

INTRODUCCIÓN A LA PSICOPATOLOGÍA Y LA PSIQUIATRÍA

6.ª EDICIÓN

CAP. 25.—

Director

Julio Vallejo Ruiloba

Catedrático de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona;
Jefe de Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Prólogo

C. Ballús Pascual

Catedrático de Psiquiatría, Profesor Emérito,
Universitat de Barcelona

 **MASSON**

Una compañía **ELSEVIER**

Barcelona Madrid México Amsterdam Beijing Boston Filadelfia Londres
Milán Múnich Orlando París Sidney Tokio Toronto

J. Vallejo

INTRODUCCIÓN

En el capítulo de afectividad ya se ha tratado el fenómeno de la angustia. En este momento volvemos a plantearlo para situarlo en un contexto mucho más definido como es el de trastornos de angustia.

La angustia aparece ante cualquier eventualidad de amenaza a la identidad y de agresión al Yo personal. Puede emerger en circunstancias diversas que van desde la más estricta normalidad a la franca psicopatología. Ya Kierkegaard sostuvo que la libertad implica siempre ansiedad potencial y, más modernamente, Otto Rank nos habla de una ansiedad inherente a la individualización. Goldstein subraya la ansiedad normal, fruto del desarrollo y la evolución vital, y Rollo May señala la invasión de la angustia en la sociedad actual, fenómeno que se manifiesta en la literatura, la política, la filosofía, la psicología, etc.

La angustia, pues, acompaña al hombre en el curso de su existencia. En términos generales, la angustia normal se explica cuantitativa y cualitativamente por el estímulo que la desencadena. Por el contrario, la angustia patológica se diferencia de la normal en los siguientes puntos (Ey): *a*) es anacrónica, pues lleva a revivir situaciones pasadas; *b*) es fantasmagórica, pues su génesis no es el mundo real, sino la representación imaginaria de un conflicto inconsciente, y *c*) es estereotipada o repetitiva por cuanto está afinada en el carácter del sujeto.

Es posible que existan diferencias cualitativas entre la angustia normal y patológica, especialmente con la ansiedad endógena que subyace en las crisis de angustia. De cualquier forma, la angustia patológica queda definida por ser más corporal, desproporcionada al estímulo y persistente por encima de los límites adaptativos, ya que mantiene al sujeto en un estado de hiperactivación inadecuado que afecta el rendimiento, el funcionamiento psicosocial y la libertad personal.

Es evidente, por otra parte, que la angustia es un fenómeno de gran trascendencia en psicopatología, con un despliegue de síntomas ya conocidos por los clásicos (Berrios, 1999). Puede constituirse primariamente en el epicentro de un cua-

dro clínico que aparece como reacción a una situación (reacción neurótica de angustia) o expresión de un conflicto psicobiológico (trastorno de angustia). En otras ocasiones, la angustia aflora de forma secundaria acompañando a otro trastorno específico subyacente (depresión, psicosis, neurosis obsesiva, enfermedades orgánicas, etc.).

Así pues, podemos sintetizar la naturaleza de la angustia de la forma siguiente:

A. Normal (existencial, reactiva = miedo).

B. Patológica.

1. Primaria.

a) Reactiva (reacción neurótica de angustia).

b) Nuclear (trastornos de angustia: crisis de angustia y ansiedad generalizada).

2. Secundaria (depresión, psicosis, neurosis obsesivas, enfermedades orgánicas, etcétera).

Desde otra perspectiva, se ha considerado la ansiedad patológica como rasgo y como estado (Spielberger, 1972), aunque ambos puedan presentarse en la misma persona. El estado de ansiedad implica una situación actual afectiva, mientras que la ansiedad como rasgo se refiere a la tendencia habitual de un sujeto a reaccionar ansiosamente. El primero (estado), por tanto, representa una valoración del estado mental definido en tiempo presente, en tanto que el segundo (rasgo) se configura como una variable de personalidad. Si referimos ambos conceptos a su encuadramiento clínico, la situación es la siguiente:

1. Estado de ansiedad: crisis de angustia, estado permanente de angustia (ansiedad generalizada), reacción de angustia.

2. Ansiedad rasgo: personalidad neurótica.

Sheehan (1982) ha diferenciado la ansiedad exógena, que aparece en relación a conflictos externos, personales o psicosociales, y responde a la psicoterapia, de la ansiedad endógena,

autónoma y relativamente independiente de estímulos ambientales, que aparece por trastornos neurobiológicos en sujetos con una vulnerabilidad genética, antecedentes familiares de crisis de angustia, y responde a la farmacoterapia. La primera estaría ligada a la ansiedad generalizada, en tanto que la segunda sería responsable de las crisis de angustia (ataques de pánico) y, en su extensión, de muchos cuadros fóbicos, sobre todo agorafobias. De cualquier forma, la conceptualización por parte de Sheehan de una ansiedad endógena, de notable importancia etiopatogénica y terapéutica, no es más que la traducción moderna y operativa del viejo concepto de timopatía ansiosa que en 1950 propugnó López Ibor.

Si bien hay cierta evidencia de la validez de la ansiedad generalizada (Wittchen y cols., 1995) y el trastorno de pánico (Okasha y cols., 1994) como entidades independientes, también se plantea una cierta polémica al respecto (Weissman, 1990), de forma que recientemente se sugieren modelos jerárquicos (Watson, 1999). Asimismo, en los últimos años se polemizó sobre la base pura psicogenética de la ansiedad generalizada frente al trasfondo neurobiológico (Saiz y Braquehais, 2003).

CLASIFICACIONES ACTUALES

Desde que en 1894 Freud describió las neurosis de angustia, confiriéndoles una entidad propia e independiente, hasta la década de los sesenta, en la que los trabajos de Klein y su escuela sugieren la distinta naturaleza etiopatogénica de la ansiedad generalizada y las crisis de angustia (ataques de pánico), ambos trastornos se incluían bajo el epígrafe de las neurosis de angustia como aspectos clínicos peculiares del mismo cuadro.

Con el DSM-III (1980) se rompe esta tradición y los trastornos de angustia (el término neurosis desaparece) se subdividen en trastornos por angustia (trastorno de pánico) y trastorno por ansiedad generalizada, diferenciados por la presencia o ausencia de crisis de angustia espontáneas.

En el DSM-IV y DSM-IV-TR (2000) (tabla 25-1) los trastornos de angustia se amplían con respecto a las clasificaciones anteriores con nuevas categorías (estrés agudo, trastornos de ansiedad debidos a enfermedades médicas, trastornos de ansiedad inducidos por sustancias). Asimismo, la agorafobia se subordina al trastorno de pánico, si bien puede existir una agorafobia sin historia de pánico; el término fobia simple es sustituido por el de fobia específica y el trastorno obsesivo-compulsivo se mantiene en el contexto de los trastornos de ansiedad, aunque esta ubicación es, según nuestro criterio, muy discutible.

La CIE-10 (1992) (tabla 25-1) clasifica todos estos cuadros en el epígrafe común de los «trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfas», pero diferenciando los trastornos de ansiedad propiamente dichos (pánico, ansiedad generalizada, trastorno mixto ansioso-depresivo) de los

Tabla 25-1. Clasificaciones actuales de los trastornos de ansiedad

DSM-IV-TR (2000) Trastornos de ansiedad	CIE-10 (1992) Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfas
Trastorno de angustia sin agorafobia	Trastorno de ansiedad fóbica
Trastorno de angustia con agorafobia	Agorafobia (con o sin pánico)
Agorafobia sin trastorno de angustia	Fobias sociales
Fobia específica	Fobias específicas
Fobia social	Otros trastornos de ansiedad
Trastorno obsesivo-compulsivo	Trastorno de pánico
Trastorno por estrés posttraumático	Trastorno de ansiedad generalizada
Trastorno por estrés agudo	Trastorno mixto ansioso-depresivo
Trastorno de ansiedad generalizada	Otro trastorno mixto de ansiedad
Trastorno de ansiedad debido a... (indicar enfermedad médica)	Otros trastornos de ansiedad
Trastorno de ansiedad inducido por sustancias	Trastorno obsesivo-compulsivo
Trastorno de ansiedad no especificado	Reacciones a estrés grave y trastornos de adaptación
	Trastornos disociativos
	Trastornos somatomorfos
	Otros trastornos neuróticos

trastornos de ansiedad fóbica (agorafobia, fobias sociales, fobias específicas), el trastorno obsesivo-compulsivo, las reacciones a estrés y adaptación, los trastornos somatomorfos, los trastornos disociativos y otros trastornos neuróticos. Se crea, además, una nueva categoría, el trastorno mixto ansioso-depresivo (que no existe en el DSM-IV) y la agorafobia tiene un *status* independiente y no supeditado al pánico, en el contexto de la ansiedad fóbica. Asimismo, el trastorno obsesivo-compulsivo, acertadamente, se clasifica independientemente de los trastornos de ansiedad.

Aunque aparentemente el DSM-IV y la CIE-10 son muy similares en la clasificación de estos trastornos, los índices de concordancia señalan sutiles diferencias (Andrews, 1999).

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ESTADÍSTICOS

Haciendo una valoración global, la angustia y la depresión son dos de los fenómenos morbosos más frecuentes en la práctica médica. La prevalencia de la neurosis de angustia en la población general se estimaba entre el 2 y 5% en estudios previos a la utilización del DSM-III y, por tanto, a la diferenciación de crisis de angustia (pánico) y ansiedad generalizada, aunque los síntomas de ansiedad y las neurosis subclínicas son mucho más frecuentes. Entre muestras de pacientes

de consultas médicas generales, esta cifra se sitúa alrededor del 25%, de los cuales sólo una pequeña proporción (una cuarta parte) llega a las consultas psiquiátricas.

Los datos más recientes del ECA (*Epidemiologic Catchment AREA*; Weissman y Merikangas, 1986) señalan que la prevalencia de la ansiedad generalizada oscila entre el 2,5 y el 6,4%, el trastorno de pánico (crisis de angustia), entre el 0,4 y el 1,2%, y la agorafobia entre el 2,5 y el 5,8%. Las estadísticas actuales no difieren, por tanto, sensiblemente de las clásicas, ya que, si descartamos las fobias, los trastornos de ansiedad ascienden al 5% aproximadamente de la población general (crisis de angustia-pánico; un 1%; ansiedad generalizada, un 3-4% aproximadamente).

Las mujeres son más proclives a padecer el trastorno y duplican la cifra de los varones. La edad de inicio de los trastornos de angustia se sitúa entre los 20 y 40 años (edad media de inicio, 25 años). Aunque, de hecho, pueden aparecer en cualquier época, sus posibilidades de eclosión disminuyen con la edad. En este sentido, es conveniente recordar que muchos cuadros de aparición tardía que están teñidos de gran ansiedad no son, en realidad, trastornos de angustia, sino depresiones ansiosas. Finalmente, la duración media de los síntomas antes del tratamiento es de aproximadamente 5 años.

Es de destacar que tanto la prevalencia como los aspectos clínicos de los trastornos de angustia varían en relación con influencias culturales. De esta forma, se ha demostrado estadísticamente que la incidencia de este trastorno en la Clínica Universitaria de Kuala Lumpur es más numeroso en chinos que en malayos, así como que aquéllos manifiestan más sintomatología en la esfera sexual, en relación con prejuicios y tabúes de índole cultural. Se han descrito, asimismo, epidemias de angustia, como la acontecida en Singapur en 1967. En este sentido, el *koro* (extremo temor a la retracción abdominal del pene y muerte), que se da especialmente en el sudeste asiático; el «susto», que ocurre en Sudamérica y describe pérdida temporal del alma, y el *jiryán* (creencia de que el esperma se pierde a través de la orina y ocasiona impotencia, ansiedad, temor y culpa), descrito en Pakistán, son síndromes ansiosos especiales que recogen las peculiaridades culturales que existen en torno a la angustia (Sims y Snaith, 1988).

ETIOPATOGENIA

Lo expuesto en el capítulo de generalidades de neurosis, sobre su génesis y ruptura de la egostasis, es válido para comprender la etiopatogenia de los trastornos de ansiedad, especialmente la ansiedad generalizada, que se ajusta bien al clásico concepto de neurosis de angustia.

De una forma concreta, podemos citar a los siguientes factores.

GENÉTICA

Los trabajos clásicos sobre trastornos de ansiedad ya señalaban una predisposición familiar, como se desprende del estudio pionero de McInnes en 1937, sobre la herencia en las neurosis, y de la revisión de Weissman y Merikangas (1986) sobre 19 estudios realizados entre 1869 y 1948. Otros trabajos confirman una prevalencia elevada en familiares de primer grado (rango, 16-31%) (Carey y Gottesman, 1981), especialmente para las crisis de angustia (pánico) y más destacada (2-3:1) en las mujeres. Estudios realizados en gemelos, anteriores a la publicación del DSM-III, señalan considerables diferencias entre MZ (dos veces y media más alta) y DZ (el 41 frente al 4% en el trabajo clásico de Slater y Shields, 1969). En el momento actual se mantiene la importancia de la herencia (aproximadamente, 40%), especialmente referida al pánico (crisis de angustia), pero con participación de los factores ambientales. La importancia genética en la ansiedad generalizada, según estudios con gemelos, es poco consistente (Van den Heuvel y cols., 2000).

De cualquier forma, la genética en el momento actual confirma que (Torgensen, 1988; Van den Heuvel y cols., 2000): a) las crisis de angustia tienen un claro condicionamiento genético (aunque un 50% de la variancia depende de factores ambientales); b) la agorafobia se asocia con las crisis de angustia; c) los trastornos obsesivos no se relacionan genéticamente con los trastornos de ansiedad, en relación con la depresión existe cierta evidencia de una diátesis con la ansiedad, y la ansiedad de separación no es precursor específico de ataques de pánico; d) el modo de transmisión es desconocido, pero, a diferencia de la visión clásica que admitía una herencia poligénica, se sugiere un gen autosómico dominante, y e) la ansiedad generalizada no tiene una base genética y parece más ligada a hechos psicosociales. Entre nosotros, Bulbena plantea el carácter genético-hereditario del trastorno de pánico al comprobar la asociación de éste con la laxitud articular, patología de carácter genético (Bulbena y Martín Santos, 1994).

Cabe plantearse, finalmente, qué es lo que se hereda. Evidentemente, es una fragilidad somática, en especial referida a funciones neurofisiológicas (SN vegetativo), factores bioquímicos y rasgos de personalidad o temperamento (neuroticismo, inhibición conductual y sensibilidad ansiosa) (Merikangas y cols., 1999). Clásicos como Dupré ya hablaron de constitución hiperemotiva, y autores más recientes, como Ey, apoyan el concepto de constitución ansiosa, como base de una personalidad afectada en su desarrollo psicológico y en su estructura neurovegetativa. «Se trata, afirma Ey, de una organización neurótica enraizada en la biografía y el temperamento.»

BIOLOGÍA

Si bien la base de las teorías biológicas de la ansiedad debe buscarse en la obra de Darwin (1872), sobre la expresión de emociones en animales y en humanos, son los estudios de

Cannon (1927) sobre el papel de la médula suprarrenal y la adrenalina, y los de Selye (1956) sobre el estrés, las aportaciones más recientes. Sin embargo, la observación de que el ejercicio físico con elevación de lactato sódico provocaba crisis de angustia en pacientes ansiosos fue un hallazgo importante que estimuló la investigación en este campo. En 1967, Pitts y McClure demuestran que la administración intravenosa de lactato sódico provoca crisis de ansiedad en pacientes con antecedentes de anteriores ataques (95%) de forma significativamente más elevada que en normales (13%), lo que se ha relacionado con un mecanismo de anoxia y también con la estimulación noradrenérgica central. Posteriormente (Nutt y Lawson, 1992), la provocación de crisis por inhalación de CO₂ al 5% o por hiperventilación se ha relacionado con: hipersensibilidad de los quimiorreceptores respiratorios, alcalosis metabólicas, estimulación directa del *locus coeruleus* (LC) e hipoxia. En relación con estos datos Klein (1993) ha sugerido la interesante hipótesis de la «falsa alarma de sofocación», según la cual los pacientes con crisis de angustia presentan anomalías en la sensibilidad a la presión parcial de CO₂, concretamente un umbral anormalmente bajo de detección de sofocación, es decir, una hipersensibilidad patológica a las señales de ahogo, lo que desencadena las crisis. Asimismo, la provocación de crisis por cafeína (inhibidor del receptor benzodiazepínico y de adenosina), yohimbina (antagonista alfa-2) e isoproterenol (agonista betaadrenérgico) y su bloqueo por clonidina (agonista alfa-2) han sugerido la relación de la ansiedad patológica con los receptores adrenérgicos alfa-2 (y, por tanto, con el *locus coeruleus* (LC) diencefálico, rico en neuronas noradrenérgicas) y, de forma menos convincente, con los receptores betaadrenérgicos (Barlow, 2004).

La implicación del sistema noradrenérgico en las respuestas de temor y angustia es importante, a través del LC, que mantiene conexiones con el diencefalo y regiones frontales, como la amígdala, el córtex entorrinal y el hipotálamo, e implica a varios neurotransmisores y neuropéptidos, como el glutamato, el CRF, el GABA y la sustancia P. También se valora la implicación del sistema GABA-benzodiazepina (BZ), ampliamente distribuido en el hipocampo, la amígdala y el córtex frontal y occipital: *a*) acción terapéutica de las BZ centrada en la acción sobre amígdala e hipocampo, y *b*) anomalías en el receptor BZ, como reducción de la sensibilidad, acción ansiógena del flumazenilo (antagonista del receptor BZ) y disminución *binding receptor* BZ en diversas áreas corticales.

Cada vez se concede más importancia a la implicación del sistema serotoninérgico en la génesis de las crisis de angustia. La acción ansiógena del m-CPP y de la fenfluramina (agonistas 5-HT) y los efectos terapéuticos de los ISRS (inhibidores de la recaptación presináptica de 5-HT) implican al sistema 5-HT. Sin embargo, las conexiones entre LC y núcleos del rafe (ricos en neuronas 5-HT) sugieren que la ansiedad patológica estaría ligada a alteraciones del *feedback* 5-HT-NE por pérdida de la homeostasis (Coplan y Lydiard, 1998).

En definitiva, la atractiva hipótesis del LC ha sido reconceptualizada por Grove y cols. (1997) en función de las nue-

vas aportaciones, de forma que si bien se concede un lugar importante al LC, el papel central es ocupado por las estructuras amígdalo-hipocámpicas que mediatizan la activación, la ansiedad anticipatoria y las conductas de evitación. La implicación de la amígdala en la angustia y el condicionamiento del miedo, y su relación con estructuras como el hipotálamo, el LC, el tronco cerebral, el vago y la porción superior del eje HHA son cada vez más notables e implican de manera clara a las funciones autonómicas y al CRF, que está relacionado, a su vez, con diferentes neurotransmisores (NE y 5-HT) (Coplan y Lydiard, 1998).

Los estudios de neuroimagen, aunque escasos, señalan asimetrías parahipocámpicas (Coplan y Lydiard, 1998) y del córtex frontal, de forma que se detecta una mayor activación de los sistemas de evitación en el córtex frontal derecho que en el izquierdo (Wiedemann y cols., 1999). Investigaciones futuras deben precisar la naturaleza de estas asimetrías y el papel modulador que el córtex prefrontal y el córtex orbitofrontal tiene sobre la amígdala.

Gorman y cols. (1989) han sugerido un modelo neuroanatómico de los trastornos de ansiedad, revisado posteriormente (Gorman y cols., 2000), según el cual el tronco cerebral, concretamente el LC, es el centro generador de las crisis de angustia; el sistema límbico es la zona en la que se ubica la ansiedad anticipatoria, y el córtex prefrontal, el habitáculo neuroanatómico de las conductas de evitación. Defienden una interrelación entre estas estructuras, que en los pacientes con crisis tienen, en su opinión, una vulnerabilidad genética.

Desde un modelo general patogénico, Klerman y cols. (1993) han sugerido que en la región septohipocámpica se produce una intensa activación (bien de forma espontánea, por aumento de la actividad noradrenérgica en el LC y a través de las neuronas serotoninérgicas que llegan de los núcleos del rafe, o bien por disminución de la actividad inhibitoria del GABA, debido a alteración de los receptores benzodiazepínicos), que provoca un incremento de actividad en las vías eferentes que van al córtex, hipotálamo, tálamo e hipófisis anterior, lo que da lugar a la sintomatología propia de la crisis de angustia.

Más recientemente, Coplan y Lydiard (1998) plantean un modelo más elaborado, en el que la génesis del pánico se relaciona con una perturbación del equilibrio entre sistemas de neurotransmisión (5-HT, NE, GABA y CRF) y cuyo sustrato neuroanatómico implica al córtex frontal y a estructuras subcorticales (amígdala o hipocampo).

De forma más concreta, las teorías biológicas de las crisis de angustia (pánico) (Martín Santos y Bulbena, 1994) implican: *a*) estructuras temporolímbicas y amígdala; *b*) sistema septohipocámpico, influido por las vías 5-HT del rafe y los núcleos NE del tronco cerebral (LC), responsable de la conducta de inhibición, del aumento de vigilancia y de la hiperreactividad ante los estímulos, cuya activación ocasiona sintomatología ansiosa; *c*) LC, núcleo mesencefálico situado en la protuberancia, que produce la mayoría de la noradrenalina que se encuentra en el SNC y, por tanto, se relaciona

con conductas de alarma, miedo y despertar, y *d*) desde la perspectiva de los neurotransmisores, se ven implicados varios sistemas (hiperactivación de la noradrenalina, hipodensidad de los receptores betaadrenérgicos, hiperactivación de 5-HT o hipótesis gabaérgica que implica alteración del receptor benzodiazepínico).

A pesar de estos indudables avances, la etiología última de los trastornos de ansiedad se desconoce, ya que es necesario un modelo que integre y relacione todas las estructuras implicadas y valore de forma adecuada el papel de los acontecimientos externos y de la vulnerabilidad o predisposición.

TEORÍAS CONDUCTISTAS

Ya han sido expuestas en el capítulo de generalidades de las neurosis. En términos generales, puede afirmarse que no dan respuesta a la etiopatogenia de la ansiedad generalizada. Respecto a las crisis de angustia y la agorafobia, ofrecen una explicación verosímil del mantenimiento de las conductas de evitación fóbicas, pero no resuelven la cuestión de la emergencia de las crisis, ya que éstas aparecen frecuentemente de forma espontánea, previamente a cualquier condicionamiento. Después de las primeras crisis, el condicionamiento a estímulos interoceptivos puede tener algún papel en el desarrollo del síndrome completo, estructurado por: crisis → ansiedad anticipatoria → conductas de evitación (agorafobia).

COGNICIÓN

Ya hace tiempo, un grupo de autores (Lazarus, Averille, Beck, Eplein, etc.) (Spielberger, 1972) enfatizaron el papel que tiene en la génesis de la angustia la valoración cognitiva permanente de los estímulos externos, que se interpretan ineludiblemente en términos amenazantes. La intensidad y la duración de la reacción de angustia están determinadas, como hace notar Spielberger, por la cantidad de amenaza y la persistencia de la interpretación cognitiva amenazante, lo que se traduce fisiológicamente por un incremento de la hiperexcitación neurofuncional (*arousal*). Existen al respecto ciertas pruebas experimentales, ya que algunos autores han constatado cogniciones anticipatorias peligrosas y experiencias estresantes previas a la irrupción de las crisis de angustia. Sin embargo, los estudios son retrospectivos y no aclaran cómo se produce el estado cognitivo, ya que la clínica confirma que éste es secundario a la irrupción de las crisis, si bien hay sujetos que por su personalidad y estilo cognitivo tienden a valorar amenazantemente el entorno y, por tanto, son más proclives a la ansiedad.

Lo cierto es que los mecanismos cognitivos desempeñan un papel relevante en el mantenimiento del estado de angustia, ya que, tras las crisis, el paciente desarrolla una ansiedad anticipatoria, que es el paso previo que conduce a las conductas de evi-

tación y conforma el síndrome agorafóbico. Efectivamente, las somatizaciones propias de las crisis, a veces aparatosas y con vivencia de muerte, propician una valoración amenazante de los estímulos externos (sobre todo los que el paciente asocia con la presentación de los ataques o con la imposibilidad de buscar ayuda en caso de necesidad: calles, carreteras, almacenes, metro, cines, etc.) e internos. La ansiedad anticipatoria se concreta en un estado de ansiedad permanente que no sólo aboca al síndrome agorafóbico, sino que acentúa la posibilidad de que se presenten nuevas crisis por incremento de la hiperexcitación basal. Por nuestra parte, hemos constatado que el síndrome agorafóbico está en relación a la frecuencia e intensidad de las crisis de angustia (Buigues y Vallejo, 1987), lo cual, necesariamente, se traduce en una ansiedad anticipatoria más elevada y mayor probabilidad de estructurar un síndrome agorafóbico.

En síntesis, los tres tipos de factores cognitivos implicados en el pánico (Díez y Sánchez-Planell, 2000) son: *a*) estructuras cognitivas desadaptativas, vulnerables a trastornos emocionales y con tendencia a errores en el procesamiento de la información e interpretaciones distorsionadas en relación al peligro; *b*) procesos cognitivos peculiares: focalización de la atención, que tiende a centrarse en el peligro y la amenaza; pensamientos catastróficos, con inclinación a sobrevalorar las consecuencias físicas de las crisis, y la posibilidad de perder el control mental; cogniciones anticipativas de peligros físicos, y pensamientos dicotómicos, que interpretan el peligro en términos de blanco o negro, y *c*) productos cognitivos, siempre de contenido en relación a temas de peligros o imágenes amenazantes.

En relación a la ansiedad generalizada se han señalado dos tipos de cogniciones (Wells, 1999): tipo 1, en relación a preocupaciones por estímulos externos e internos (sensaciones corporales), y tipo 2, que incorpora un modelo metacognitivo, consistente en preocupaciones sobre el propio pensamiento, que llevan a intentos contraproducentes y estrategias ansiógenas de suprimir las cogniciones distorsionantes. Estos procesos replantean la utilidad de las terapias cognitivas en estos cuadros.

MODELOS ANIMALES. ANSIEDAD POR SEPARACIÓN

Diversos autores clásicos (Darwin, James, Cannon) llamaron la atención sobre la base congénita de las reacciones emocionales. Es sabido que los mamíferos superiores pueden mostrar reacciones de pánico ante señales de peligro y las crías separadas de sus progenitores muestran desajustes etológicos (defensa del territorio, cuidado de las crías) en la vida adulta. Se han detectado, asimismo, gritos ultrasónicos en cobayos y pollos separados de sus madres. Por otra parte, Spitz y Bowlby han descrito cuadros psíquicos, a veces aparatosos, en edades muy tempranas de niños separados de sus progenitores y con carencias afectivas. Con estos antecedentes, pero

desde una perspectiva biológica, Klein (1987) ha postulado una sugestiva teoría del pánico que considera éste como una alteración de los mecanismos biológicos innatos que subyacen en la ansiedad por separación. La evidencia de que un 50% de pacientes con crisis de pánico y agorafobia tenían antecedentes de ansiedad de separación en la infancia y de que los episodios críticos van precedidos a veces por pérdidas de objeto son los datos que sustentan clínicamente esta teoría, y llevaron a Klein a formularla bajo la sospecha de que quizás estos pacientes tienen alguna sensibilidad especial para la ansiedad de separación. Esta interesante teoría precisa, sin embargo, todavía ulteriores demostraciones que objetiven la supuesta vulnerabilidad psicobiológica de los sujetos con historia de separación infantil, tal como recientemente ha hecho Shear (1996). Por otra parte, ésta parece más ligada a la depresión que a los estados de ansiedad (Tennant y cols., 1982) y no todos los estudios han constatado la relación específica de los trastornos de angustia y la ansiedad de separación (Ayuso y cols., 1988).

En una reciente revisión de Ayuso (1997) se concluye que la ansiedad de separación implica un mayor riesgo de comorbilidad en el trastorno de pánico y la depresión, así como de desarrollar psicopatología en la vida adulta, y en la también actual revisión de Silove y cols. (1996) se advierte que, si bien la evidencia apoya la hipótesis de la ansiedad de separación y el pánico, la especificidad de la relación es controvertida y precisa investigaciones ulteriores.

TEORÍAS DINÁMICAS

En la primitiva teoría de Freud (*Obsesiones y fobias*, 1895), la ansiedad se plantea como producto directo de la libido sexual no descargada suficientemente. Esta interpretación fisiológica fue rectificada en 1926 (*Inhibición, síntoma y angustia*) al considerar la ansiedad como una señal de alarma que surge ante un peligro pulsional, inaceptable (agresivo o sexual) para el Yo, que debe ser reprimido. Otto Rank, por su parte, sustentó que la angustia neurótica surge en el sujeto como posibilidad de superar el trauma y la ansiedad del nacimiento, y Stekel la centró en la pugna establecida entre los deseos y la razón o moral. La angustia neurótica es, pues, según la teoría psicoanalítica, un estado del Yo con funciones defensivas ante peligros desconocidos por el consciente. Como vemos, según estas teorías, la angustia, aunque ubicada en el Yo, procede siempre de conflictos a nivel del Ello o el Superyó. Si bien puede resultar válida la interpretación de la angustia como señal de alarma que expresa conflictos intrapsíquicos, especialmente en los estados de ansiedad generalizada, el resto de consideraciones dinámicas son especulativas y no se han sometido a experimentación rigurosa (a excepción de los mencionados trabajos de Spitz y Bowlby sobre separación infantil). Por otra parte, aunque Freud describió con agudeza las crisis de angustia, su interpretación no discriminó entre estados de ansiedad críticos y ansiedades crónicas.

ACONTECIMIENTOS DE VIDA

Desde un punto de vista concreto, los factores precipitantes o desencadenantes que pueden asociarse a un trastorno de ansiedad son múltiples, tantos como circunstancias distorsionantes pueden darse en la vida del hombre, especialmente traumas o conflictos emocionales intensos o repetidos, situaciones físicas que representan una sobrecarga tensional, embarazo, conflictos laborales, enfermedades orgánicas crónicas o largas convalecencias, situaciones de abandono y traumas o problemas sexuales, entre otros. Tales acontecimientos están ligados con frecuencia a la ansiedad generalizada y a la pérdida de la egostasis citada. Sin embargo, el papel de tales acontecimientos es más controvertido en las crisis de angustia, ya que no es raro que se presenten por primera vez de forma espontánea (40-85%) (Roth, 1996). Por el contrario, un buen número de trabajos identifican acontecimientos negativos frecuentemente amenazantes, previos a la primera crisis (Barlow, 1988). Aceptando los problemas y limitaciones de estos trabajos (v. la exhaustiva revisión de Monroe y Wade, 1988), es importante considerar que la relación acontecimiento-clínica no es lineal, ya que ni todos los enfermos ansiosos refieren acontecimientos ni todos los sujetos que tienen tales vicisitudes vitales desarrollan la enfermedad. Hay, pues, que aceptar que la incidencia de un evento tiene repercusiones en función de la personalidad y la vulnerabilidad biológica del sujeto, además de otros parámetros, como el soporte social, todo lo cual constituye el campo actual de investigación del estrés.

En síntesis, en la etiopatogenia de los trastornos de angustia se imbrican los estímulos o conflictos ambientales y una personalidad, estructurada a su vez en función de una dotación genética y unas experiencias tempranas. Las variaciones individuales quedan moduladas por el peso específico de estas variables, de tal forma que los sujetos con una organización estable de la personalidad necesitarán intensos o persistentes estímulos para descompensarse, en tanto que los sujetos inestables (rasgos de dependencia, inhibición, introversión, ansiedad social y baja autoestima) pueden desequilibrar su egostasis ante estímulos irrelevantes. Es probable, asimismo, que en las génesis de las crisis de angustia exista una mayor participación de los factores fisiológicos y, por tanto, queden más condicionadas por la dotación genética, la cual garantiza en estos casos un sustrato neurovegetativo lábil. Sin embargo, no está experimentalmente probada la total endogenidad de las crisis, como apoya Sheehan, en todos los casos, por lo que nos inclinamos por un modelo de *continuum*, ya que, si bien frecuentemente la expresión de la crisis se produce en un paciente sin conflicto aparente, en otros casos la conflictiva ambiental y síntomas prodrómicos (evitación fóbica, temores hipocondríacos, ansiedad generalizada) (Fava y cols., 1992) cuestionan la autonomía total del episodio. Finalmente, ya hemos considerado la importancia de los aspectos cognitivos en el mantenimiento de un estado de ansiedad o en la evolución hacia la agorafobia de muchos pacientes con crisis de angustia.

Así pues, en términos generales cabe distinguir unos factores predisponentes (genética, enfermedades somáticas, traumas psicológicos durante el desarrollo, ausencia de mecanismos de afrontamiento, pensamiento, creencias y procesamiento cognitivo distorsionado) y otros factores precipitantes (problemas somáticos o tóxicos, estrés externo e intenso de larga duración, estrés que afecta la vulnerabilidad y otros) (Stein y Holander, 2004).

ASPECTOS CLÍNICOS

La angustia primaria se expresa a partir de dos planos: el psíquico y el somático. En el *plano psíquico* el sujeto se encuentra nervioso, inquieto, con un sentimiento penoso de malestar moral que anuncia la fragilidad de un Yo que se siente amenazado. Su mundo se va estrechando y se hace cada vez más hosco. Todo le preocupa y progresivamente esta situación va afectando más su rendimiento profesional, lo que le hace sentirse incapaz. Los ruidos le sobresaltan, el futuro le agobia y poco a poco entra en una restricción de su relación social. Vive en un estado de constante tensión diurna que por la noche se manifiesta por dificultad de dormir y pesadillas, que son la expresión del mundo conflictivo y agobiante del angustiado (puede llegar a temer dormirse por miedo a abandonar la vigilancia y a que aparezcan los sueños aterradores). Fundamentalmente de malhumor e irritable, puede sentirse en ocasiones desolado por su situación y llorar. Sin embargo, a diferencia del depresivo que llora por desesperanza y tristeza, el llanto del angustiado es de impotencia y sobrecarga tensional, lo que hace que se sienta más tranquilo y relajado después de la eclosión emotiva, lo que no le ocurre al depresivo. Toda esta situación, que es vivida penosamente, va acompañada de un intenso sentimiento de temor que puede generalizarse a todo lo que le rodea (pantofobia). Es frecuente que esta amenaza a su integridad y la pérdida de control sobre sí mismo se manifiesten por miedo a padecer una grave enfermedad somática (desintegración física) o a caer en una irreversible enfermedad mental (desintegración psíquica).

En el *plano somático* la sintomatología somática es amplia, pero de alguna forma consecuencia de la disregulación neurovegetativa y neuroendocrina presente en estos enfermos a causa de la elevada hiperactivación. Palpitaciones, taquicardia, astenia, disnea, mareos, opresión torácica, algias difusas, inestabilidad, cefaleas, parestesias o temblores, sudación, hipertensión o hipotensión, anorexia o bulimia, sequedad de boca, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, poliuria, distermias, hipertensión muscular, trastornos de la función sexual, etc., constituyen el espectro sintomático más frecuente en estos enfermos.

Este complejo clínico puede manifestarse por una eclosión aguda (crisis de angustia) o de forma permanente (ansiedad generalizada).

CRISIS DE ANGUSTIA (ATAQUES DE PÁNICO)

Son episodios súbitos, de aparición diurna o nocturna, caracterizados por una descarga neurovegetativa, intenso agobio moral, frecuente vivencia de muerte, ansiedad y eventualmente inquietud psicomotriz, cuya duración no sobrepasa los 15-30 min. La frecuencia de síntomas queda reflejada en la tabla 25-2 (Díez y cols., 1990). Por su carácter espontáneo y la posibilidad de ser desencadenadas por agentes físicos y yuguladas específicamente con antidepresivos (tricíclicos, ISRS o IMAO) y no por otros tratamientos psicoterápicos o farmacológicos, las crisis de angustia tienden a considerarse de naturaleza esencialmente endógena y sustancialmente diferentes etiopatogénicamente de los estados permanentes de angustia, más relacionados con una conflictiva personal (personalidad neurótica) o ambiental (reacción neurótica de angustia).

Una presentación peculiar de las crisis de angustia está constituida por las vivencias súbitas de despersonalización, que Roth (1959) describió magistralmente (síndrome de despersonalización ansioso-fóbica) (v. cap. 26). Aunque en estos casos se presenta también un cortejo vegetativo, la sintomatología más llamativa está formada por las vivencias de despersonalización y extrañeza de sí mismo, que pueden ir acompañadas de fenómenos de desrealización y alteraciones sensorio-perceptivas. En estos pacientes, la expresión de la crisis se hace a través de la esfera psíquica, lo cual puede prestarse a confusión con estados psicóticos. La ausencia del temple delirante, la conciencia de enfermedad y la puesta en marcha de claros mecanismos neuróticos (ansiedad anticipatoria, conductas de evitación) distancian este síndrome de la patología psicótica y le confieren su naturaleza dentro de los trastornos de ansiedad

Tabla 25-2. Frecuencia de síntomas durante las crisis de angustia (N = 60)

	Porcentaje
Palpitaciones o taquicardia	80,0
Disnea o sensación de ahogo	70,0
Miedo a la muerte	65,0
Mareo o sensación de inestabilidad	55,0
Temblores o sacudidas musculares	53,3
Sudación	53,3
Algias o molestias precordiales	45,0
Oleadas de frío o calor	43,3
Náuseas o molestias abdominales	40,0
Debilidad muscular	40,0
Parestesias	35,0
Miedo a volverse loco o perder el control	31,7
Inquietud psicomotora	30,0
Despersonalización o desrealización	28,3
Sofocación	26,7
Sequedad de boca	21,7
Cefaleas	15,0

Díez y cols., 1990.

no psicóticos. Se discute su origen, ya que ciertos autores han enfatizado los aspectos psicodinámicos, avalados por la elevada frecuencia de acontecimientos desencadenantes, mientras que otros, como el mismo Roth, sugieren etiopatogenias biológicas (disfunción del lóbulo temporal, etc.).

En el DSM-IV-TR de 2000, aunque se acepta la existencia de subcrisis, deben presentarse, como mínimo, cuatro de los siguientes síntomas para proceder al diagnóstico de *trastorno por crisis de angustia*:

1. Palpitaciones, sacudidas del corazón o elevación de la frecuencia cardíaca.
2. Sudación.
3. Temblores o sacudidas.
4. Sensación de ahogo o falta de aliento.
5. Sensación de atragantarse.
6. Opresión o malestar torácico.
7. Náuseas o molestias abdominales.
8. Inestabilidad, mareo o desmayo.
9. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (estar separado de uno mismo).
10. Miedo a perder el control o volverse loco.
11. Miedo a morir.
12. Parestesias (sensación de entumecimiento u hormigueo).
13. Escalofríos o sofocaciones.

En ocasiones, las crisis se presentan de forma atenuada y focalizada (crisis angoroides, asmatiformes, seudoveriginosas).

Con frecuencia, el paciente recuerda su primera crisis, que puede aparecer mientras realiza cualquier actividad inocua, aunque tampoco son raros los antecedentes inmediatos de enfermedades médicas irrelevantes, accidentes u operaciones, alteraciones tiroideas, posparto inmediato, consumo de marihuana, cocaína o anfetaminas, ingesta excesiva de café, abstención de tabaco u otros tóxicos, privación de sueño, ejercicio físico y pérdidas parentales (Gorman, 1987). Sin embargo, es esencial para el diagnóstico que las crisis, como mínimo al principio, sean espontáneas, aunque luego puedan ser facilitadas por ciertas situaciones, lo cual facilita el diagnóstico diferencial con las fobias específicas.

Tampoco es infrecuente que en mujeres los trastornos de ansiedad se intensifiquen durante el período premenstrual (Cameron y cols., 1988), en la línea de una cierta estacionalidad en la emergencia de crisis de angustia (Marriot y cols., 1994). No es raro que durante las primeras crisis el paciente acuda a los servicios de urgencia, donde se le realizan múltiples exploraciones (ECG, EEG, Holter, TC, test de tolerancia a la glucosa, etc.) con resultado negativo. El diagnóstico precoz y la orientación terapéutica oportuna son fundamentales para evitar la cristalización del cuadro, cuya tendencia a la recurrencia propicia la escalada rápida hacia el síndrome agorafóbico, a través de las etapas descritas (crisis de angustia → ansiedad anticipatoria → conductas de evitación-agorafobia). Otros pacientes presentan crisis o subcrisis durante años sin

completar toda la secuencia, bajo la posibilidad de mantener permanentemente un estado de ansiedad flotante, por lo que pueden ser diagnosticados erróneamente de ansiedad generalizada. No es raro que, si se hacen crónicos, aparezcan estados de hipocondría y/o desmoralización, así como ingesta excesiva de tranquilizantes o alcohol.

ANSIEDAD GENERALIZADA

Constituye un diagnóstico residual caracterizado por un estado persistente de ansiedad, aunque el curso es fluctuante. La situación nosológica de este trastorno está sometida a crítica, así como sus bases neurobiológicas y terapéuticas (Connor y Davidson, 1998; Maier y cols., 2000). Los síntomas han sido descritos anteriormente, pero de forma sintética pueden reagruparse en las siguientes cuatro categorías básicas:

1. *Tensión motora* (temblor, inquietud, sobresaltos, tensión y algias musculares, fatigabilidad).
2. *Hiperactividad autonómica* (palpitaciones, opresión precordial, disnea, náuseas, polaquiuria, mareo, sudación, algias abdominales, manos frías y húmedas, diarrea, dificultad de tragar, sofocos o escalofríos).
3. *Expectación aprensiva* (inquietud interna, desasosiego, vivencias de amenaza, temores difusos, inseguridad, presentimiento de la nada y de disolución del Yo).
4. *Vigilancia y alerta* (nerviosismo, impaciencia, irritabilidad, falta de atención y concentración, hipervigilancia, insomnio de primera mitad, mala calidad del sueño, pesadillas).

En el DSM-IV-TR para el diagnóstico de ansiedad generalizada se precisan ansiedad y preocupación durante 6 meses, más como mínimo tres de los siguientes seis síntomas: inquietud o impaciencia, fatigabilidad fácil, dificultad de concentración, irritabilidad, tensión muscular y alteraciones del sueño, con afectación clínicamente significativa o deterioro social, laboral u otros. Tal como puede observarse, los síntomas son muy similares a los de las crisis de angustia. Sin embargo, en la ansiedad generalizada no se manifiestan de forma crítica y los de tipo autonómico, especialmente cardiovasculares y respiratorios, son menos frecuentes y severos. Por otra parte, la prevalencia familiar y la asociación con depresión y fobias son más reducidas que en las crisis de angustia. A diferencia de éstas, los pacientes con ansiedad generalizada no presentan crisis por inducción de lactato.

Con frecuencia se trata de personalidades neuróticas en las que la ansiedad es un patrón constante de sus vidas. Con el tiempo, los síntomas se mitigan o, como mínimo, el sujeto aprende a vivir con ellos (*período de estado*). Sin embargo, subyace una ansiedad flotante, constante, que no abandona al enfermo y le condena a una vida limitada existencialmente en todos los planos (laboral, social, sentimental, etc.). Progresivamente, el sujeto establece una *entente cordiale* con su ansio-

tia extrayendo ciertos beneficios secundarios (atención, cuidados, dispensas laborales, etc.), que, por supuesto, carecen del finalismo y preponderancia que tienen en la histeria o en la neurosis de renta.

Si el cuadro se prolonga (el tiempo es variable para cada sujeto), se alcanza la *fase crónica*, tema al que hemos dedicado una atención especial (Montserrat Esteve, Porta y Vallejo, 1978). En ella persiste atenuada toda la sintomatología anterior, pero se sobreañaden otros elementos, como la tristeza, la apatía, la astenia intensa, el desinterés, la pérdida del impulso vital, etc., que expresan la claudicación psicofísica y existencial del sujeto. Como vemos, estos aspectos están más cerca de la depresión que de la propia neurosis de angustia, por lo que la confusión entre los dos síndromes es frecuente, ya que ambos se mueven en la esfera de la hipovitalidad. El diagnóstico diferencial entre estos cuadros y las auténticas depresiones se analizará posteriormente con detalle.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En principio, ya hemos precisado que la angustia puede constituirse en epicentro a partir del cual gira toda la clínica, con exclusión de cualquier otro trastorno psicopatológico importante, o bien presentarse junto a otros trastornos más específicos que puedan estar derivados a su vez de ella (agorafobia) o quizá la provocan (depresiones, enfermedades orgánicas, etc.). Con estos dos últimos casos se impone el diagnóstico diferencial.

Vamos a tratar el tema bajo dos apartados: *a)* diagnóstico diferencial con trastornos orgánicos, y *b)* diagnóstico diferencial con otros trastornos psíquicos.

TRASTORNOS ORGÁNICOS

Si bien un número importante de trastornos orgánicos pueden tener manifestaciones de ansiedad (tabla 25-3) (Twerski, 1988), describiremos tan sólo aquellos que pueden crear problemas de diagnóstico diferencial.

Hipertiroidismo

Es motivo frecuente de confusión, ya que en este trastorno tiroideo aparecen palpitaciones, temblor, astenia y ansiedad, síntomas que, como vemos, también están presentes en los trastornos de angustia. Sin embargo, en este caso, el temblor es fino, las palmas de las manos están calientes y rosadas, se observa pérdida de peso con apetito normal e intolerancia al calor, y la taquicardia no desaparece con el reposo, a diferencia de los trastornos de angustia, en los que el temblor es intenso, las palmas están frías y húmedas, y el ritmo

Tabla 25-3. Clasificaciones actuales de los trastornos de ansiedad

<i>Neurológicos</i>	<i>Cardiorrespiratorios</i>
Epilepsia temporal	Angina de pecho
Enfermedad de Parkinson	Infarto de miocardio
Demencia incipiente	Hipertensión
Esclerosis múltiple	Arritmias
	Prolapso de la válvula mitral
<i>Delirium</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva
Encefalopatías	Patrón betaadrenérgico
Tumores intracraneales	Hiperventilación
Síndromes postraumáticos	Situaciones de hipoxia
Temblor esencial	Asma
Enfermedad de Wilson	Neumotórax
Acatasia	Embolismo pulmonar
	Edema pulmonar
<i>Endocrinológicos/metabólicos</i>	<i>Dieta y drogas</i>
Síndrome carcinoide	Cafeinismo
Síndrome de Cushing	Tabaquismo
Hipertiroidismo	Deficiencias vitamínicas
Hipotiroidismo	Glutamatos
Hiperparatiroidismo	L-dopa
Hipoglucemia	Corticoides
Feocromocitoma	Indometacina
Insulinomas	Aminofilina
Síndrome premenstrual	Cicloserina
Porfiria	Efedrina
Anemia	Anorexígenos
Hipertermia	Marihuana
Hipocalcemia	Alucinógenos
Hiponatremia	Anfetaminas
	Cocaína
<i>Otros</i>	Abstinencia
Úlcera péptica	Alcohol
Colon irritable	Hipnóticos
Disfunciones vestibulares	Ansiolíticos
Anafilaxia	Tricíclicos
Lupus eritematoso	Opiáceos
	Nicotina

cardíaco decrece durante el sueño. Las pruebas de funcionamiento tiroideo y la TSH son definitivas para aclarar el diagnóstico. Sin embargo, las crisis pueden seguir un curso independiente y continuar, aunque desaparezca el problema tiroideo.

Taquicardia paroxística supraventricular

Aunque el ritmo cardíaco del neurótico angustiado está sensiblemente acelerado, no alcanza 140-220 lat/min propios de la taquicardia paroxística, a pesar de que durante ésta el paciente pueda presentar ansiedad. El inicio y final súbito de la crisis, así como la ausencia de desencadenantes ambientales, la escasa sensación de angustia, el aleteo cardíaco, la repleción del cuello y disnea, el dolor isquémico subesternal ocasional, el estado vertiginoso con desvanecimiento o síncope, la poliuria y la caída de tensión arterial orientan ha-

cia un diagnóstico de base orgánica. El ECG y la monitorización durante 24 horas son básicos para establecer el diagnóstico.

Feocromocitoma

A consecuencia de la excesiva secreción de catecolaminas, en este tumor de la médula adrenal puede aparecer sintomatología similar a los ataques de angustia, como crisis de sudor, temblor, cefaleas, rubor, nerviosismo, frialdad y palpitaciones. Sin embargo, en el feocromocitoma se pueden presentar algias abdominales o torácicas, asociadas con elevaciones de la tensión arterial, que coinciden con un aumento considerable de catecolaminas y sus metabolitos. Además, en este caso el paciente nota «como si estuviera ansioso», pero falta el acompañamiento psicológico característico de las vivencias de pánico y temor típicos de las crisis de angustia auténticas. Historia familiar de feocromocitoma o antecedentes de neurofibromatosis, neoplasia endocrina múltiple o colelitiasis, o crisis de angustia con marcada cefalea y sudación sin síntomas cognitivos ni fóbicos, o manchas «café con leche» o masas abdominales en la exploración, aconsejan la determinación de catecolaminas séricas y en orina en pacientes con ansiedad paroxística (Raj y Sheehan, 1987).

Crisis hipoglucémicas

Descensos de 40 mg/dl de la glucemia pueden provocar ligera obnubilación de conciencia, sensación de mareo, nerviosismo, etc. La determinación de la glucemia es definitiva para aclarar el diagnóstico, sobre todo en pacientes que presentan crisis posprandiales tardías (síndrome de hipoglucemia reactiva funcional, por retraso en la liberación de insulina en pacientes diabéticos), sensación de hambre predominante durante las crisis o antecedentes de cirugía gástrica u otro trastorno endocrino (Raj y Sheehan, 1987).

Crisis comiciales parciales complejas

Son episodios de inicio y resolución muy recortados, que suelen durar pocos segundos y se presentan de manera organizada y constante en cuanto a los síntomas. Predominan las conductas motoras o psíquicas automáticas (miedo, ansiedad, agresividad, vivencias de extrañeza, despersonalización), que pueden aparecer en el marco de un estado alterado de conciencia y trastornos sensoceptivos (Sims y Snaith, 1988).

Prolapso de la válvula mitral (PVM)

El PVM ocasiona trastornos ansiosos similares al pánico (palpitaciones, taquicardia, mareo, vértigo, síncope, disnea, dolor torácico, astenia). El diagnóstico se realiza por ecocardiografía bidimensional, pero debe plantearse sólo en casos con (Díez, 1990): historia de isquemias transitorias o infartos agudos de miocardio previos a los 45 años; presencia de *pec-*

tus excavatum, paladar hundido o aracnodactilia; ECG en reposo con aplanamiento o inversión de la onda T, y presencia de un clic mesosistólico apical o un murmullo sistólico tardío en la auscultación. Por otra parte, se ha intentado establecer una asociación del PVM con las crisis de angustia, con resultados todavía muy contradictorios.

Patologías respiratorias

La disnea y la hiperventilación compensatoria se producen en una amplia gama de alteraciones viscerales y metabólicas, a la vez que constituyen un síntoma frecuente en las crisis de angustia. Concretamente, el llamado *síndrome de hiperventilación*, producido por fracaso del SNC en el control del ritmo respiratorio o por sobrecarga respiratoria exógena, se parece a la crisis de angustia (Díez, 1990). El cuadro rara vez comienza súbitamente sin historia médica previa y la disnea es sofocante, pero no entrecortada, como en el ansioso. La ansiedad es inicial, pero da paso a confusión y síncope posterior. Son frecuentes la rigidez de nuca y la tetania. También el *tromboembolismo pulmonar* se asocia a ansiedad aguda, hiperventilación y disnea.

Síndrome vertiginoso

La mayoría de pacientes con vértigo manifiestan cierto grado de ansiedad y no es raro que padezcan tensiones anticipatorias y conductas de prevención, como los ansioso-fóbicos, hasta el punto que se ha detectado en consultas de ORL o neurología trastornos de pánico en un 30% de pacientes con vértigo o mareos (Díez y Sánchez-Planell, 2000). Recientemente Jacob y cols. (1996) han señalado que una disfunción vestibular subclínica podría contribuir a la fenomenología del trastorno de pánico y particularmente en el desarrollo de agorafobia en pacientes con crisis de angustia. De cualquier forma, en el auténtico vértigo las quejas son específicamente de rodamientos del entorno, mientras que en el seudovértigo ansioso prevalece la inestabilidad subjetiva. El problema de diagnóstico diferencial radica sobre todo en los sujetos con síndrome seudoveriginoso crónico, generalmente mujeres, sin clara patología vestibular, vascular o neurológica, que frecuentemente reciben el diagnóstico de crisis de angustia, pero sin claros antecedentes de tales crisis. Es un grupo heterogéneo, que tal vez represente el estadio final de agorafobias, histéricas, caracteropatías y trastornos orgánicos (Gastó, 2000).

TRASTORNOS PSÍQUICOS

Estados depresivos

Posiblemente, el motivo más frecuente de error diagnóstico es la confusión entre los trastornos de angustia y los estados depresivos. El origen de este problema se debe, sin duda, a la aparición de síntomas de ansiedad en los cuadros depresi-

vos y con más frecuencia a la emergencia de síntomas de la serie depresiva en los cuadros de angustia. Esto hace que la clínica de estos síndromes se encuentre a menudo solapada, aunque también se observen cuadros típicos cuyo diagnóstico no ofrece dudas (v. revisión Vallejo y cols., 1987). Aunque el diagnóstico diferencial es tratado en el capítulo 32, resumimos brevemente las conclusiones de Roth y cols. (1972) que son ilustrativas al respecto. Se destacan como síntomas frecuentes y representativos de los trastornos depresivos: tristeza grave y persistente, pérdida de interés, variaciones diurnas del humor, despertar precoz, tendencias suicidas, inhibición e ideas deliroides. El síndrome de angustia está caracterizado por: tensión grave y persistente, crisis de angustia, agorafobia marcada, despersonalización, desrealización y crisis de mareos. Si se consideraban otros datos, los angustiados tenían respecto de los depresivos una mayor incidencia de trastornos neuróticos en la familia, así como rasgos neuróticos en la infancia, comunicación pobre con los padres, peor integración escolar, deficiente relación social, rasgos de personalidad neurótica, inmadurez, dependencia, estrés físico o psíquico frecuentes previos al inicio del cuadro y un comienzo más precoz y brusco de éste. Completan el diagnóstico la relación con situaciones de temor e incertidumbre, el curso continuo y peor pronóstico de la angustia frente a la relación con situaciones de pérdida, el curso fásico y en general el mejor pronóstico de los estados depresivos.

En algunos casos, sin embargo, puede ser necesario recurrir al diagnóstico *ab jvantibus*, mediante los psicofármacos, para dilucidar la cuestión. Finalmente, hay que considerar la opinión de Wittchen y cols. (2000) sobre la posibilidad de que la mayor parte de trastornos de ansiedad son trastornos que aumentan sustancialmente el riesgo de depresión secundaria.

Fobias

En general no se plantean problemas de diagnóstico diferencial entre los trastornos de ansiedad y las fobias. Sin embargo, en las fobias sociales y las fobias específicas puede aparecer un intenso estado de ansiedad frente al estímulo fóbico, y algunas crisis de angustia, si bien al principio son espontáneas, pueden ser facilitadas por determinadas situaciones (conducción, aglomeraciones, metros, etc.). No obstante, la diferenciación no es difícil, ya que en las fobias la ansiedad, que rara vez alcanza la explosión crítica de las crisis de angustia, se presenta frente a estímulos bien delimitados, de forma progresiva en la medida en que se aproxima el estímulo y cede con las conductas de evitación. Por el contrario, las crisis de angustia se presentan de forma espontánea y determinadas circunstancias tan sólo predisponen, pero no invariablemente, a padecer la crisis (Klein y Klein, 1989).

Determinadas fobias, como la tanatofobia, la sidafobia y la cancerofobia, son frecuentes entre los pacientes angustiados, pero en estos casos el fenómeno fóbico aparece en el marco de un cuadro de angustia rico en otros síntomas psíquicos y so-

máticos. Aunque tampoco podemos indicar una línea divisoria precisa, estos fenómenos suelen aparecer en sujetos sensibles y aprensivos, a veces yatrogenizados por una incorrecta conducta terapéutica.

Histeria de conversión

Reiteradamente hemos señalado la aparición de síntomas físicos en las neurosis de angustia. En ciertos casos existe una clara predominancia de ellos respecto a los síntomas psíquicos que permanecen en segundo plano. Los niveles discretos de inteligencia y el bajo nivel sociocultural parecen correlacionarse con este predominio de las somatizaciones. En estos pacientes puede plantearse un diagnóstico diferencial conflictivo con los trastornos somáticos propios de la histeria de conversión. La personalidad premórbida, los antecedentes de sintomatología abigarrada y compleja, el beneficio secundario, la respuesta anárquica inconsistente o paradójica al tratamiento y la variabilidad de los síntomas por sugestión orientan hacia la patología histérica.

CURSO Y PRONÓSTICO

Normalmente existe una tendencia hacia la cronicidad en los trastornos de angustia, especialmente cuando no son reactivos a circunstancias desencadenantes específicas. Sin embargo, dentro de este curso prolongado el cuadro experimenta fluctuaciones, durante las cuales períodos de atemperamiento clínico se entremezclan con otros en los que la sintomatología se reagudiza.

Los ocho estudios realizados hasta 1980, previos a la aparición del DSM-III, publicados con el antiguo criterio de neurosis de angustia, sin individualizar la ansiedad generalizada de las crisis de angustia, coinciden en señalar que en una evolución natural un 50-60% de pacientes no mejoran o experimentan sólo una discreta mejoría (Ayuso, 1997) y sólo un 15-20% tienen remisiones espontáneas (Sheehan, 1982). Los estudios publicados a partir de 1980 (con seguimientos de uno a 7 años), realizados en condiciones diagnósticas y terapéuticas más estrictas, confirman, sin embargo, los hallazgos de los estudios anteriores, de forma que las mejorías notables no sobrepasan el 40-45% (Ayuso, 1997) y la recuperación completa se observa sólo en el 12-25% (Angst y Vollrath, 1991). Son claros y concluyentes los resultados del Cross-National Collaborative Panic Study (Keller y Baker, 1992): recuperación completa (30%), episodios recurrentes menos graves (50%) y no recuperación (20%). En el reciente estudio de O'Rourke y cols. (1996) se constata que una completa recuperación puede ocurrir incluso después de varios años de enfermedad, si los pacientes son tratados adecuadamente con antidepresivos y terapia de orientación conductual. El pánico se asocia con agorafobia en un 70% de pa-

cientes y las complicaciones más frecuentes son trastornos depresivos y abuso de tóxicos, especialmente alcohol.

En la mayoría de trabajos de seguimiento en pacientes con pánico se encuentra una mortalidad (enfermedades cardiovasculares) (Allgulander, 1994) y tasa de suicidios elevadas. El riesgo de suicidio concretamente es elevado en relación a la población general, pero se asocia a presencia de depresión, abuso de sustancias y trastorno de personalidad (Noyes, 1991; Appleby, 1994; Henriksson y cols., 1996).

El curso y el pronóstico varían en función de la personalidad previa, los acontecimientos estresantes, la conflictiva actual, el género, los síntomas subumbrales, la comorbilidad y las estrategias terapéuticas (Keller, 2002). En concreto, se han señalado como índices de mal pronóstico en el pánico/agorafobia: severidad de los síntomas basales, persistencia de los síntomas corporales, síntomas al suspender el tratamiento, importante evitación fóbica, depresión comórbida, trastorno de personalidad subyacente, inhibición conductual o ansiedades infantiles (Liebowitz, 1997).

TRATAMIENTO

La terapéutica de la ansiedad generalizada debe ser polidimensional. La psicoterapia en cualquiera de sus modalidades es imprescindible, en tanto que la psicofarmacología tiene una indicación frecuente como tratamiento complementario, pero en ciertos casos puede omitirse. Las diferentes técnicas de relajación pueden ser, asimismo, útiles en algunos pacientes con predominio de la hipertonía muscular.

En personas jóvenes, con un adecuado nivel intelectual e intensa conflictividad intrapsíquica, puede estar indicada una terapéutica de orientación analítica, mientras que en sujetos de edad avanzada, de escaso nivel intelectual o con personalidad relativamente compensada, puede ser innecesario o impropio este tipo de tratamiento, y pueden beneficiarse de un plan terapéutico más práctico que incluya la incidencia farmacológica, una psicoterapia esclarecedora y de apoyo, y técnicas de relajación (Falsetti y Davis, 2001).

En general la terapia cognitiva parece ofrecer mejores resultados que la conductual y la psicoterapia, si bien los resultados son todavía contradictorios y se requiere una investigación más rigurosa (Vallejo, 1996). La terapia cognitivo-conductual parece, sin embargo, consolidada (Deacon y Abramowitz, 2004).

Desde un punto de vista psicofarmacológico, el tratamiento se basa en sedantes o tranquilizantes diversos (benzodiazepinas, sulpiride, buspirona, etc.) si bien en los últimos años se valoran los antidepresivos (ISRS, venlafaxina) (Sussman y Stein, 2004), hasta el punto de considerarlos (paroxetina, venlafaxina) fármacos de primera intención (Bobes y cols., 2002; Gorman, 2002). Se han empleado también los bloqueadores betaadrenérgicos como reduc-

tores de la ansiedad somatizada (especialmente de la taquicardia, la hipertensión y los temblores), aunque se aconseja utilizarlos conjuntamente con las benzodiazepinas. En cualquier caso se recomienda prolongar el tratamiento durante unos meses, ya que en caso contrario las recaídas son muy frecuentes (del 81% según Rickels y cols., 1980). En esta línea Rickels y Rynn (2002) se inclinan por administrar benzodiazepinas en cuadros de corta duración y antidepresivos (venlafaxina e ISRS, sobre todo paroxetina) en cuadros crónicos. Es interesante la observación de Salzman y cols. (2001) sobre el cambio de hábitos de prescripción, que se ha desplazado desde las puras benzodiazepinas (1989) a la combinación de benzodiazepinas y antidepresivos (1996).

En otro orden de cosas se sitúa el tratamiento de la crisis de angustia. Desde los trabajos de Klein y cols. realizados en la década de los sesenta (Klein y Fink, 1962), con imipramina y los posteriores con clomipramina, ha quedado probada la ineficacia de otros abordajes (psicoterapia, antipsicóticos o benzodiazepinas) que no sean los antidepresivos (Jefferson, 1997). Al igual que Sheehan y dentro de la tradición inglesa, nos inclinamos en estos casos por la utilización de IMAO (fenelcina, a dosis de 45-75 mg), ya que la mejoría es más definitiva que con otro tipo de antidepresivos (Sheehan y cols., 1980). El alprazolam (de 3 a 6 mg), entre las benzodiazepinas, ha demostrado, asimismo, una actividad terapéutica aunque, en nuestra opinión, no tan resolutiva como los IMAO, pero puede utilizarse como tratamiento inicial durante 4-6 semanas y valorar posteriormente la prescripción de antidepresivos.

Durante los últimos años adquieren solvencia los nuevos antidepresivos y los ISRS (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina o sertralina) (Sheehan y Harnett-Sheehan, 1996; Vallejo, 2000; Stein, 2004), que según el metaanálisis de Boyer (1995) tienen una magnitud del efecto significativamente superior a alprazolam e imipramina.

En los trastornos de pánico, las terapias conductuales y cognitivas han sido mucho mejor estudiadas que en la ansiedad generalizada. Aunque los resultados no son siempre concordantes, se acepta que responden un 60-75% de los que completan el tratamiento, si bien sólo un 30-40% quedan totalmente asintomáticos y un 25% lo rechazan o no lo finalizan (Vallejo, 1996). La terapia cognitiva es la más acreditada, aunque habrá que valorarla en relación con presencia o no de agorafobia, la intensidad y duración del cuadro u otras variables (personalidad, depresión subyacente, etc.). Estas terapias tienen una indicación precisa en casos con agorafobia secundaria a crisis de angustia, cuya respuesta a los fármacos haya yugulado las crisis, pero no han resuelto conductas de evitación excesivamente cristalizadas. En estos casos, procedimientos adicionales de exposición *in vivo* muestran una eficacia considerable (Bakker y cols., 1998), incluso tras abordajes de corta duración (12-15 sesiones) (Clark y cols., 1999).

Por otra parte, la elevada tasa de respuesta a placebo (ansiedad generalizada: 18-67%; trastorno de pánico: 20-134%,

media: 56%) (Piercy y cols., 1996) ilustra sobre la importante carga de influencia psicosocial que interviene en la etiopatogenia de este trastorno.

De cualquier forma, es aconsejable realizar tratamientos muy prolongados (12-24 meses) ya que, de lo contrario, las recaídas son frecuentes (Mavissakalian y Prien, 1996; Milrod y Busch, 1996; Liebowitz, 1997). En los casos más resistentes y graves se ha llegado a proponer la termocapsulotomía con buenos resultados pero con riesgo de reacciones adversas (Rück y cols., 2003).

Bibliografía

- Allgulander, Ch.: Suicide and mortality patterns in anxiety neurosis and depressive neurosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 51, 708-712, 1994.
- Andrews, G.: Classification in the anxiety disorders. *Curr. Opin. Psychiatry*, 12, 149-150, 1999.
- Angst, J., y Vollrath, A.: The natural history of anxiety disorders. *Acta Psychiatr. Scand.*, 84, 446-452, 1991.
- APA. Guía práctica para el tratamiento de los pacientes con trastorno de angustia. Masson, Barcelona, 2000.
- Appleby, L.: Panic and suicide behaviour. *Br. J. Psychiatry*, 164, 719-721, 1994.
- Ayuso, J. L., y cols.: Relación de la ansiedad de separación infantil con el trastorno por ataques de angustia y agorafobia. *Actas Luso. Esp. Neurol. Psiquiatr.*, 16, 51, 31-38, 1988.
- Ayuso, J. L.: Ansiedad por separación. *Up Date, Psiquiatría*. Masson, Barcelona, 1997.
- Bakker, A.; Van Balkom, A.; Spinhoven, P., y cols.: Follow-up on the treatment of panic disorder with or without agorafobia: a quantitative review. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 186 (7), 414-419, 1998.
- Barlow, D.: Current models of panic disorder and a view from emotion theory. En Frances, A., y Hales, R. (dirs.): *Review of Psychiatry*, vol. 7. APP, Washington, 1988.
- Barlow, D.: *Anxiety and its disorders*. The Guilford Press, Nueva York, 2004.
- Berrios, G.: Anxiety disorders: a conceptual history. *J. Affect. Disord.*, 56, 83-94, 1999.
- Bobes, J.; Bousoño, M.; Portilla, M.P.; Saiz, P.: *Trastorno de Ansiedad Generalizada*. Ars Medica, Barcelona, 2002.
- Boyer, W.: Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: A metaanalysis. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 10, 45-49, 1995.
- Buígues, J., y Vallejo, J.: Therapeutic response to phenelzine in patients with panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J. Clin. Psychiatry*, 48, 55-59, 1987.
- Bulbena, A., y Martín Santos, R.: Laxitud articular y trastorno de angustia. *Monogr. Psiquiatría*, 1, 20-25, 1994.
- Cameron, O.; Kutesch, D.; McPhee, K., y Curtis, G.: Menstrual fluctuation in the symptoms of panic anxiety. *J. Affect. Dis.*, 15, 169-174, 1988.
- Carey, G., y Gottesman, I.: Twin and family studies of anxiety, phobic and obsesional disorders. En Klein, D., y cols. (dirs.): *Anxiety: New Research and Challenging Concepts*. Raven Press, Nueva York, 1981.
- Clark, D.; Salkovskis, P.; Hackmann, A., y cols.: Brief cognitive therapy for panic disorder: a randomized controlled trial. *J. Cons. Clin. Psychol.*, 67 (4), 583-589, 1999.
- Connor, K., y Davidson, J.: Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol. Psychiatry*, 44, 1286-1294, 1998.
- Coplan, J., y Lydiard, B.: Brain circuits in panic disorder. *Biol. Psychiatry*, 44, 1264-1276, 1998.
- Davis, M.: Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? *Biol. Psychiatry*, 44, 1239-1247, 1998.
- Deacon B.; Abromowitz, J.: Cognitive and behavioral treatments for anxiety disorders: a review of meta-analytic findings. *J. Clin. Psychology* 60 (4): 429-441, 2004.
- Díez, C.: Trastornos médicos y ansiedad. En Vallejo, J., y Gastó, C. (dir.): *Trastornos afectivos: Ansiedad y depresión*. Salvat Editores, Barcelona, 1990.
- Díez, C.; Corominas, A., y Vallejo, J.: Fenomenología de las crisis de angustia. XIV Reunión Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, Santander, 1990.
- Díez, C., y Sánchez-Planell, L.: Etiopatogenia de la ansiedad. En Vallejo, J., y Gastó, C. (dirs.): *Trastornos afectivos: Ansiedad y depresión*, 2.ª ed. Masson, Barcelona, 2000.
- Falsetti, S.; Davis, J.: The nonpharmacologic treatment of generalized anxiety disorder. *Psychiatric Clinics Nort America* 24(1): 99-117, 2001.
- Fava, G.; Grandi, S.; Rafanelli, C., y Canestrari, R.: Prodromal symptoms in panic disorder with agoraphobia: A replication study. *J. Affect. Dis.*, 85, 85-88, 1992.
- Gastó, C.: Ansiedad secundaria. En Vallejo, J., y Gastó, C. (dirs.): *Trastornos afectivos: Ansiedad y depresión*, 2.ª ed. Masson, Barcelona, 2000.
- Gorman, J.: Panic disorders. En Klein, D. (dirs.): *Anxiety*. Karger, Basilea, 1987.
- Gorman, J.: Treatment of generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 63(Suppl 8): 17-23, 2003.
- Gorman, J., y cols.: A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am. J. Psychiatry*, 146, 148-161, 1989.
- Gorman, J.; Kent, J.; Sullivan, G.; Coplan, J.: Revisión de la hipótesis neuroanatómica del trastorno de angustia. *Am. J. Psychiatry* (Ed Esp) 157:493-505, 2000.
- Grove, G.; Coplan, J., y Hollander, E.: The neuroanatomy of 5-HT dysregulation and panic disorder. *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.*, 9, 198-207, 1997.
- Gray, J.: *The neuropsychology of anxiety*. Clarendon Press, Oxford, 1982.
- Henriksson, M.; Isometsa, E.; Kuoppasalmi, K., y cols.: Panic disorder in completed suicide. *J. Clin. Psychiatry*, 57, 7, 275-281, 1996.
- Hoehn-Saric, R., y McLeod, D.: Generalized anxiety disorder. En Curtis, G., y cols. (dirs.): *Anxiety Disorders*. W. B. Saunders, Filadelfia, 1985.
- Hoehn-Saric, R., y McLeod, D.: Panic and generalized anxiety disorders. En Last, C., y Hersen, M. (dirs.): *Handbook of Anxiety Disorders*. Pergamon Press, Nueva York, 1988.
- Jacob, R.; Furman, J.; Durrant, J., y Turner, S.: Panic agoraphobia, and vestibular dysfunction. *Am. J. Psychiatry*, 153, 503-512, 1996.
- Jefferson, J.: Antidepressants in panic disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 58 (Suppl 2), 24-29, 1997.
- Keller, M.; Baker, L.: The clinical course of panic disorder and depression. *J. Clin. Psychiatry* 53; 5-8, 1992.
- Keller M.: The long-term clinical course of generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 63 (Suppl 8): 11-16, 2002.
- Klein, D., y Fink, M.: Psychiatric reaction patterns to imipramine. *Am. J. Psychiatry*, 119, 432-438, 1962.

- Klein, D., y cols.: Antidepressants, Anxiety, Panic and Phobia. En Lipton, M., y cols. (dirs.): *Psychopharmacology*. Raven Press, Nueva York, 1978.
- Klein, D., y Robbin, J.: *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. Raven Press, Nueva York, 1981.
- Klein, D.: *Anxiety*, Karger, Basilea, 1987.
- Klein, D.: Anxiety reconceptualized. En Klein, D. (dir.): *Anxiety*. Karger, Basilea, 1987.
- Klein, D., y Klein, H.: The definition and psycho-pharmacology of spontaneous panic and phobia. En Tyrer, P. (dir.): *Psychopharmacology of Anxiety*. Oxford University Press, Oxford, 1989.
- Klein, D.: False suffocation alarms, spontaneous panics and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50, 306-317, 1993.
- Klerman, G.; Hirschfeld, R.; Weissman, M., y cols.: *Panic Anxiety and its Treatments*. American Psychiatric Press, Washington, 1993.
- Lader, M., y Marks, I.: *Clinical Anxiety*. William Heinemann, Londres, 1971.
- Lader, M.: The nature of anxiety. *Br. J. Psychiatry*, 121, 481-491, 1972.
- Liebowitz, M.: Panic disorder as a chronic illness. *J. Clin. Psychiatry*, 58 (Suppl 13), 5-8, 1997.
- Maier, W.; Gansicke, M.; Freyberger, H., y cols.: Generalized anxiety disorder (ICD-10) in primary care from a cross-cultural perspective: a valid diagnostic entity? *Acta Psychiatr. Scand.*, 101, 29-36, 2000.
- Marriott, P.; Greenwood, K., y Armstrong, S.: Seasonality in panic disorder. *J. Affect. Dis.*, 31, 75-80, 1994.
- Martín Santos, R., y Bulbena, A.: Bases biológicas del trastorno por angustia. *Monogr. Psiquiatría*, 1, 8-19, 1994.
- Mavissakalian, M., y Prien, R.: *Long-term treatments of anxiety disorders*. American Psychiatric Press, Washington, 1996.
- Mericangas, K.; Avenevoli, S.; Dierker, L., y Grillon, Ch.: Vulnerability factors among children at risk for anxiety disorders. *Biol. Psychiatry*, 46, 1523-1535, 1999.
- Milrod, D., y Busch, F.: Long-term outcome of panic disorder treatment. A review of the literature. *J. Ner. Ment. Dis.*, 184, 723-730, 1996.
- Monroe, S., y Wade, S.: Life events. En Last, C., y Hersen, M. (dirs.): *Handbook of Anxiety Disorders*. Pergamon Press, Nueva York, 1988.
- Montserrat Esteve, S.; Porta, A., y Vallejo, J.: La neurosis de angustia cronicada. *Rev. Dep. Psiqu. Fac. Med. Barcelona*, 5, 1, 5-16, 1978.
- Noyes, R.: Suicide and panic disorder: a review. *J. Affect. Dis.*, 22, 1-11, 1991.
- Nutt, D., y Lawson, C.: Panic attacks. A neurochemical overview of models and mechanisms. *Br. J. Psychiatry*, 160-165, 178, 1992.
- Okasha, A.; Bishry, Z.; Khalic, A., y cols.: Panic disorder. An overlapping or independent entity? *Br. J. Psychiatry*, 164, 818-825, 1994.
- O'Rourke, D.; Fahy, J.; Brodhy, J., y Prescott, P.: The Galway study of panic III. Outcome at 5 to 6 years. *Br. J. Psychiatry*, 168, 462-469, 1996.
- Piercy, M.; Sramek, J.; Kurtz, N.; Cutler, N.: Placebo response in anxiety disorders. *Ann. Pharmacotherapy* 30: 1013-1019, 1996.
- Raj, A., y Sheehan, D.: Medical evaluation of panic attacks. *J. Clin. Psychiatry*, 48, 309-313, 1987.
- Rickels, K., y cols.: Relapse after short-term drug therapy in neurotic outpatients. *Int. Pharmacopsychiatry*, 15, 186-192, 1980.
- Rickels, K.; Rynn, M.: Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 63 (Suppl 14):9-16, 2002.
- Roth, M.; Gurney, C.; Garside, R., y Kerr, T.: Studies in the classification of affective disorders: The relationship between anxiety states and depressive illness. *Br. J. Psychiatry*, 127, 147-161, 1972.
- Roth, M.: The phobic anxiety-despersonalization syndrome. *Proc. R. Soc. Med.*, 52, 8, 587-595, 1959.
- Roth, M.: The panic-agoraphobic syndrome: A paradigm of the anxiety group of disorders and its implications for psychiatric practice and theory. *Am. J. Psychiatry*, 153, 7, 111-124, 1996.
- Rück, Ch.; Andreewitch, S.; Flyckt, K., y cols.: Capsulotomía para los trastornos de ansiedad resistentes al tratamiento: un seguimiento de larga evolución de 26 pacientes. *Am. J. Psychiatry (Ed. Esp.)* 160, 513-521, 2003.
- Saiz, J.; Braquemais, D.: Ansiedad generalizada: ¿psicogenia o neurobiología? *Update Psiquiatría 2003*, Masson, Barcelona, 2003.
- Salzman, C.; Goldenberg, I.; Bruce, S.; Keller, M. Pharmacologic treatment of anxiety disorders in 1989 versus 1996: Results from the Harvard/Brown Anxiety Disorders Research Program. *J. Clin. Psychiatry* 62: 149-152, 2001.
- Shear, M., y Fyer, M.: Biological and psychopathologic findings in panic disorder. En Frances, A., y Hales, R. (dirs.): *Review of Psychiatry*, vol. 7. APP, Washington, 1988.
- Shear, M.: Factors in the etiology and pathogenesis of panic disorder: Revisiting the attachment-separation paradigm. *Am. J. Psychiatry*, 153, 7, 125-136, 1996.
- Sheehan, D.: Current perspectives in the treatment of panic and phobic disorders. *Drug Therapy*, 179-190, sept., 1982.
- Sheehan, D., y cols.: Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical and hypochondriacal symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry*, 37, 51-59, 1980.
- Sheehan, D., y Harnett-Sheehan, K.: The role of SSRIs in panic disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 57 (Suppl. 10), 51-58, 1996.
- Silove, D.; Manicava Sagar, V.; Curtis, J., y Blaszczyński, A.: Is early separation anxiety a risk factor for adult panic disorder? A critical review. *Compr. Psychiatry*, 37, 3, 167-179, 1996.
- Sims, A., y Snaith, P.: *Anxiety in clinical practice*. J. Wiley, Chichester, 1988.
- Slater, E., y Shields, J.: General aspects of anxiety. En *Studies of anxiety (Spec. Publ. 3)*. *Br. J. Psychiatry*, 139, 62-71, 1969.
- Spielberger, Ch.: *Anxiety*, 2 vols. Academic Press, Nueva York, 1972.
- Stein, D.: *Clinical Manual of Anxiety Disorders*. American Psychiatric Publ., Washington, 2004.
- Stein, D.; Hollander, E.: *Tratado de los trastornos de ansiedad*. Ars Medica, Barcelona, 2004.
- Sussman, N.; Stein, D.: *Farmacoterapia del trastorno de ansiedad generalizada*. *Tratado de los trastornos de ansiedad*. Stein, D.; Hollander, E. Ars Medica, Barcelona, 2004.
- Tennant, Ch., y cols.: The relation of childhood separation experiences to adult depressive and anxiety neurosis. *Br. J. Psychiatry*, 141, 475-482, 1982.
- Torgensen, S.: Genetic. En Last, C., y Hersen, M. (dirs.): *Handbook of Anxiety Disorders*. Pergamon Press, Nueva York, 1988.
- Twerski, A.: Medical illness and anxiety. En Last, C., y Hersen, M. (dirs.): *Handbook of Anxiety Disorders*. Pergamon Press, Nueva York, 1988.
- Vallejo, J.: La relación ansiedad-depresión desde la perspectiva terapéutica. *Psiqu. Biol.*, 3, 4, 128-141, 1996.

- Vallejo, J.: Tratamientos biológicos. En Vallejo, J., y Gastó, C. (dirs.): Trastornos afectivos: Ansiedad y depresión, 2.ª ed. Masson, Barcelona, 2000.
- Vallejo, J., y cols.: Ansiedad-depresión, un problema teórico y clínico polémico. *An. Psiquiatría*, 3, 3, 109-121, 1987.
- Van den Heuvel, O.; Van de Wetering, J.; Veltman, D., y Pauls, D.: Genetic studies of panic disorder: A review. *J. Clin. Psychiatry*, 61, 756-766, 2000.
- Watson, D.: Dimensions underlying the anxiety disorders: A hierarchical perspective. *Curr. Opin. Psychiatry*, 12, 181-186, 1999.
- Weissman, M.: Panic and generalized anxiety: are they separate disorders? *J. Psychiatr. Res.*, 24, 2, 157-162, 1990.
- Weissman, M., y Merikangas, K.: The epidemiology of anxiety and panic disorders: An Update. *J. Clin. Psychiatry*, 47 (Suppl.), 11-17, 1986.
- Wells, A.: A cognitive model of generalized anxiety disorder. *Behav. Modif.* 23 (4), 526-555, 1999.
- Wiedemann, G.; Pauli, P.; Denger, W., y cols.: Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotions in patients with panic disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56, 78-84, 1999.
- Wittchen, H.; Kessler, R.; Zhao, S., y Abelson, J.: Reliability and clinical validity of UM-CIDI DSM-III-R generalized anxiety disorder. *J. Psychiatry, Res.*, 29, 2, 95-110, 1995.
- Wittchen, H.; Kessler, R.; Pfister H.; Lieb, M: Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Act. Psychiatr. Scand.* 102 (Suppl 406): 14-23, 2000.