

# Crisis de angustia provocadas: agentes evocadores e hipótesis fisiopatológicas. II inhalación de CO<sub>2</sub>, cafeína, agonistas y antagonistas inversos de las benzodiacepinas, yohimbina, isoproterenol, norepinefrina, fenfluramina, MCPP y colecistoquinina

Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera<sup>1</sup>  
Rejean Fontaine<sup>2</sup>

## Summary

The effect of different agents causing panic attacks has allowed the study and better understanding of the spontaneous panic attack physiopathology. Among these agents, the inhalation of CO<sub>2</sub>, caffeine, yohimbine, isoproterenol, norepinephrine, fenfluramine, MCPP and cholecystoquinine have been studied. In this article our current knowledge of these agents and different physiopathological hypothesis about their action in patients with panic disorder are reviewed.

## Resumen

La fisiopatología de las crisis de angustia espontáneas ha podido ser estudiada y mejor comprendida gracias a la acción de diversos agentes evocadores de crisis de angustia. Entre ellos se han estudiado la inhalación de CO<sub>2</sub>, cafeína, antagonistas y agonistas inversos de las benzodiacepinas, yohimbina, isoproterenol, norepinefrina, fenfluramina, MCPP y colecistoquinina. En este artículo se revisa el estado actual de nuestros conocimientos sobre estos agentes evocadores de crisis de angustia así como las hipótesis de su acción fisiopatológica en los pacientes que sufren del trastorno de ataques de angustia.

## Introducción

En los últimos 20 años se han efectuado diversos estudios sobre la fisiopatología y el tratamiento del trastorno de crisis de angustia. Además de la perfusión de lactato de sodio, recientemente (3,39,61,74,77) se han

identificado y estudiado otros agentes capaces de provocar crisis de angustia. Estos agentes reproducen en los pacientes con trastorno de crisis de angustia los síntomas típicos que caracterizan su enfermedad, lo que ha facilitado comprender la fisiopatología de las crisis de angustia espontáneas y sustentar distintas hipótesis en cuanto a su patogénesis. En un artículo anterior (58) revisamos la perfusión de lactato de sodio, el agente evocador de crisis de angustia mejor conocido. En este artículo sobre agentes evocadores de crisis de angustia se resume el estado actual de nuestros conocimientos sobre otros agentes: la inhalación de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), la cafeína, los antagonistas y agonistas inversos de las benzodiacepinas, la yohimbina, el isoproterenol, la norepinefrina, la fenfluramina, la m-clorofenilpiperazina (MCPP) y la colecistoquinina. Se revisan además las hipótesis que se han postulado para explicar sus efectos, así como sus probables implicaciones en la fisiopatología de las crisis de angustia recurrentes.

## Inhalación de CO<sub>2</sub>

Cohen y White (20) reportaron por vez primera que la inhalación de CO<sub>2</sub>, a una concentración del 4%, provocaba en los pacientes con el diagnóstico de "as-tenia neurocirculatoria" una reacción de ansiedad de magnitud diferente y más elevada que en los pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos y en los sujetos testigos normales. Van den Hout y Griez realizaron, posteriormente, varios estudios para evaluar el potencial ansiógeno del CO<sub>2</sub> en los pacientes con crisis de angustia recurrente y en los sujetos control normales (41,81,82). Estos autores reportaron que una o dos inhalaciones de una mezcla de CO<sub>2</sub> al 35% y de oxígeno al 65% provocó crisis de angustia en todos

1. Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Dr. José E. González. Investigador y profesor asociado, UANL, Monterrey, N.L., México.

2. Centre de Recherche, Hospital Louis H. Lafontaine, Profesor asociado, Université de Montréal, Québec, Canadá.

Correspondencia: Dr. José Alfonso Ontiveros, Clínica de Ansiedad y Depresión, Departamento de Psiquiatría Hospital Universitario U.A.N.L. Apdo. Postal 3 4101, 64461 Monterrey, N.L.

los pacientes, en tanto que los sujetos testigo normales no presentaron más que pequeñas reacciones de ansiedad. Según estos autores, los síntomas de ansiedad observados en los sujetos testigo se explicarían por una disminución rápida del CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) una vez que se suspende la inhalación de CO<sub>2</sub>. Cabe señalar que el método más empleado para realizar la inhalación de CO<sub>2</sub> es el de reinhalación de Read (68), que utiliza un aparato de inhalación bucal y taponas nasales, lo cual puede ocasionar, por sí mismo, cierto grado de ansiedad, incluso entre los sujetos testigos normales (47).

Gorman y colaboradores (36) reportaron que la inhalación de CO<sub>2</sub> a una concentración del 5% también induce crisis de angustia en los pacientes que sufren del trastorno de ataques de angustia.

En la mayor parte de los estudios, la inhalación de CO<sub>2</sub> al 5% provoca reacciones de ansiedad en aproximadamente 70% de los pacientes que sufren de crisis de angustia recurrentes (33). Gorman y colaboradores (37) estudiaron a 31 pacientes con el trastorno de ataques de angustia sin agorafobia y a un grupo testigo constituido por 13 sujetos normales y 12 pacientes con otros trastornos de ansiedad. Se les realizó a todos ellos: la inhalación de CO<sub>2</sub> por medio de máscara, la hiperventilación de aire ambiental y la perfusión de lactato de sodio. En los pacientes con trastorno de ataques de angustia, las crisis de angustia se presentaron del modo siguiente: en 58%, con la perfusión de lactato; en 39%, con la inhalación de CO<sub>2</sub>, y en 23%, con la hiperventilación de aire ambiental. Estos resultados contrastan con los encontrados entre los pacientes que sufrían de otros trastornos de ansiedad, ya que sólo 2 de ellos presentaron crisis de angustia durante la perfusión de lactato, ninguno durante la inhalación de CO<sub>2</sub> y uno solo con la técnica de hiperventilación. Además, un solo sujeto sano presentó un ataque de angustia durante la perfusión de lactato y durante la inhalación de CO<sub>2</sub>. En este estudio se encontró también que las crisis de angustia provocadas por medio de la inhalación de CO<sub>2</sub> y la perfusión de lactato, se asociaban a respuestas ventilatorias elevadas, niveles plasmáticos de norepinefrina aumentados y aumento de la tensión arterial diastólica. Gorman y colaboradores concluyeron que la inhalación de CO<sub>2</sub> (5%) es un método potente para provocar crisis de angustia en los pacientes que sufren del trastorno de ataques de angustia, pero no tan potente como el método de perfusión de lactato de sodio (37).

Recientemente, Papp y colaboradores (59) observaron que la inhalación de CO<sub>2</sub> al 5% provoca niveles de ansiedad más elevados entre los pacientes del sexo masculino que sufren de crisis de angustia recurrentes. Estos hallazgos concuerdan con otros estudios en los que se ha observado una sensibilidad aumentada al CO<sub>2</sub> en los hombres, en relación con las mujeres que sufren del trastorno de ataques de angustia (39).

Por otro lado, como sucede con el lactato de sodio (19), las crisis de angustia provocadas por la inhalación de CO<sub>2</sub> se pueden bloquear con fármacos con efecto antipánico, como la imipramina (87), el alprazolam (86) y el clonazepam (5).

Gorman y colaboradores reportaron que hay una relación entre el inicio de las crisis de angustia induci-

das por la inhalación de CO<sub>2</sub> y las altas concentraciones sanguíneas de esta sustancia (37), lo que les ha permitido postular que los pacientes que sufren de crisis de angustia recurrentes presentan una hipersensibilidad biológica al CO<sub>2</sub> (37,39,60). Sin embargo, los mecanismos subyacentes a los efectos psicógenos de la inhalación de CO<sub>2</sub> son aún desconocidos. Hay receptores sensibles a los cambios de concentración del CO<sub>2</sub> y del pH que se sitúan a nivel cerebral, aórtico, pulmonar y en el cuerpo carotideo (6,7). Los quimio-receptores cerebrales analizan continuamente las concentraciones de CO<sub>2</sub> y el pH en el líquido extracelular intracerebral (6,7,52,84,85). Carr y Sheehan (18) piensan que la sensibilidad al CO<sub>2</sub> en los pacientes que sufren de crisis de angustia recurrentes se debe a la hipersensibilidad de estos quimiorreceptores al CO<sub>2</sub>, probablemente secundaria a la hiperestimulación de diferentes sistemas neuronales cerebrales. La hipótesis clásica para tratar de explicar este fenómeno es la de la hiperactividad noradrenérgica ocasionada por el CO<sub>2</sub> (48). En estudios realizados en animales se ha encontrado que el aumento del CO<sub>2</sub> da lugar a un aumento en las concentraciones de catecolaminas cerebrales (17,34) y, en especial, de la norepinefrina (75). Además, en estudios efectuados con monos "*rhesus*" se ha observado que un aumento del CO<sub>2</sub> en el aire ambiental se acompaña de una hiperactividad neuronal de las vías noradrenérgicas que se originan en el *locus coeruleus*, con aumentos séricos correspondientes del metabolito de la norepinefrina el MHPG (49). Además, las lesiones del *locus coeruleus* disminuyen entre 30% y 80% la liberación de norepinefrina estimulada por medio del CO<sub>2</sub> (57).

La perfusión del lactato de sodio podría, por sí misma, dar lugar a un aumento transitorio de la PCO<sub>2</sub> cerebral, lo que sugiere la posibilidad de que existan mecanismos de acción fisiopatológicos comunes entre la perfusión de lactato de sodio y la inhalación de CO<sub>2</sub>. Esto ha llevado a Klein (48) a emitir la hipótesis que atribuye las crisis de angustia a una hipersensibilidad de los quimio-receptores centrales al CO<sub>2</sub> en los sujetos que sufren de crisis de angustia recurrentes.

## La cafeína

Numerosas descripciones clínicas han señalado desde Legrand de Saulle (51) el papel que desempeña la cafeína en el desarrollo de los cuadros clínicos de ansiedad. Además, hay similitud entre la sintomatología que se presenta en la denominada neurosis de angustia y aquella que se sucede durante la intoxicación crónica con cafeína (79). La descripción de la posible acción de esta sustancia a nivel de los receptores centrales a las benzodiazepinas y sus efectos biológicos (10) son idénticos a los observados en los estados de estrés en el animal (9). La administración de cafeína también ocasiona en el hombre ciertos efectos biológicos que acompañan a la conducta ansiosa y de estrés, como el aumento de los niveles séricos de cortisol y de catecolaminas. Además, la cafeína inhibe los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas (10).

Se han publicado diversos estudios para precisar los límites del modelo clínico farmacológico de la cafeína en las crisis de angustia. Los estudios efectuados en sujetos normales y en pacientes demuestran la existencia de una correlación positiva entre el consumo cotidiano de cafeína y los niveles de ansiedad y depresión (12,80). La administración de cafeína da lugar a síntomas de ansiedad cuya severidad está en relación con la dosis empleada. Así, la administración de 10 mgs/kg. de cafeína posee efectos ansiógenos que parecen ser más intensos en los pacientes con el trastorno de ataques de angustia, al compararlos con sujetos controles sanos (11,12). Además, de 40 a 70% de estos pacientes experimentan crisis de angustia, lo que sugiere que tienen hipersensibilidad a la cafeína (80).

Los estudios biológicos llevados a cabo con el objeto de comprender mejor el mecanismo de acción de la cafeína han mostrado que la acción del sistema noradrenérgico periférico no parece explicar la actividad ansiógena de esta sustancia. Así, con la administración de cafeína no se ha demostrado que aumenten significativamente las concentraciones de noradrenalina o de su metabolito (el MHPG) en los pacientes con crisis de angustia, al compararlos con sujetos control normales. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de cortisol y de lactato parecen aumentar en los pacientes, en comparación con el estado basal, si se comparan con aquellas observadas entre los sujetos testigo normales (11), mientras que con el lactato y la inhalación de CO<sub>2</sub>, el efecto ansiógeno de la cafeína se ha relacionado con la presencia de una probable hiperactividad neuronal noradrenérgica del *locus coeruleus* (80). La cafeína, por ser un antagonista potente de la adenosina (8,13), podría favorecer la entrada de calcio en las neuronas, lo que provocaría en el *locus coeruleus*, un aumento importante de la síntesis y de la liberación de noradrenalina por la movilización de segundos mensajeros.

### **Antagonistas y agonistas inversos de las benzodiazepinas**

El receptor benzodiazepínico forma parte del receptor GABA A (ácido gaba-aminobutírico)-ionóforo del cloro en el sistema nervioso central de los mamíferos. La apertura del canal de cloro se produce por la formación de un complejo reversible entre el GABA y su sitio de unión en el complejo GABA A ionóforo del cloro (42). Las sustancias que se ligan al receptor benzodiazepínico afectan indirectamente la función de dicho canal, es decir, requieren de la presencia de GABA. Entre ellas encontramos a las benzodiazepinas que, al fijarse al receptor benzodiazepínico, facilitan la acción del GABA, lo cual aumenta el paso de cloro que, a su vez, ocasiona hiperpolarización de la neurona. Se ha postulado que esta acción agonista explica los efectos farmacológicos comunes a las benzodiazepinas, como son la sedación, la ansiólisis y el aumento del umbral convulsivo. Algunas benzodiazepinas, como el clonazepam, y alprazolam, con una alta afinidad con el sitio receptor benzodiazepínico, poseen, además, indudables propiedades antipánico (78). Los agonistas inver-

sos del receptor benzodiazepínico (como las betacarbolinas) producen efectos opuestos a los de los agonistas en el complejo receptor GABA A ionóforo del cloro. Estas sustancias, que disminuyen la habilidad del GABA para abrir el canal del cloro, dan lugar a que aumente la ansiedad en los seres humanos (27,42,50). Una tercera clase de fármacos, los antagonistas del receptor benzodiazepínico, bloquean los efectos de los agonistas y antagonistas inversos. Estos fármacos se ligan al sitio receptor benzodiazepínico sin afectar la función del GABA (49,50).

El pentinetetrazol, un antagonista del receptor benzodiazepínico, posee propiedades ansiógenas (16). Estas propiedades se parecen a las reportadas con el FG-7142, una betacarbolina agonista inversa, que provoca, después de su administración, intensa angustia en los voluntarios sanos (27). Insel y colaboradores (45) han repetido estas experiencias en los simios, mostrando que tanto las betacarbolinas como el ácido betacarbolín-3-carboxílico (BCCE) dan lugar a conductas de miedo en los animales, y producen las mismas manifestaciones fisiológicas que acompañan a las situaciones naturales de peligro. Además, los efectos de estas sustancias son antagonizados por el diazepam, pero solamente se atenúan con la administración de clonidina o de betabloqueadores (45).

EL antagonista flumazenil (56) se ha estudiado en los pacientes con crisis de angustia. Parece provocarles más ansiedad, crisis de angustia y aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial, que en los sujetos control normales.

### **Yohimbina**

La yohimbina, antagonista alfa-2 adrenérgico, aumenta la actividad noradrenérgica. Esta sustancia, que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica en el hombre (43), parece provocar síntomas de ansiedad en algunos sujetos con trastornos de ansiedad, sobre todo si se les administra a grandes dosis por vía intravenosa (23,25,80).

Charney y colaboradores (23) le administraron la yohimbina (20 mgs) a 39 pacientes que sufrían de crisis de angustia espontáneas y a 20 sujetos control normales. Ochenta por ciento de los pacientes presentó crisis de angustia y sólo 5% de los sujetos control la presentó. Este grupo de investigadores, y otros más (6,80), han sugerido que la yohimbina les provoca ataques de angustia a los pacientes sensibles porque éstos tienen una alteración en la sensibilidad de los receptores noradrenérgicos.

Charney y Heninger (22) reportaron que en un grupo de 14 pacientes, 11 de los cuales habían presentado crisis de angustia con la administración de yohimbina, la administración de alprazolam ante una segunda administración de yohimbina había bloqueado en 10 de ellos la presentación de nuevas crisis de angustia. Sin embargo, la imipramina, que posee propiedades antipánico, al ser administrada a dosis terapéuticas parece empeorar las reacciones de ansiedad provocadas por la administración de yohimbina (35), o no bloquear las crisis de angustia provocadas por esta sus-

tancia (22). Estos últimos datos han hecho pensar que las propiedades ansiógenas de la yohimbina no dependen exclusivamente de su acción noradrenérgica, y que podrían actuar también otros receptores de tipo gabaérgico o dopaminérgico como intermediarios (44,72).

### **Isoproterenol**

Los estimulantes betadrenérgicos pueden aumentar los síntomas de ansiedad que se presentan en ciertas situaciones estresantes y producir modificaciones fisiológicas similares a las que se presentan en las reacciones de ansiedad aguda (15,28,54,66). El isoproterenol, un agonista beta-adrenérgico, provoca crisis de angustia en los pacientes que sufren del trastorno de ataques de angustia (62,63). Frolich y colaboradores (32) reportaron este efecto, por vez primera, en un estudio de 14 pacientes con el diagnóstico de síndrome de Dacosta. Posteriormente, Schmidt y Elizabeth (73) reportaron que el isoproterenol por vía intravenosa provocaba ataques de angustia en los pacientes que reunían los criterios diagnósticos para el trastorno de ataques de angustia del DSM III (2). En estudios controlados con el método doble ciego, las perfusiones de isoproterenol y lactato parecen ser eficaces para inducir crisis de angustia en los pacientes con este trastorno (4,65), y el tratamiento con imipramina bloquea las crisis de angustia que se presentan con la administración de ambas sustancias (66).

No se conoce bien el mecanismo por el cual el isoproterenol produce crisis de angustia. Esta sustancia no atraviesa la barrera hematoencefálica, y algunos estudios sugieren que los pacientes con crisis de angustia recurrentes no tienen una sensibilidad beta-adrenérgica anormal (39,54).

### **Norepinefrina y epinefrina**

Picke y colaboradores (64) reportaron que en 6 pacientes que sufrían de agorafobia con ataques de angustia, se habían inducido las crisis por medio de la perfusión de norepinefrina. Cabe señalar que la norepinefrina estimula, principalmente, los receptores alfa-adrenérgicos, pero también tiene actividad a nivel de los receptores betadrenérgicos cardíacos con igual potencia que la epinefrina. Ninguna de estas sustancias atraviesa la barrera hematoencefálica y, al parecer, la epinefrina es mucho más eficaz que la norepinefrina para provocar reacciones de ansiedad en voluntarios normales (31). Los datos actuales, aunque incompletos, señalan que la epinefrina y la norepinefrina carecen de propiedades específicas para provocar crisis de pánico y que las reacciones de ansiedad que se producen por su administración pueden ser explicadas por sus efectos farmacológicos periféricos (39).

### **Fenfluramina y MCPP**

La m-clorofenilpiperazina (MCPP) es un fármaco agonista del receptor serotoninérgico 5HT<sub>1</sub>. Kahn (46) reportó que la administración oral de esta sustancia da

lugar al incremento de los síntomas de ansiedad en 60% de los pacientes con el trastorno de ataques de angustia, y en ninguno de los sujetos controles normales. Con la fenfluramina (76), un agonista indirecto de la serotonina, se presentan diferentes respuestas de ansiedad y de secreción de cortisol en los pacientes con crisis de angustia recurrentes, al compararlos con sujetos sanos. Sin embargo, la perfusión de 5-hidroxitriptofano, un aminoácido precursor de la serotonina que aumenta la actividad serotoninérgica, no provoca crisis de angustia en los pacientes con el trastorno de ataques de angustia (83). Esto hace pensar que las propiedades ansiógenas del MCPP y de la fenfluramina no se deben, exclusivamente, al aumento de la transmisión serotoninérgica.

### **Colecistoquinina**

De Montigny (26) reportó, por primera vez, los efectos ansiógenos de la colecistoquinina, un tetrapéptido descubierto en el tracto gastrointestinal y que parece actuar también como neurotransmisor en el sistema nervioso central. En su estudio, de Montigny reportó que 7 de 10 sujetos sanos presentaron crisis de angustia con la administración intravenosa de colecistoquinina; además, el tratamiento con lorazepam evitó que se produjeran crisis de angustia por la administración de este tetrapéptido. Otros estudios sugieren que en los pacientes con el trastorno de crisis de angustia existe una sensibilidad particular a esta sustancia (14,29). Se ha reportado que la administración de pentagastrina, un tetrapéptido similar a la colecistoquinina, provocó crisis de pánico (1) en 4 de 5 pacientes que tenían el trastorno de crisis de angustia. La pentagastrina y la colecistoquinina podrían estimular la liberación de otros péptidos, entre ellos, el péptido intestinal vasoactivo y la sustancia P, por lo que aún es difícil afirmar que estas sustancias ocasionen efectos ansiógenos directos en el sistema nervioso central (1).

### **Discusión**

Los efectos ansiógenos de diversos agentes sugieren fuertemente que hay distintos sistemas de neurotransmisores que participan e interactúan en la ansiedad y, por lo tanto, en las crisis de angustia. Así, el sistema de inhibición gabaérgico, al ser bloqueado, dejaría que actuaran libremente otros sistemas (el noradrenérgico, el serotoninérgico y el dopaminérgico) (71). Esto explicaría los efectos ansiógenos de los fármacos que disminuyen la acción del GABA. De hecho, algunos autores opinan que los pacientes con trastorno de crisis de angustia podrían presentar baja sensibilidad del receptor GABA (71).

El papel del sistema serotoninérgico puede ser aún más complejo en las reacciones de ansiedad (39). Por ejemplo, la administración de fenfluramina y MCPP, así como el tratamiento de las crisis de pánico con antidepressivos que bloquean específicamente la recaptura de la serotonina, tales como la fluoxetina y fluvoxamina (40), provocan inicialmente el incremento de las

crisis de angustia. En contraste, la administración prolongada a dosis bajas de estos antidepresivos, parece ser tan eficaz como otros tratamientos estándar anti-pánico. Esto contrasta con los hallazgos reportados en los estudios sobre la perfusión de 5-hidroxitriptofano, que aumenta la actividad serotoninérgica pero nunca da lugar a reacciones de angustia (83). Por ello, es probable que el sistema serotoninérgico desempeñe un papel fundamental en el desencadenamiento y en el control de las reacciones de ansiedad. La serotonina interactúa con otros sistemas neuronales que han sido relacionados con las crisis de pánico. Por ejemplo, algunas neuronas 5 HT de los núcleos del rafe (los núcleos serotoninérgicos del tallo cerebral) ejercen una acción inhibitoria en el *locus coeruleus* (53). Por otro lado, se cree que la hiperactividad serotoninérgica se relaciona con las reacciones de ansiedad que acompañan a la abstinencia de benzodiazepinas (55).

A pesar de la extensa investigación realizada en los pacientes con crisis de angustia no ha sido posible comprobar que tengan hipersensibilidad beta-adrenérgica (19,21,39); pero no se puede dudar del papel que desempeña el núcleo noradrenérgico *locus coeruleus* en la generación de los síntomas de ansiedad y de la conducta de miedo (30,69). Los resultados de las investigaciones de Charney y colaboradores (22-25) sobre la acción de la yohimbina, sugieren que los pacientes con trastorno de crisis de angustia, presentan una inestabilidad autonómica secundaria a una mala regulación del sistema noradrenérgico (24).

Aún sabemos poco acerca del papel que desempeñan otros sistemas de neurotransmisión en las crisis

de angustia. La cafeína podría actuar por intermedio de la adenosina (8,13) y los tetrapéptidos colecistoquinina y pentagastrina, por medio de una acción aun incierta a nivel del sistema nervioso central (1). El papel de la dopamina ha sido poco estudiado; pero se sabe que los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos (antipsicóticos) empeoran la condición clínica de los pacientes que padecen el trastorno de ataques de angustia (39). Por otro lado, en relación con el sistema colinérgico, la perfusión de fisostigmina, un inhibidor de la enzima colinesterasa que produce un aumento de la actividad colinérgica a nivel del sistema nervioso central, no produce cambios fisiológicos o de la conducta en los sujetos con crisis de angustia (67), pero sí en los pacientes que sufren de depresión mayor o de trastorno bipolar y esquizoafectivo.

## Conclusiones

Los estudios e hipótesis que se revisaron en este artículo sobre la acción de los agentes evocadores de crisis de angustia en los pacientes con el trastorno de crisis de angustia, deben estudiarse junto con los datos aportados recientemente por los estudios con tomografía por emisión de positrones (TEP) (70), las técnicas de imagen por resonancia nuclear magnética (IRM) (29) y la psiconeuroendocrinología (19), pues todos ellos han aportado valiosos datos sobre la compleja fisiopatología de las crisis de angustia recurrentes.

## REFERENCIAS

1. ABELSON JL: Cholecystokinin-4 and panic. *Arch Gen Psychiatry*, 47:395, 1990.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. American Psychiatric Association, Washington DC, 139-151, 1981.
3. APPLEBY IL, KLEIN DF, SACHAR EJ, LEVITT M: Biochemical Indices of lactate-induced panic: A preliminary report. En: Klein DF, Rabkin J (eds). *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. Raven Press, Nueva York, 411-423, 1981.
4. BALON R, POHL R, YERAGANI VK, RAINEY JM, WEINBERG P: Lactate and isoproterenol induced panic attacks in panic disorder patients and controls. *Psychiatry Res*, 23:153-160, 1988.
5. BECKETT A, SCOTT MF, ROSENBAUM JF: Clonazepam blockade of spontaneous and CO<sub>2</sub> inhalation provoked panic in a patients with panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 47:9, 1986.
6. BERGER AJ, MITCHELL RA, SEVERINGHAUS JW: Regulation of respiration. *N Engl J Med* 297:92-97, 1977.
7. BLEDSOE SW, HORNBEIN TF: Central chemosensors and the regulation of their chemical environment. En: Hornebi TF (eds) *Regulation of Breathing*. Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 347-428, 1981.
8. BOULENGER JP, MARANGOS PJ, PATEL J, POST RM: Central adenosine receptors: Possible involvement in the chronic effects of caffeine. *Psychopharmacol Bull*, 20:431-435, 1984.
9. BOULENGER JP, MARANGOS PJ, ZANDER KJ, HANSON J: Stress and Caffeine: Effects on central adenosine receptors. *Clin Neuropharmacol*, 9:79-83, 1986.
10. BOULENGER JP, PATEL J, MARANGOS PJ: Effects of caffeine and theophylline on adenosine and benzodiazepine receptors in human brain. *Neurosci Lett*, 30:161-166, 1982.
11. BOULENGER JP, UHDE TW, BIERER LM: Anxiogenic effects of caffeine in normal and patients with panic disorders. En: Shagass C. y colaboradores (eds). *Biol Psychiatry*. Elsevier, Nueva York, 454-456, 1986.
12. BOULENGER JP, UHDE TW, WOLFF EA III, POST RM: Increased sensitivity to caffeine in patients with panic disorders: preliminary evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 41:1067-1071, 1984.
13. BOULENGER JP, UHDE TW, ZARIFIAN E: Neurotransmitters in clinical psychiatry: The case of anxiety. En: Villeneuve A. (eds). *Brain Neurotransmitters and Psychiatry*. Astra Mississauga Ontario, 93-108, 1985.
14. BRADWEJN J, KOSZYCKI D, SHRIQUI C: Cholecystokinin Panic: panic disorder vs. agoraphobia. *Biol Psychiatry*, 29 (Supl 11S):289s, 1991.
15. BRANTIGAN CO, BRANTIGAN TA, JOSEPH N: Effects of beta-blockade and beta stimulation on stage fright. *Am J Med*, 72:88-94, 1982.
16. CALHOUN HD: Metrazol tolerance in a normal volunteer population. *J Nerv Ment Dis*, 150-438, 1970.
17. CARLSSON A, HOLMIN T, LINDQVIST M, SIESJO BK: Effect of hypercapnia and hypocapnia on tryptophan and tyrosine hydroxylation in rat brain. *Acta Physiol Scand*, 99:503-509, 1977.
18. CARR DB, SHEEHAN DV: Panic anxiety: a new biological model. *J Clin Psychiatry*, 45:323-330, 1984.
19. CARR DB, SHEEHAN DV, SURMAN OS, COLEMAN JH, GREENBLATT DJ, HENINGER GR, JONES KJ, LEVINE PH, WATKINS WD: Neuroendocrine correlates of lactate-induced anxiety and their response to chronic alprazolam therapy. *Am J Psychiatry*, 143:483-494, 1986.

20. COHEN ME, WHITE P: Life situations, emotions and neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, neurasthenia, effort syndrome). *Proc Assoc Res Nerv Ment Dis*, 28:832-869, 1950.
21. COPLAN JD, LIEBOWITZ MR, GORMAN JM, FYER AJ, DILLON DJ, CAMPEAS RB, DAVIES SO, MARTINEZ J, KLEIN DF: Noradrenergic function in panic disorder: effects of intravenous clonidine pretreatment on lactate induced panic. *Biol Psychiatry*, 31:135-146, 1992.
22. CHARNEY DS, HENINGER GR: Noradrenergic function and the mechanism of action of anti-anxiety treatment, II The effect of long term imipramine treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 42:461-475, 1985.
23. CHARNEY DS, HENINGER GR, BREIER A: Noradrenergic function in panic anxiety: Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 41:751-763, 1984.
24. CHARNEY DS, HENINGER GR: Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 43:1042-1055, 1986.
25. CHARNEY DS, HENINGER GR, REDMOND DE: Yohimbine-induced anxiety and increased noradrenergic function in humans: Effects of diazepam and clonidine. *Life Sci*, 33:19-29, 1983.
26. DE MONTIGNY C: Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, 46:511-517, 1989.
27. DOROW R, HOROWSKY R, PASCHELKE G, AMIN M, BRAESTRUP C: Severe anxiety induced by FG-7142, a beta-carboline ligand for benzodiazepine receptors. *Lancet*, 2:98-99, 1983.
28. ERDMANN G, VAN LINDEN B: The effects of beta-adrenergic stimulation and beta-adrenergic blockade on emotional reactions. *Psychophysiology*, 17:331-338, 1980.
29. FONTAINE R, BRETON G, DERY R, FONTAINE S, ELIE R: Temporal lobe abnormalities in panic disorder: An MRI study. *Biol Psychiatry*, 27:304-310, 1990.
30. FOOTE SL, BLOOM FE, ASTON-JONES G: Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev*, 63:844-914, 1983.
31. FRANKENHAEUSER M, JARPE G, MATELL G: Effects of intravenous infusions of adrenaline and noradrenaline on certain psychological and physiological functions. *Acta Physiol Scand*, 51:175-186, 1961.
32. FROHLICH ED, TARAZI RC, DUSTAN HP: Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state. Increased beta-receptor responsiveness. *Am J Med*, 123:1-7, 1969.
33. FYER MR, UY J, MARTINEZ J, GOETZ R, KLEIN DF, FYER A, LIEBOWITZ MR, GORMAN J: CO<sub>2</sub> challenge of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 1081-1083, 1987.
34. GARCIA DE YERBENES PROUS J, CARLSSON A, MENA GOMEZ MA: The effect of CO<sub>2</sub> on monoamine metabolism in rat brain. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 301:11-15, 1977.
35. GARFIELD S, GERSHON S, SLETTEN I, SUNDLAND DM, BALLON S: Chemically induced anxiety. *Int J Neuropsychiat*, 3:426-433, 1967.
36. GORMAN JM, ASKANAZI J, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, STEIN J, KINNEY JM, KLEIN DF: Response to hyperventilation in a group of patients with panic disorders. *Am J Psychiatry*, 141:857-861, 1984.
37. GORMAN JM, FYER MR, GOETZ R, ASKANAZI J, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, KINNEY J, KLEIN DF: Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 45:31-39, 1988.
38. GORMAN JM, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, STEIN J: A Neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 146:2, 1989.
39. GORMAN JM: Panic Disorders. Mod. En: Klein DF, (eds) *Probl Pharmacopsychiat* vol 22. Karger Basel, 36-90 Nueva York, 1987.
40. GORMAN JM, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, GOETZ D, CAMPEAS RB, FYER MR, DAVIES SO, KLEIN DF: An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychopharmacol*, 7:329-332, 1987.
41. GRIEZ E.J.L, LOUSBERG H, VAN DEN HOUT MA: CO<sub>2</sub> Vulnerability in panic disorder. *Psychiatry Res*, 20:87-95, 1987.
42. HAEFELY W: Endogenous Ligands of the benzodiazepine receptor. *Pharmacopsychiat*, 21:43-46, 1988.
43. HOLMBERG G, GERSHON S: Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride. *Psychopharmacology*, 2:93-106, 1961.
44. INGRAM CG: Some pharmacologic actions of yohimbine and clorpromazine in man. *Clin Pharm Ther*, 3:344-352, 1962.
45. INSEL TR, NINAN PT, ALOI J, JIMERSON DC, SKOLNICK P, PAUL SM: A benzodiazepine receptor-mediated model of anxiety. Studies in non human primates and clinical implications *Arch Gen Psychiatry*, 41:741-750, 1984.
46. KAHN RS, WETZLER S, VAN PRAGG HA, ASNIS G, STRAUMON T: Behavioral indication of serotonergic supersensitivity in panic disorder. *Psychiatry Res*, 25:101-104, 1988.
47. KINNEY JM, MORGAN AP, DOMINGUES FJ: A method for continuous measurement of gas exchange and expired radioactivity in acutely ill patients. *Metabolism*, 13:205-211, 1964.
48. KLEIN DF: The pathophysiology of panic anxiety. *J Clin Psychiatry*, 52 (suppl 2): 10-11, 1991.
49. KRYSTAL JH, WOODS SW, LEVESQUE M, HENINGER C, HENINGER GR: The effects of carbon dioxide inhalation on plasma MHPG, plasma hormones respiratory rate, and behaviour in the rhesus monkey. *Life Sci*, 45:1658, 1989.
50. LAL H, SHEARMAN G, BENNETT D: Yohimbine: beta-carboline with behavioral and neurochemical properties common to anxiogenic disorders. *Society for Neuroscience Abstracts*, 9:437, 1983.
51. LEGRAND DU, SAULLÉ H: *Etude clinique sur la peur des espaces (agoraphobie des Allemands) névrose émotive*. Adrien Delahaye, Paris, 1878.
52. LOESCHCKE HH: Central chemosensitivity and the reaction theory. *J Physiol*, 332:1-24, 1982.
53. MOLLIVER ME: Serotonergic neuronal systems: What their anatomic organization tells us about function. *J Clin Psychopharmacol*, 7:3S-23S, 1987.
54. NESSE RM, CAMERON OG, CURTIS GA: Adrenergic function in patients with panic anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 41:771-776, 1984.
55. NUTT DJ, COWEN PJ: Diazepam alters brain 5 HT function in man: implications for the acute and chronic effects of benzodiazepines. *Psychological Medicine*, 17:601-607, 1987.
56. NUTT DJ, GLUE P, LAWSON CH, WILSON S: Flumazenil provocation of panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 47:917-925, 1990.
57. OKE A, KENT T, PRESKORN S, ADAMS RN: In vivo electrochemical detection of the effects of CO<sub>2</sub> induced anxiety. *Neurosci Abstr*, 11:132, 1985
58. ONTIVEROS A, FONTAINE R: Crisis de angustia provocadas: Agentes evocadores e hipótesis fisiológicas. I lactato de sodio. *Salud Mental*, 1992.
59. PAPP LA, GORMAN JM: Sex differences in panic disorder (letter). *Am J Psychiatry*, 145:776, 1988.
60. PAPP LA, GOETZ R, COLE R, KLEIN DF, JORDAN F, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, HOLLANDER E, GORMAN JM: Hypersensitivity to carbon dioxide in panic disorder. *Am J Psychiatry*, 146:779-781, 1989.
61. PITTS FN, ALLEN RE: Biochemical introduction anxiety. I. En: Fann I, Karacan I, Porkorny AD, Williams RI (eds) *Phenomenology and Treatment of Anxiety*. Spectrum Publications, Nueva York, 125-140, 1979.
62. POHL R, YERAGANI VY, BALON R, RAINEY JM, LYCAKI H, ORTIZ A, BERCHOU R, WEINBERG P: Isoproterenol-induced panic attacks. *Biol Psychiatry*, 24:891-902, 1988.
63. POLH RB, RAINEY JM, ORTIZ A, BALON R, SINGH H, BERCHOU R: Isoproterenol-induced anxiety states. *Psychopharmacol Bull*, 21:424, 1985.
64. PYKE RE, GREENBERG S: Norepinephrine challenges in panic patients. *J Clin Psychopharmacol*, 6:279-285, 1986.
65. RAINEY JM, POHL RB, WILLIAMS M, KNITTER E, FREEDMAN RR, ETEDGUI E: A comparison of lactate

- and isoproterenol anxiety states. *Psychopathology* 17 (Suppl 1): 74-82, 1984.
66. RAINEY JM, ETTEDEGUI E, PHOL RB, BALON R, WEINBERG P, YELONEK S, BERCHOU R: The beta receptor: isoproterenol anxiety states. *Psychopathology* 17 (Suppl. 3): 40-51, 1984.
  67. RAPAPORT MH, RISCH SC, GUILLIN JCH, GOLSHAN S, JANSOWSKY D: The effects of physostigmine infusions on patients with panic disorders. *Biol Psychiatry*, 29:658,1991.
  68. READ DJC: A Clinical method for assessing the ventilatory response to CO<sub>2</sub>. *Aust Ann Med*, 26:20-32, 1967.
  69. REDMOND DE: New and old evidence for the involvement of brain norepinephrine system in anxiety. En: Fann WE, Karacan I, Pokorny AD, Williams R. (eds). *Phenomenology and Treatment of Anxiety*. Spectrum Publications, Neva York, 153-208, 1979.
  70. REIMAN EM, RACHLE ME, BUTLER FK, HERSCOVITCH P, ROBINS E: A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature*, 310:638-635, 1984.
  71. ROY BYRNE PP, COWLEY DS, GREENBLATT DJ, SHADER RI, HOMMER D: Reduced benzodiazepine sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47:534, 1990.
  72. SCATTON B, ZIVKOVIC B, DEDEK J: Antidopaminergic properties of yohimbine. *J Pharmacol Exp Ther*, 215:494-494, 1980.
  73. SCHMIDT HS, ELIZABETH JI: Mitral valve prolapse: Relationship to panic attacks/anxiety. Paper read at the Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry Toronto, Mayo 7, 1982.
  74. STEVEN DT: Panic attack frequency and vulnerability to anxiogenic challenge studies. *Psychiatry Res*, 36:75-83, 1990.
  75. STONE EA: Rapid adaptation of the stimulatory effect of PCO<sub>2</sub> on brain norepinephrine metabolism. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 324:313-315, 1983.
  76. TARGUM SD, MARSHALL LE: Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Res*, 28:295-306, 1989.
  77. TARGUM SD: Panic attack frequency and vulnerability to anxiogenic challenge studies. *Psychiatry Res*, 36:75-83, 1990.
  78. TESAR GE, ROSENBAUM JF, POLLACK MH, HERMAN JB, SACHS GS, MOHONEY EM, COHEN LS, MCNAMARA M, GOLOSTEIN S: Clonazepam versus alprazolam in the treatment of panic disorder: interim analysis of data from a prospective double-blind placebo-controlled trial. *J Psychiatry*, 48 (Suppl 10): 16-20, 1987.
  79. UHDE TW, BOULENGER JP, VITTONI VH, POST RM: Historical and modern concepts of anxiety: A focus on adrenergic function. En: Ballenger JE. (eds). *Biology of Agoraphobia*. Psychiatric Press Inc, pág. 1-26 Washington DC, 1984.
  80. UHDE TW, BOULENGER JP, VITTONI B, SIVER LJ, POST RM: Human anxiety and noradrenergic function. Preliminary studies with caffeine, clonidine and yohimbine. *Proceedings of the Studies with Congress of Psychiatry*. Plenum Press, 693-698, Nueva York, 1986.
  81. VAN DEN HOUT MA, GRIEZ E: Panic symptoms after inhalation of carbon dioxide. *Br J Psychiatry*, 144:503-507, 1984.
  82. VAN DEN HOUT MA, VAN DER MOLEN GM, GRIEZ E: Reduction of CO<sub>2</sub>-induced anxiety in patients with panic attacks after repeated CO<sub>2</sub> exposure. *Am J Psychiatry*, 20:87-95, 1987.
  83. WESTENBERG HGM, DEN BOER JA: Serotonin function in panic disorder: effect of 1-5-hydroxytryptophan in patients and controls. *Psychopharmacol*, 98:283-285, 1989.
  84. WHITWAM JG, DOFFIN J, TRISCOTT A: Stimulation of the peripheral chemoreceptors with sodium bicarbonate. *Br J Anesth*, 48:853-857, 1976.
  85. WOODS SW, CHARNEY DS, HENINGER GR, GOODMAN WK, LOKE J, REDMOND DE: Mechanism of CO<sub>2</sub> induced anxiety. *Neurosci abstr*, 11:132, 1985.
  86. WOODS SW, CHARNEY DS, LOKE J, GOODMAN WK, REDMOND DE, HENINGER GR: Carbon dioxide sensitivity in panic anxiety. Ventilatory and anxiogenic response to carbone dioxide in healthy subjects and patients with panic anxiety before and after alprazolam treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 43:900-909, 1986.
  87. WOODS SW, CHARNEY DS, DELGADO PL, HENINGER GR: The effect of long-term imipramine treatment on carbon dioxide induced anxiety in panic disorder patients. *J Clin Psychiatry*, 51:505-507, 1990.

**Respuestas de la sección  
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA  
Autoevaluación**

- 1.B
- 2.B
- 3.C
- 4.A
- 5.B
- 6.A
- 7.A
- 8.C
- 9.A
- 10.D
- 11.A
- 12.B