

BASES BIOLÓGICAS DE LOS ATAQUES DE PÁNICO

Marien Gadea¹, Raúl Espert
Universidad de Valencia
José Francisco Navarro
Universidad de Málaga

Resumen

El trastorno por pánico es una patología psiquiátrica cuya etiología y mecanismos neurobiológicos subyacentes no están clarificados. En este trabajo se revisan los datos disponibles que apoyan claramente la existencia de una patología orgánica para este trastorno, incluyendo la especificidad de ciertas terapias farmacológicas, la posible base genética, los datos neuroanatómicos y de neuroimagen y los modelos de inducción de pánico mediante agentes químicos. Anormalidades en el Locus Coeruleus (LC) y en la transmisión noradrenérgica son firmes candidatos para explicar los ataques de pánico, aunque otras disfunciones (en amígdala, hipocampo, GABA, CCK, 5-HT) también pueden desempeñar un papel importante. Se concluye que es necesario el desarrollo de modelos -redes neuronales funcionales- que puedan integrar de manera coherente los datos obtenidos hasta el momento y se presenta un modelo de desarrollo reciente (Charney) que cumple estas características y que puede servir como hipótesis de trabajo para futuras investigaciones. PALABRAS CLAVE: *Ataques de pánico, neurobiología, noradrenalina.*

Abstract

Panic disorder is a psychiatric illness in which etiology and underlying neurobiological mechanisms remain unclear. In this article, available data which support the existence of an organic pathology responsible for this disorder are reviewed, including the specificity of certain pharmacological therapies, the possible genetic basis, neuroanatomy and neuroimage data and chemical models of panic induction. Abnormalities in Locus Coeruleus (LC) and noradrenergic neurotransmission are consistent candidates to explain panic attacks, although another dysfunctions (in amygdala, hippocampus, GABA, CCK, 5-HT) can also play an important role. We conclude that is necessary the development of models -functional neural netscapables of integrating the data obtained until this moment in a coherent manner. In addition, a recent model (Charney), which fulfill the features mentioned above and can serve as hypothesis for future research, is presented. KEY WORDS: *Panic attacks, neurobiology, noradrenaline.*

¹ *Correspondencia:* Marién Gadea Doménech, Area de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universidad de Valencia, Avda. Blasco Ibañez, 21, 46010 Valencia (España).

Introducción

Según el DSM-IV (APA, 1994) un ataque de pánico se caracteriza por la ocurrencia de un periodo discreto de intenso miedo o malestar en el que aparecen al menos cuatro de los siguientes síntomas, alcanzando el máximo de intensidad en los diez minutos siguientes: palpitaciones o taquicardia, sudoración, temblor, disnea, sensación de atragantarse, dolor pectoral, náuseas, mareos, despersonalización o desrealización, parestesias, escalofríos, miedo a volverse loco o a morir. Asimismo, el DSM-IV subraya que es importante considerar el contexto en el que la crisis se produce, diferenciando entre ataques de pánico inesperados (ocurren espontáneamente); determinados situacionalmente (se dan siempre en función de un estímulo desencadenante) o predispuestos situacionalmente (asociados al estímulo desencadenante pero no ocurriendo invariablemente antes de la exposición). Por otra parte, el trastorno por pánico constituye un claro ejemplo de debate en la comunidad científica acerca de su validez como síndrome. El DSM-IV establece de forma separada los criterios para el ataque de pánico (expuestos anteriormente), que no es considerado como un trastorno específico codificable, de los criterios para el diagnóstico de trastorno por pánico con o sin agorafobia. Dado que los ataques de pánico determinados y predispuestos socialmente son frecuentes en las fobias específicas y en la fobia social, se considera que para establecer el diagnóstico de trastorno por pánico al menos algunos ataques deben ser inesperados. Botella y Ballester (1993, 1995) concluyen que, si bien el DSM-IV ha realizado avances en la diferenciación entre el pánico y una ansiedad intensa, los límites entre estos dos aspectos siguen sin estar claros. La pregunta que centra el debate es esta: ¿Es el trastorno por pánico cualitativamente diferente de otras formas de ansiedad o es simplemente una forma más severa de ansiedad?. Las teorías explicativas del trastorno por pánico se pueden dividir en aquellos modelos que defienden la existencia de una diferencia cualitativa entre el pánico y otras formas de ansiedad, contando el primero con un sustrato orgánico específico responsable del trastorno, y los modelos que defienden que la diferencia entre el pánico y una ansiedad extrema es sólo cuantitativa, con lo que es necesario considerar una serie de factores psicológicos para poder explicar el fenómeno del pánico. Respecto a los modelos biologicistas, el autor más representativo es Klein (1980, 1981), cuya teoría se basa en la consideración de que los ataques de pánico inesperados y los predispuestos situacionalmente formarían una categoría (el pánico) cualitativamente distinta de los ataques de pánico determinados situacionalmente, que el autor etiqueta de ansiedad anticipatoria. Para Klein, el pánico sería el resultado de una disfunción biológica específica y distinta a la de otros trastornos por ansiedad, mientras que la ansiedad anticipatoria tendría un curso crónico con menores fluctuaciones y más síntomas cognitivos. Por su parte, los modelos de corte psicológico (Clark, 1986), consideran que los ataques de pánico son una forma severa de ansiedad, en la que el sujeto tiene una reacción o actitud "catastrófica" como resultado de un proceso de retroalimentación positiva entre aquellos aspectos fisiológicos (reacciones del sistema nervioso autónomo) y cognitivos (determinadas atribuciones o etiquetas cognitivas) que la persona asocia con una amenaza o peligro inmediato, con la

consiguiente reacción de ansiedad. Si bien en este trabajo se aportan los datos más relevantes que apoyan la existencia de una base biológica anormal en los ataques de pánico, queremos señalar que tanto los defensores del modelo biológico como los del modelo psicológico coinciden en que no es posible excluir ninguno de los dos factores a la hora de comprender el trastorno.

Argumentos a favor de una base biológica en el pánico

Los ataques de pánico son inesperados

La mayoría de las crisis de pánico, sobre todo al inicio del trastorno, se producen de modo espontáneo, sin un estímulo externo desencadenante claramente identificable (Botella y Ballester, 1995). Los pacientes con trastorno por pánico suelen etiquetar sus ataques como impredecibles e inesperados (Barlow *et al.*, 1985). Por otra parte, los ataques de pánico pueden ocurrir estando el paciente relajado (Adler, 1987) o incluso durante el sueño, produciéndose este pánico nocturno en la fase no REM del sueño y asociado con un comienzo muy temprano de la fase delta (Klein y Klein, 1989; Navarro y Dávila, 1998). Los defensores del modelo biológico argumentan que estos constituyen motivos suficientes para sospechar la existencia de una disfunción orgánica en el trastorno.

Existen terapias farmacológicas específicas para el tratamiento del pánico

La investigación en psicofarmacología ha dado apoyo al modelo biológico, ya que algunos fármacos que se muestran eficaces en el trastorno por pánico no lo son en otras formas de ansiedad. En 1962, Klein y Flink fueron los primeros en demostrar la eficacia de la imipramina para tratar los ataques de pánico. Un estudio internacional con 1100 pacientes en 14 países ha confirmado estos hallazgos (CNCPS, 1992; Klerman, 1988): este antidepresivo tricíclico no resulta eficaz en el tratamiento de la fobia simple sin ataques de pánico (Zitrin, Klein y Woerner, 1978) ni en el de la ansiedad anticipatoria (Klein, 1967; Sheehan, 1980). Existen argumentos en la dirección contraria, es decir, que ciertos fármacos que alivian la ansiedad generalizada no muestran efectos en el pánico, pero este dato está sujeto a una mayor controversia. Una benzodiacepina como el clordiazepóxido no alivia los ataques de pánico, pero ayuda en la ansiedad anticipatoria (McNair y Kahn, 1981); sin embargo, el diazepam (Noyes *et al.*, 1984; Dunner, Dean y Avery, 1986), clonazepam (Fontaine y Chouinard, 1984) y, sobre todo, el alprazolam (Chouinard *et al.*, 1982; Shehi y Patterson, 1984; Shennan *et al.*, 1984; Dager *et al.*, 1986; Dunner *et al.*, 1986; Ballenger, Burrows y DuPont, 1988) sí han demostrado ser eficaces para la terapia del trastorno por pánico. Por otra parte, otras estrategias farmacológicas como la utilización del antagonista beta-adrenérgico propanolol o la administración de buspirona (una azapirona) han resultado efectivas en el tratamiento de la ansiedad generalizada pero no en el trastorno por pánico (Poh *et al.*, 1989; Sheehan *et al.*, 1993; Layton y Dager, 1994).

Los ataques de pánico pueden inducirse experimentalmente

El hecho de que determinadas sustancias biológicas desencadenen ataques de pánico representa también un posible argumento en defensa del modelo biológico. Idealmente, la inducción química del pánico debería reproducir (en condiciones experimentales repetidas) los síntomas de la enfermedad en pacientes, pero no en voluntarios sanos (aunque se admite dentro del criterio la posibilidad de que los controles pudieran tener un ataque con dosis mucho más altas que las aplicadas a los pacientes); además, el ataque experimental debería ser bloqueado por aquellos fármacos que alivian los ataques reales y no verse afectado por los fármacos que resultan ineficaces en el tratamiento del pánico (Udhe y Tancer, 1989). Repasaremos los principales agentes estudiados hasta ahora, en relación con el sistema neurotransmisor en el que inciden.

1. Agentes adrenérgicos y noradrenérgicos: La adrenalina y la noradrenalina se han empleado para provocar ansiedad (Garfield *et al.*, 1967) con resultados equívocos, ya que los síntomas inducidos no fueron descritos por los pacientes como similares a sus ataques de pánico. Estudios más recientes, utilizando una metodología más estricta (doble ciego y placebo), sí avalan a la epinefrina como sustancia panicogénica, en comparación con el placebo (el 67 % frente al 25 % de pacientes tuvieron un ataque), aunque el tipo de pánico elicitado incluye síntomas más fisiológicos que cognitivos (Veltman *et al.*, 1996).

La yohimbina, un antagonista del autoreceptor alfa-2-adrenérgico, aporta una prueba más robusta para la implicación de la función noradrenérgica en el trastorno por pánico, ya que reproduce fielmente los síntomas en pacientes con ataques espontáneos (Charney, Bremner y Redmond, 1995) pero no en agorafóbicos (Udhe, 1984) ni en controles sanos (Charney, Henninger y Sternberg, 1982), a menos que se les administren dosis altas (Charney, Henninger y Redmond, 1983). Es interesante resaltar que los pacientes con pánico también presentan una respuesta anormal a la clonidina (agonista alfa-2) con mayor hipotensión, menores niveles en plasma del metabolito noradrenérgico MHPG y menor sedación que los controles sanos, sugiriendo la existencia de una hipersensibilidad del receptor alfa-2 presináptico en los ataques de pánico (Charney *et al.*, 1992). Por otro lado, algunos autores ponen en duda la validez del modelo de la yohimbina, ya que la administración crónica de alprazolam, pero no la de imipramina, atenúa la respuesta de pánico a la yohimbina, mientras que en la práctica clínica ambas terapias son eficaces en este trastorno (Guttmacher, Murphy e Insel, 1983; Gorman *et al.*, 1987). El hallazgo de que los pacientes con ataques de pánico son sensibles al isoprotenerol, un agonista específico del receptor β -adrenérgico, ha llevado a algunos autores a plantear la hipótesis de que existe una hipersensibilidad periférica de este receptor en el trastorno (Pohl *et al.*, 1988). La cafeína, otra sustancia que produce ataques de pánico en pacientes (Charney, Henninger y Jatlow, 1985) y en controles que reciben dosis más altas (Udhe *et al.*, 1984), puede deber su efecto, en parte, a su habilidad para influir sobre el funcionamiento del sistema noradrenérgico (Goddard y Charney, 1997).

2. Agentes serotoninérgicos: Los modelos neuroquímicos que han examinado la función del receptor postsináptico serotoninérgico en el pánico aportan resultados

equivocos. La investigación se ha centrado preferentemente en la metaclorofenilpiperacina (m-CPP), un agonista serotoninérgico. Según algunos estudios, la administración de m-CPP provoca efectos ansiógenos similares a los de la cafeína en pacientes con ataques de pánico (Klein *et al.*, 1991), aunque otros autores han encontrado que su capacidad para producir ataques de pánico es inespecífica, afectando también a los controles a las mismas dosis (Charney *et al.*, 1987). Por otra parte, el grupo de Kahn (Kahn, Asnis y van Praag, 1988; Kahn *et al.*, 1988) ha observado que dosis bajas de m-CPP producen mayores incrementos en ansiedad y niveles de cortisol en pacientes con ataque de pánico que en sujetos sanos o con depresión mayor. En cuanto a la capacidad de bloqueo de los efectos ansiogénicos inducidos por la m-CPP por parte de otras sustancias, se ha demostrado que la inyección previa de ritanserina (un antagonista de los receptores 5-HT₂) sí tiene capacidad para suprimirlos, eliminando asimismo la secreción de prolactina y cortisol inducida por la administración de m-CPP (Seibyl *et al.*, 1991), mientras que el ondansetron (antagonista de los receptores 5-HT₃) no afecta a los efectos conductuales/fisiológicos inducidos por la m-CPP (Silverstone y Cowen, 1994).

Por otro lado, existen evidencias de que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son eficaces en el tratamiento del pánico (Layton y Dager, 1994), quizás debido a interacciones con mecanismos noradrenérgicos (Goddard *et al.*, 1993; Coplan *et al.*, 1997), lo que implicaría a ambos neurotransmisores en el trastorno.

Finalmente, en diversos estudios con animales de experimentación se han explorado los subtipos de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, resultando que sustancias antagonistas mixtas de estos receptores o selectivas de los 5-HT_{2A} pueden ser eficaces para el tratamiento del trastorno por pánico (Griebel *et al.*, 1995, 1996). En resumen, parece que la función serotoninérgica está implicada en los ataques de pánico pero se desconoce cuál es su papel preciso.

3. Lactato de sodio y dióxido de carbono (CO₂). Desde los años 60, la infusión de lactato de sodio se ha utilizado en numerosos pacientes por varios grupos de investigadores, llegando a la conclusión de que el pánico inducido por lactato es un hallazgo bien replicado, específico para el trastorno por pánico y atenuado por las terapias antipánico; de todas formas, el rango de inducción de pánico en los pacientes varía desde el 50 al 80%, y en los controles del 0 al 30%, lo que constituye una crítica al modelo (Margraf, Ehlers y Roth, 1986) y, por otra parte, a pesar de los abundantes datos existentes en relación con esta sustancia, los mecanismos neurobiológicos subyacentes al modelo no están claros (Gorman *et al.*, 1987). Los cambios en los niveles plasmáticos de dióxido de carbono (CO₂) también son capaces de provocar ataques de pánico en pacientes pero no en controles sanos, aunque no todos los sujetos encuentran los ataques inducidos idénticos a sus ataques espontáneos (Griez *et al.*, 1987). Los estudios más recientes señalan que la preparación al 35 % de CO₂ es la que presenta mayor validez en cuanto a sensibilidad y especificidad como agente panicogénico (Perna *et al.*, 1995a). Por otra parte, el pánico inducido por CO₂ al 35% puede ser atenuado por la administración de fluvoxamina (un ISRS), lo que aportaría datos a favor de la implicación de la serotonina en el trastorno (Pols *et al.*, 1996). Klein (1993, 1996) ha desarrollado una contro-

vertida hipótesis explicativa del trastorno, conocida como hipótesis de la asfixia. Para este autor, los pacientes con pánico se dividirían en un grupo en el que predominan los síntomas respiratorios (disnea) en el ataque y otro en el que este síntoma no sería el más marcado. La hipótesis incluye un sistema biológico hipotético de "alarma ante la asfixia" que en el primer tipo de pacientes estaría hipersensibilizado, de modo que la reacción de éstos al incremento de CO_2 o de lactato sanguíneo sería un ataque de pánico; además, para Klein la serotonina desempeñaría un papel importante en la regulación de la respiración y estos pacientes serían los que más se beneficiarían del tratamiento con ISRSs. Del modelo se desprende que la hiperventilación (síntoma comúnmente observado en la mayoría de los pacientes) no sería en sí misma panicogénica (como se ha considerado tradicionalmente) sino que más bien representaría una estrategia que emplea el paciente para elevar su nivel de oxígeno en sangre, ya que su hipotético mecanismo de "alarma ante la asfixia" puede hacerle creer en cualquier momento que tiene demasado CO_2 en sangre y que corre peligro de una muerte inminente. Schmidt *et al.* (1996) han sometido a prueba esta implicación, encontrando que tanto la hiperventilación como la inhalación de CO_2 al 35 % son capaces de inducir ataques de pánico que no difieren en cuanto a una serie de medidas (severidad y frecuencia de la disnea, tasa respiratoria, niveles de presión arterial de CO_2 - PCO_2 - y experiencia subjetiva de pánico), por lo que hacen una crítica al modelo, considerándolo en cierto modo simplista. Desde los modelos cognitivos (Taylor *et al.*, 1996) también se ha cuestionado la hipótesis de Klein, ya que los pacientes responden igual a las terapias cognitivo-conductuales para el pánico, independientemente de sus síntomas de índole respiratoria.

4. **Benzodiazepinas y ácido gamma-aminobutírico (GABA).** Las benzodiazepinas producen ansiólisis, relajación muscular y sedación gracias a sus efectos potenciadores del GABA. Los antagonistas del receptor de benzodiazepinas ocupan el receptor pero no producen efectos, mientras que los agonistas inversos, como las β -carbolicinas, son ansiogénicas y pueden provocar convulsiones (Paul, 1995). Como hemos señalado anteriormente, agonistas de los receptores omega como el alprazolam o el clonazepam exhiben marcados efectos antipánico y son utilizados clásicamente en el tratamiento farmacológico del trastorno por pánico. Algunos datos sugieren una hiposensibilidad de los receptores de benzodiazepinas en los pacientes con ataques de pánico (Roy-Byrne *et al.*, 1990). El antagonista benzodiazepínico flumacénil ha resultado ser panicogénico en pacientes con pánico pero no en controles sanos (Nutt *et al.*, 1990), con lo que parece que estos pacientes podrían tener anomalías en el receptor de benzodiazepinas o deficiencias de alguna sustancia ansiolítica endógena. Por otra parte, Marazziti *et al.* (1994) han encontrado que los pacientes con ataques de pánico presentan una menor densidad de receptores benzodiazepínicos periféricos (riñón, ovarios, etc, pero también glía) que pacientes con un trastorno obsesivo-compulsivo. Con respecto al mismo GABA, no se han encontrado alteraciones en la transmisión gabaérgica en pacientes con ansiedad (Roy-Byrne *et al.*, 1992) ni en pacientes con ataques de pánico (Rimón *et al.*, 1995).

5. **Péptidos** El rol de la colecistokinina (CCK) y otros neuropéptidos ha generado mucho interés. La CCK está ampliamente distribuida en el cerebro, donde funciona

como neurotransmisor y neuromodulador, interaccionando con otros neurotransmisores como la dopamina. Se la ha relacionado, además de con la ansiedad y los ataques de pánico (Harro, Vasar y Bradwejn, 1993), con la saciedad y la nocicepción opioide, habiéndose identificado varios subtipos de receptores para CCK (Moran, y Schwartz, 1994). Una revisión actualizada (Bourin, 1996) de los inductores químicos del pánico considera a la CCK como la sustancia con mayor validez. Los efectos de la CCK parecen relacionarse con el receptor CCK. Los pacientes con trastorno de pánico (Bradwejn, Koszycki y Shriqui, 1991) y los controles a dosis más altas (Bradwejn, Koszycki y Bourin, 1991) son sensibles a las propiedades ansiogénicas de un agonista del receptor CCK como el CCK-4. Otro agonista de este receptor, como la pentagastrina, produce ataques de pánico en pacientes con este trastorno (Abelson y Nesse, 1994) mientras que en la fobia social los provoca en menor grado (47% frente a un 64% en el pánico) (McCann *et al.*, 1997). Antagonistas del receptor CCK como el L365,260 reducen los efectos ansiogénicos de la CCK-4 (Bradwejn *et al.*, 1994), aunque su eficacia clínica no ha sido probada (Kramer *et al.*, 1995). Todo ello es consistente con la hipótesis de una hipersensibilidad del receptor postsináptico CCK en el trastorno por pánico.

Otro neuropéptido que ha suscitado interés es el neuropéptido Y. Datos recientes indican que en el trastorno por pánico existen niveles plasmáticos anormalmente altos de esta sustancia, que quizás reflejan una respuesta compensatoria a la hiperactividad del sistema noradrenérgico (Wahlestedt y Heilig, 1995; Boulenger *et al.*, 1996).

El ataque de pánico puede tener una base genética

Existen evidencias de que el trastorno por pánico se puede heredar, posiblemente con un patrón autosómico dominante (Pauls *et al.*, 1980), cuyo gen estaría localizado en el cromosoma 16 (Crowe *et al.*, 1987). En los estudios de familias realizados con el fin de establecer la proporción de parientes de primer grado con ataques de pánico que presentan los pacientes se ha encontrado que ésta es de un 17% (Crowe *et al.*, 1983), mientras que en estudios de gemelos se ha observado que la proporción de gemelos monozigóticos concordantes para el trastorno es de un 31%, frente al 0% en gemelos dizigóticos (Torgersen, 1983). Por otra parte, parece existir una relación entre familias afectadas (con miembros pacientes) y sensibilidad a la inducción de pánico con CO₂: los pacientes con ataques de pánico que son sensibles al CO₂ tienen una mayor incidencia familiar del trastorno y los familiares sanos de pacientes con ataques de pánico son más sensibles al CO₂ que los controles normales sin historia familiar (aunque menos que los propios pacientes (Perna *et al.*, 1995b; Perna *et al.*, 1996) .

Las técnicas de neuroimagen apoyan el modelo biológico

Las técnicas de neuroimagen proporcionan una oportunidad única para integrar la neuroanatomía, neuroquímica y fenomenología del trastorno por pánico. En la Tabla 1 se presenta un resumen de los hallazgos más importantes en este campo.

Las técnicas de neuroimagen estructurales (tomografía computarizada y resonancia magnética) han aportado evidencias acerca del papel que ciertas lesiones (especialmente en zonas temporales derechas) pueden jugar en la predisposición o mantenimiento del trastorno (Dietch, 1984; Fontaine *et al.*, 1987; Ontiveros *et al.*, 1989; Lepola *et al.*, 1990; Maricle, Sennhauser y Burry, 1991). Técnicas de neuroimagen funcional como la tomografía por emisión de positrones (TEP) han ofrecido datos que sugieren que una tendencia a la hiperactividad metabólica, especialmente en estructuras límbicas (giro parahipocampal) derechas, podría predisponer a sufrir ataques de pánico (Reiman *et al.*, 1984, 1986). La información obtenida con otra técnica funcional, la tomografía por emisión de fotones simples (SPECT), indica la existencia de una alteración de la función del lóbulo frontal durante los ataques de pánico (Woods *et al.*, 1988), una posible disfunción de la memoria en estos pacientes (flujo anormal en el hipocampo), así como una asimetría anormal en el metabolismo (De Cristofaro *et al.*, 1993). Por último, Kaschka, Feistel y Elbert (1995), utilizando el SPECT, han proporcionado datos que confirman la hipótesis de que estos pacientes pueden tener una hiposensibilidad benzodiazepina-gabaérgica, ya que la actividad del marcador iomazenil a nivel de lóbulo temporal lateral parece estar reducida.

Ciertas estructuras anatómicas están relacionadas con el miedo y la ansiedad

Para generar modelos biológicos explicativos de los trastornos por ansiedad y pánico resulta necesario un conocimiento más profundo de las estructuras neuroanatómicas involucradas en el control de las conductas de miedo y ansiedad, y sus interrelaciones, en los mamíferos. Hasta el momento son dos estructuras, la amígdala y el locus coeruleus (LC), las que se han asociado con estas conductas de forma más patente. Desde una perspectiva neuroanatómica, la amígdala se encuentra estratégicamente situada para coordinar las respuestas cognitivas, afectivas, neuroendocrinas, cardiovasculares, respiratorias y musculo-esqueléticas implicadas en las respuestas de miedo y ansiedad (Davis, 1992). Existen datos que relacionan directamente la amígdala con estas conductas. La estimulación eléctrica de la amígdala elicit conductas de miedo asociadas a cambios fisiológicos (tasa respiratoria, tasa cardíaca, presión sanguínea aumentada, gestos faciales) en animales (Kaada, 1972) y en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Gloor, 1992). También al contrario, estudios que evalúan el efecto de lesiones de la amígdala en animales han encontrado por lo general que dichas lesiones reducen de manera sustancial las conductas de miedo (Kaada, 1972). Por último, trabajos que han empleado métodos directos de medición neuronal en la amígdala durante diferentes estados conductuales han confirmado que esta estructura ayuda a determinar la respuesta emocional a los estímulos sensoriales (Le Doux, 1992). Por su parte, el LC representa el principal núcleo noradrenérgico en el encéfalo de los mamíferos. Anteriormente se ha discutido el papel que la transmisión noradrenérgica juega en los ataques de pánico desde los modelos químicos de inducción de pánico, pero existen otras líneas de investigación que asocian al LC con las conductas de miedo. La estimulación eléctrica del LC produce conductas de miedo en monos (Redmond *et al.*, 1976),

Tabla 1.
Hallazgos de neuroimagen en el trastorno por pánico

Autores	Año	Técnica	Resultados
Dietch <i>et al.</i>	1984	TC	Tumor frontoparietal izquierdo asociado a trastornos por pánico
Reiman <i>et al.</i>	1984	TEP	Hiperperfusión en el giro parahipocampal derecho en el trastorno por pánico
Reiman <i>et al.</i>	1986	PET	Asimetría metabólica a favor del giro hipocampal derecho. Metabolismo anormalmente elevado en todo el encéfalo en el trastorno por pánico
Fontaine <i>et al.</i>	1987	RM	Atrofia del asta temporal derecha en pacientes con trastorno por pánico
Woods <i>et al.</i>	1988	SPECT	Hipopperfusión frontocortical bilateral tras inducción de ataques mediante yohimbina
Ontiveros <i>et al.</i>	1989	RM	Anormalidades en el lóbulo temporal derecho en pacientes con trastorno por pánico sensibles al lactato
Lepola <i>et al.</i>	1990	TC	Evidencia de lesiones estructurales sin patrón específico en pacientes con trastorno por pánico
Maricle <i>et al.</i>	1991	TC	Infarto parahipocámpico asociado con trastorno por pánico
De Cristofano <i>et al.</i>	1993	SPECT	Flujo sanguíneo anormal en hipocampo bilateral. Hiperperfusión en corteza frontobasal derecha y occipital izquierda en sujetos con trastorno por pánico sensibles al lactato
Kaschka <i>et al.</i>	1995	SPECT	Descenso de la actividad del trazador iomazenil en el lóbulo temporal izquierdo en el trastorno por pánico

mientras que exponer a gatos a situaciones amenazantes conlleva un aumento en la tasa de disparo de las neuronas de este núcleo troncoencefálico (Abercrombie y Jacobs, 1987). Además, las lesiones bilaterales del LC en monos se asocian con un decremento de las conductas de miedo (Redmond *et al.*, 1976). Otras áreas cerebrales que han sido relacionadas con las conductas de miedo y ansiedad son el tálamo (una estación de relevo que enviaría los estímulos ambientales hacia la corteza sensorial y la amígdala), el hipotálamo (mediando la actividad neuroendocrina relacionada con el estrés y la actividad del sistema nervioso simpático), el hipocampo, corteza límbica y corteza orbitofrontal (que podrían funcionar como un sis-

tema que, junto con la amígdala, posibilitara la adquisición de atribuciones cognitivas adaptativas o desadaptativas acerca de los estímulos amenazantes) y la sustancia gris periacueductal (Goddard y Charney, 1997). Esta última zona puede resultar especialmente relevante para el trastorno por pánico, puesto que su estimulación eléctrica en animales y humanos produce un estado similar a los ataques de pánico y ha sido propuesta recientemente como un modelo de laboratorio para este trastorno (Jenke, Moreau y Martin, 1995).

Hipótesis explicativas del trastorno por pánico: un modelo integrador

Las posiciones más actuales de la neurobiología a la hora de explicar la fisiopatología del fenómeno del pánico y los trastornos de ansiedad en general tratan de evitar concepciones excesivamente centradas en una única estructura neuronal o un solo sistema de neurotransmisión, con el ánimo de intentar integrar la enorme cantidad de datos experimentales (a veces contradictorios) que se han obtenido hasta el momento. Entre ellos, el modelo del grupo de Charney (Charney y Deutch, 1996; Goddard y Charney, 1997) constituye un acertado ejemplo. Se basa en una neuroanatomía funcional que contempla las bases biológicas del miedo y la ansiedad como un entramado de redes neurales, con diversas estructuras y sus proyecciones aferentes y eferentes, que serían responsables de este tipo de conductas. El punto de partida estaría situado en áreas involucradas en la transmisión de los datos sensoriales a las áreas de procesamiento corticales, corteza entorrinal, regiones límbicas (amígdala, hipocampo) y estructuras basales (núcleo paragigantocelular, LC). Una vez el estímulo amenazante se ha procesado y relacionado con experiencias pasadas, la amígdala y la corteza orbitofrontal se encargan de formular y seleccionar una respuesta de miedo o ansiedad. Estructuras clave que participan en esta respuesta son el LC (la activación noradrenérgica provocaría respuestas autonómicas y neuroendocrinas vía hipotálamo y respuestas paralelas periféricas vía el núcleo paragigantocelular), el hipotálamo (componentes autonómicos y neuroendocrinos de la respuesta), el núcleo motor dorsal del vago (activación parasimpática), núcleo parabraquial (hiperventilación inducida por el miedo), núcleo trigeminal y facial motor (expresión facial de miedo) y estriado-sustancia gris periacuaductal (activación esquelética o motora inducida por el miedo). Para estos autores, el presente modelo puede servir de guía a la hora de comprender las características clínicas del trastorno por pánico. Desde su punto de vista, los ataques de pánico espontáneos y nocturnos resultarían de una disfunción específica en las vías eferentes del modelo, quizás debido a una hiperactividad en el locus coeruleus-sistema noradrenérgico o en el núcleo parabraquial (que para los autores puede ser la base de un hipotético sistema de alarma ante la asfixia). Por otra parte, una patología en la parte neuronal encargada del procesamiento de los estímulos podría explicar otras características del trastorno por pánico, como la agorafobia, que resultaría de una deficiente coordinación por parte de la amígdala y otras estructuras implicadas en el condicionamiento contextual a los estímulos amenazantes (Goddard y Charney, 1997).

Conclusión

El lector puede observar el enorme interés que ha despertado en la comunidad científica el tema que nos ocupa, reflejado en la profusa cantidad de publicaciones. A nuestro juicio, el desarrollo de modelos neuroanatómicos funcionales como el descrito tienen la gran ventaja de ser capaces de generar nuevas hipótesis que puedan ser probadas o que puedan integrar de una manera coherente los datos experimentales conocidos hasta el momento. Por otra parte, es necesario un esfuerzo clarificador desde la clínica para comprender cuáles son las características específicas del trastorno por pánico, ya que en la medida en que las muestras de pacientes estudiados desde una perspectiva psicobiológica cumplan adecuadamente los criterios para el trastorno por pánico, podremos deducir cuál es la patología o disfunción orgánica responsable de los factores biológicos implicados en el trastorno.

Referencias

- Abelson, J.L. y Nesse, R.M. (1994). Pentagastrin infusions in patients with panic disorder, 1: symptoms and cardiovascular responses. *Biological Psychiatry*, 36, 73-83.
- Abercrombie, E.D. y Jacobs, B.L. (1987). Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats, I: acutely presented stressful and non stressful stimuli. *Journal of Neuroscience*, 7, 2837-2843.
- Adler, C.A. (1987). Relaxation-induced panic (RIP): When resting isn't peaceful. *Integrative Psychiatry*, 2, 94-112.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*. Washington DC: American Psychiatric Association .
- Balenger, J.C., Burrows, G.D., DuPont, R.L., Lasser, I.M., Noyes, R., Pecknold, J.C., Rifkin, A. y Swinson, R.P. (1988). Alprazolam in panic disorders and agoraphobia: result from a multicenter trial and efficacy in a short-term treatment. *Archives of General Psychiatry*, 45, 413-422.
- Barlow, D.H., Vermileya, J., Blanchard, E.B., Vermileya, B., Di Nardo, P. y Cerny, J.A. (1985). The phenomenon of panic. *Journal of Abnormal Psychology*, 94, 320-328.
- Botella, C. y Ballester, R. (1993). Análisis experimental del fenómeno del pánico: el papel de las cogniciones en las crisis de angustia. *Psicología Conductual*, 1, 255-270.
- Botella, C. y Ballester, R. (1995). Trastorno por pánico. En V.E. Caballo, G. Buela-Casal y J.A. Carrobes (dirs.), *Manual de psicopatología y trastornos psiquiátricos* (Vol. 1) (pp. 365-407). Madrid: Siglo XXI.
- Boulenger, J.P., Jerabek, I., Jolicoeur, F.B., Lavallée, Y.L., Ledoux, R. y Cadieux, A. (1996). Elevated plasma levels of neuropeptide Y in patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 115, 114-116.
- Bourin, M. (1996). From inducers of panic attack to neurobiology of panic disorder. *Encephale*, 22, 35-41.
- Bradwejn, J., Koszycki, D. y Bourin, M. (1991). Dose ranging study of the effects of cholecystokinin in healthy volunteers. *Journal of Psychiatry and Neurosciences*, 16, 91-95.
- Bradwejn, J., Koszycki, D. y Shriqui, C. (1991) Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 48, 603-610.
- Bradwejn, J., Koszycki, D., Couetoux du Tertre, A., van Megen, H., den Boer, J. y Westenberg, H. (1994). The panicogenic effects of cholecystokinin tetrapeptide are antagonized by L-

- 365,260, a central cholecistokinin receptor antagonist, in patients with panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 51, 486-493.
- Clark, D.M. (1986). A cognitive approach to panic. *Behavioral Research Therapy*, 24, 461-470.
- Coplan, J.D., Papp, L.a., Pine, D., Martinez, J., Cooper, t., Rosenblum, L.A., Klein, D.F. y Gorman, J.M. (1997). Clinical improvement with fluoxetine therapy and noradrenergic function in patients with panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54, 643-648.
- Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. (1992). Drug Treatment of panic disorder: comparative efficacy of alprazolam, imipramine and placebo. *British Journal of Psychiatry*, 160, 191-202.
- Crowe, R.R., Noyes, R., Wilson, A.F., Elston, R.C. y Ward, L.J. (1987). A linkage study of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 44, 933-937.
- Crowe, R.R., Noyes, R., Pauls, D.L. y Sbymen, D. (1983). A family study of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 40, 1065-1069.
- Charney D.S., Henninger, G.R. y Jatlow, P.I. (1985). Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 42, 233243.
- Charney, D. S. Bremner, J.D. y Redmond, D.E. (1995). Noradrenergic neural substrates for anxiety and fear: clinical association based on preclinical research. En Bloom, F.E. y Kupfer, D.J. (dirs.), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* (pp. 387-397). Nueva York, Raven Press.
- Charney, D.S. y Deutch, A. (1996). A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Critical Review in Neurobiology*, 10, 419-446.
- Charney, D.S., Henninger, G.R. y Sternberg, D.E. (1982). Assesment of alpha-2 adrenergic autorreceptor function in humans: effects of oral yohimbine. *Life Sciences*, 30, 2033-2041.
- Charney, D.S., Henninger, G.R. y Redmond, D.E., Jr. (1983). Yohimbine induced anxiety and increased noradrenergei function in humans: effects of diazepam and clonidine. *Life Sciences*, 33, 19-29.
- Charney, D.S., Woods, S.W., Goodman, W.K. y Henninger, G.R. (1987). Serotonin function in anxiety. II. Effects of the serotonin agonist m-CPP in panic disorder patients and healthy subjects. *Psychopharmacology*, 92, 14-24.
- Charney, D.S., Woods, S.W., Krystal, J.H., Nagy, L.M. y Henninger, G.R. (1992). Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinava*, 86, 273-282.
- Chouinard, G., Annable, L., Fontaine, R. y Solyom, L. (1982). Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology*, 77, 229-233.
- Dager, S.R., Roy-Byrne, P.P. y Hendrickson, H. (1986). Long-term outcome of panic states during double-blind treatment and after withdrawal of alprazolam and placebo. *Annals of Clinical Psychiatry*, 47, 458-460.
- Davis, M.D. (1992). The role of the amygdala in conditioned fear. En J.P. Aggleton (dir.), *The Amigdala* (pp. 255-306). Nueva York: Wiley-Liss.
- De Cristofaro, M.R., Sessagero, A., Pupi, A., Biondi, F. y Faravelli, C. (1993). Brain perfusion abnormalities in drug naive, lactate-sensitive panic patients. *Biological Psychiatry*, 33, 505-512.
- Dietch, J.T. (1984). Cerebral tumor presenting with panic attacks. *Psychosomatics*, 25, 861-863.
- Dunner, D.L., Dean, I. y Avery, D.H. (1986). Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorders: a controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47, 458-460.
- Fontaine, R. y Chouinard, G. (1984). Antipanic effect of clonazepam. *American Journal of Psychiatry*, 141, 149.

- Fontaine, R., Breton, G., Elie, R. y Dery, R. (1987). Neurobiology in panic states. *Acta Psychiatrica Belgica*, 87, 607-616.
- Garfield, S.I., Gershon, S., Sletten, I., Sundland, D.M. y Ballou, S. (1967). Chemical induced anxiety. *International Journal of Neuropsychiatry*, 3, 426-433.
- Gloor, P. (1992). Role of the amygdala in temporal lobe epilepsy. En J.P. Aggleton (dir.), *The Amygdala* (pp. 505-538). Nueva York: Wiley-Liss
- Goddard, A.W. y Charney, D.S. (1997). Toward an integrated neurobiology of panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58 (suppl. 2), 4-12.
- Goddard, A.W., Woods, S.W., Sholomskas, D.E., Goodman, W.K., Charney, D.S. y Heninger, G.R. (1993). Effects of the serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on noradrenergic function in panic disorder. *Psychiatry Research*, 48, 119-133.
- Gorman, J.M., Fyer, M.R., Liebowitz, M.R. y Klein, D.F. (1987). Pharmacologic provocation of panic attacks. En H.Y. Meltzer (dir.), *Psychopharmacology. A third generation of progress* (pp. 985-993). Nueva York: Raven.
- Griebel, G., Blanchard, D.C., Jung, A., Masuda, C.K. y Blanchard, R.J. (1995). 5-HT_{1A} agonists modulate mouse antipredator defensive behavior differently from the 5-HT_{2A} antagonist pirenperone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 51, 235-44.
- Griebel, G., Blanchard, D.C., Rettori, M.C., Guardiola-Lemaltre, B. y Blanchard, R.J. (1996). Preclinical profile of the mixed 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} receptor antagonist S 21,357. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54, 509-16.
- Griez, E.J.L., Lousberg, H. van der Hout, M.A. y van der Molen, G.M. (1987). CO₂ vulnerability in panic disorder. *Psychiatry Research*, 20, 87-95.
- Guttmacher, L.B., Murphy, D.L. e Insel, T.R. (1983). Pharmacological models of anxiety. *Comprehensive Psychiatry*, 24, 312-326.
- Harro, J., Vasar, E. y Bradwejn, J. (1993). CCK in animal and human research on anxiety. *Trends in Pharmacological Sciences*, 14, 244-249.
- Jenke, F., Moreau, J.L. y Martin, J.R. (1995). Dorsal periaqueductal gray-induced aversion as a simulation of panic anxiety: elements of face and predictive validity. *Psychiatry Research*, 57, 181-191.
- Kaada, B.R. (1972). Stimulation and regional ablation of the amygdaloid complex with reference to functional representations. En B.E. Eleftheriou (dir.), *The Neurobiology of the Amygdala* (pp. 205-281). Nueva York: Plenum.
- Kahn, R., Asnis, C., Wetzler, S. y van Praag, H.M. (1988). Neuroendocrine evidence for a serotonin receptor supersensitivity in panic disorder. *Psychopharmacology*, 96, 360-364.
- Kahn, R., Wetzler, S. y van Praag, H.M. (1988). Behavioral indications for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychiatry Research*, 25, 101-104.
- Kaschka, W., Feistel, H. y Elbert, D. (1995). Reduced benzodiazepine receptor binding in panic disorders measured by iomazenil SPECT. *Journal of Psychiatry Research*, 29, 427-434.
- Klein, D.F. (1967). Importance of psychiatric diagnosis in prediction of clinical drug effects. *Archives of General Psychiatry*, 16, 118-126.
- Klein, D.F. (1980). Anxiety reconceptualized. *Comprehensive Psychiatry*, 21, 411-427.
- Klein, D.F. (1981). Anxiety reconceptualized. En D.F. Klein y J. Rabkin (dirs.), *Anxiety*. Nueva York: Raven.
- Klein, D.F. (1993). False suffocation alarms, spontaneous panics and related conditions: an integrative hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 50, 306-317.
- Klein, D.F. (1996). Panic disorder and agoraphobia: the hothouse hypothesis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 21-27.
- Klein, D.F. y Klein, H.M. (1989a). The nosology, genetics, and theory of spontaneous panic and phobia. En P. Tyrer (dir.), *Psychopharmacology of Anxiety* (pp. 163-196). Nueva York: Oxford University Press.

- Klein, D.F. y Klein, H.M. (1989b). The definition and psychopharmacology of spontaneous panic and phobia. En P. Tyrer (dir.), *Psychopharmacology of Anxiety* (pp. 135-162). Nueva York: Oxford University Press.
- Klein, E., Zohar, J., Geraci, M.F., Murphy, D.L. y Uhde, T.W. (1991). Anxiogenic effects of m-CPP in patients with panic disorder: comparison to caffeine's anxiogenic effects. *Biological Psychiatry*, 30, 973-84.
- Klein, K. F. y Flink, M. (1962). Psychiatric reaction patterns to imipramine. *American Journal of Psychiatry*, 119, 432-438.
- Klerman, G. L. (1988). Overview of the Cross-National Collaborative Panic Study. *Archives of General Psychiatry*, 45, 407-412.
- Kramer, M.S., Cutler, N.R., Ballenger, J.C., Patterson, W.M., Mendels, J., Chenalt, A., Shivastava, R., Matzura-Wolfe, D., Lines, C. y Reines, S. (1995). A placebo-controlled trial of L-365,260, a CCK-B antagonist, in panic disorder. *Biological Psychiatry*, 37, 462-466.
- Layton, M.E. y Dager, S.R. (1994). Optimum treatment of panic disorder. *CNS Drugs*, 2, 208-215.
- Le Doux, J.E. (1992). Emotion and the amygdala. En J.P. Aggleton (dir.), *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction* (pp 339-352). Nueva York: Wiley-Liss.
- Lepola, U., Nousiainen, U., Puranen, M., Riekkinen, P. y Rimon, R. (1990). EEG and CT findings in patients with panic disorder. *Biological Psychiatry*, 28, 721 -727.
- Marazziti, D., Rotondo, A., Martini, C., Giannaccini, G., Lucacchini, A., Panciolo-Guadagnucci, M.L., Diamond, B.I., Borison, R. y Cassano, G.B. (1994). Changes in peripheral benzodiazepine receptor in patients with panic disorder and obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 29, 8-11.
- Margraf, J. Ehlers, A. y Roth, W.T. (1986). Sodium lactate infusions and panic attacks. A review and critique. *Psychosomatic Medicine*, 48, 23-51.
- Maricle, R.A., Sennhauser, S. y Burry, M. (1991). Panic disorder associated with right parahippocampal infarction. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 6, 374-375.
- McCann, U.D., Slate, S.O., Geraci, M., Roscow-Terrill, D. y Uhde, T.W. (1997). A comparison of the effects of intravenous pentagastrin on patients with social phobia, panic disorder and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*, 16, 229-237.
- McNair, D.M. y Kahn, R.J. (1981). Imipramine compared with a benzodiazepine for agoraphobia. En D.F. Klein y J. Rabkin (dirs.), *Anxiety. New research and changing concepts* (pp.69-80). Nueva York: Raven.
- Moran, T.H. y Schwartz, G.J. (1994). Neurobiology of cholecystokinin. *Critical Review in Neurobiology*, 9, 1-28.
- Navarro, J.F. y Dávila, G. (1998). Psicopatología y sueño. II. Trastornos por ansiedad. *Psicología Conductual*, 6, 103-114.
- Noyes, R., Anderson, D., Clancy, J., Crowe, R., Slymen, D., Ghoneim, M. y Hinrich, J. (1984). Diazepam and propranolol in the treatment of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 41, 287-292.
- Nutt, D.J., Glue, P., Lawson, C.W. y Wilson, S. (1990). Flumazenil provocation of panic attacks: evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 47, 917-925.
- Ontiveros, A., Fontaine, R., Breton, G., Ellie, R., Fontaine, S. y Dery, R. (1989). Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnetic resonance imaging. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 1, 404-408.
- Paul, S.M. (1995). GABA and glicine. En F.E. Bloom y D.J. Kupfer (dirs.), *Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress* (pp. 87-94). Nueva York: Raven.
- Pauls, D.L., Bucher, K.D., Crowe, R.R. y Noyes, R. (1980). A genetic study of panic disorder pedigrees. *American Journal of Human Genetics*, 32, 639-644.

- Perna, G., Barbini, B., Cocchi, S., Bertani, A. y Gasperini, M. (1995a). 35 % CO₂ challenge in panic and mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 33, 189-194.
- Perna, G., Cocchi, S., Bertani, A., Arancio, C. y Bellodi, L. (1995b). Sensitivity to 35% CO₂ in healthy first-degree relatives of patients with panic disorders. *American Journal of Psychiatry*, 152, 623-625.
- Perna, G., Bertani, A., Caldirola, D. y Bellodi, L. (1996). Family history of panic disorder and hypersensitivity to CO₂ in patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1060-1064.
- Pohl, R., Yeragani, V.K., Balon, R., Rainey, J.M., Lycaki, H., Ortíz, A., Berchori, R. y Weinberg, P. (1988). Isoprotenerol-induced panic attacks. *Biological Psychiatry*, 24, 891-902.
- Pohl, R., Balon, R., Yeragani, V.K. y Gershon, S. (1989). Serotonergic anxiolytics with the treatment of panic disorder: a controlled study with buspirone. *Psychopathology*, 22 (suppl.1), 60-67.
- Pols, H.S., Hauzer, R.C., Meijer, J.A., Verburg, K. y Griez, E.J. (1996). Fluvoxamine attenuates panic induced by 35 % CO₂ challenge. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 539-542.
- Redmond, D.E. Jr., Huang, Y.H., Snyder, D.R. y Maas, J.W. (1976). Behavioral effects of stimulation of the locus coeruleus in the stump-tail monkey (*Macaca arctoides*). *Brain Research*, 116, 502-510.
- Reiman, E.M., Raichle, M.E., Butler, F.K., Herscovitch, P. y Robins, E. (1984). A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature*, 310, 683-685.
- Reiman, E.M., Raichle, M.E., Robins, E., Butler, F.K., Herscovitch, P., Fox, P. y Perlmutter, J. (1986). The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 143, 469-477.
- Rimón, R., Lepola, U., Jolkkonen, J., Halonen, T. y Riekkinen, P. (1995). Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid in patients with panic disorder. *Biological Psychiatry*, 38, 737-741.
- Roy-Byrne, P.P., Cowley, D.S., Greenblatt, D.J., Shader, R.I. y Hommer, D. (1990). Reduced benzodiazepine sensitivity in panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 47, 534-538.
- Roy-Byrne, P.P., Cowley, D.S., Hommer, D., Greenblatt, D.J., Kramer, G.L. y Petty, F. (1992). Effects of acute and chronic benzodiazepine on plasma GABA in anxious patients and controls. *Psychopharmacology*, 109, 153-156.
- Schmidt, N.B., Telch, M.J. y LaNae, T. (1996). Biological challenge manipulation of PCO₂ levels: A test of Klein's (1993) suffocation alarm theory of panic. *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 446-453.
- Seibyl, J.P., Krystal, J.H., Price, L.H., Woods, S.W., Dáamico, C., Henninger, G.R. y Charney, D.S. (1991). Effects of ritanserin on the behavioral, neuroendocrine and cardiovascular responses to meta-chlorophenilpiperazine in healthy human subjects. *Psychiatry Research*, 31, 227-236.
- Sheehan, D.V. (1980). Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical and hypochondriacal symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 37, 51-55.
- Sheehan, D.V., Coleman, D.J., Greenblatt, D.J., Jones, K.J., Levine, P.H., Orsulak, P.J., Peterson, M., Schildkraut, K.J., Uzogara, E. y Watkins, D. (1984). Some biochemical correlates of panic attacks with agoraphobia and their response to a new treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 4, 66-75.
- Sheehan, D.V., Raj, A.B., Harnett-Sheehan, D., Soto, S. y Knapp, E. (1993). The relative efficacy of high dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind, placebo-controlled study with buspirone. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88, 1-11.
- Shehi, M. y Patterson, W. M. (1984). Treatment of panic attacks with alprazolam and propranolol. *American Journal of Psychiatry*, 141, 900-901.

- Silverstone, P.H. y Cowen, P.J. (1994). The 5-HT₃ antagonist, BRL 46470 does not attenuate meta-chlorophenil-piperacine (m-CPP)- induced changes in human volunteers. *Biological Psychiatry*, *36*, 206-210.
- Taylor, S., Woody, S., Koch, W.S., McLean, P.D. y Anderson, K.W. (1996). Suffocation false alarms and efficacy of cognitive behavioral therapy for panic disorder. *Behavior Therapy*, *27*, 115-126.
- Torgersen, S. (1983). Genetic factors in anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*, *40*, 1085-1089
- Udhe, T.W. (1984). Fear and anxiety: Relationship to noradrenergic function. *Psychopathology*, *17*, 8-23.
- Udhe, T.W., Boulenger, J.P., Jimerson, D.C. y Post, R.M. (1984). Caffeine and behavior: Relationship to psychopathology and underlying mechanisms. *Psychopharmacology Bulletin*, *20*, 426-430.
- Udhe T.W. y Tancer, M.E. (1989). Chemical model of panic: a review and critique. En P. Tyrer (dir.), *Psychopharmacology of Anxiety* (pp. 109-132). Nueva York: Oxford University Press.
- Veltman, D.J., van Zijderveld, G.A. y van Dyck, R. (1996). Epinephrine infusions in panic disorder: A double-blind placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders*, *39*, 133-140.
- Wahlestedt, C. y Heilig, M. (1995). Neuropeptide Y and related peptides. En F.E. Bloom y D.J. Kupfer (dirs.), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* (pp. 543-553). Nueva York: Raven.
- Woods, S.W., Koster, K., Kristal, J.K., Smith, E.O., Zubal, I.G., Hoffer, P.B. y Charney, D.S. (1988). Yohimbine alters regional cerebral blood flow in panic disorder [letter]. *Lancet*, *2*, 678.
- Zitrin, C.M., Klein, D.F. y Woerner, M.G. (1978). Behavior therapy, supportive psychotherapy, imipramine and phobias. *Archives of General Psychiatry*, *35*, 807-316.