFER DJ y cols.: Resting catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 24: 65-70, 1971.
 59. ZITRIN CM, KLEIN DF, WOERNER MG: Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 37: 63-73, 1980.
 60. ZITRIN CM, KLEIN DF, WOERNER MG y cols.: Treatment of phobias: comparison of imipramine and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 40: 125-138, 1983.