

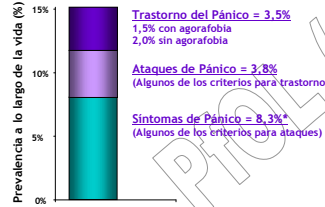
Neurobiología del Trastorno de Pánico.

Del Tallo Cerebral Autónomo a la Anormalmente Sensible Red Neuroanatómica del Miedo

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

Epidemiología de los Ataques de Pánico y del Trastorno de Pánico

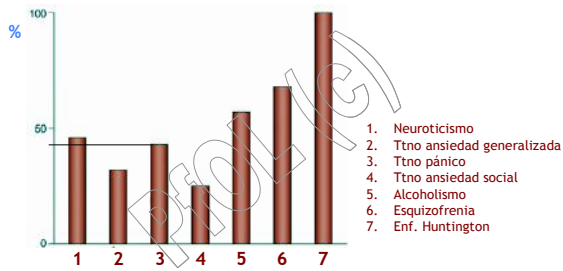
Aproximadamente 15% de los adultos reportan experiencias relacionadas con el pánico^{1,2}



- Las mujeres presentan trastorno del pánico >2x que los hombres^{1,2,3}
- La media de inicio es a mediados de los 20s⁴
- Los parientes de primer grado tienen 8 a 20 veces más riesgo de desarrollar un trastorno de pánico²
- Comorbilidad psiquiátrica 70-91% (TDM, TAG, TAS)^{2,5,6}

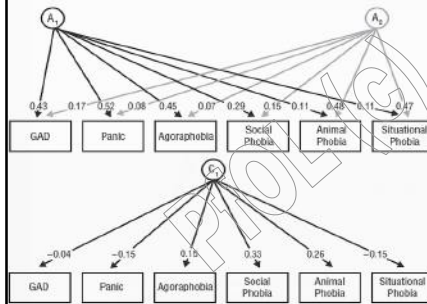
1. Eaton WW, et al. Am J Psychiatry. 1994;151:413-420; 2. APA. DSM-IV-TR. Washington, DC: APA; 2000:436; 3. Katschig J. Clin Psychopharmacol. 1998;18(S):S5-11S; 4. Kessler RC, et al. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:993-992; 5. Roy-Byrne P, et al. J Clin Psychiatry. 1999;60:462-469; 6. Goodwin GD, et al. Am J Psychiatry. 2004; 161:2207-2214

Varianza Debida a Factores Hereditarios en Trastornos Psiquiátricos



Gross & Hen. Nature Reviews Neuroscience 5: 545-552 (2004)

Factores de Riesgo Genéticos y Medioambientales en Trastornos de Ansiedad



Virginia Adult Twin Study of Psychiatric and Substance Use Disorders

El modelo contiene 2 factores genéticos aditivos (A_1 y A_2) y 1 factor medioambiental común (C_1).

Un factor común medioambiental da cuenta de menos del 12% del total de la varianza de los trastornos de ansiedad, lo que sugiere una mayor participación de influencias medioambientales únicas.

Hattema et al. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:162-169

Factores de Riesgo Genéticos y Medioambientales en Trastornos de Ansiedad (2)

- Datos del estudio 'Epidemiological Catchment Area' de EUA muestran que los adultos cuyas madres murieron antes de los 10 años de edad tenían 7 veces más probabilidad de ser diagnosticados con agorafobia y crisis de pánico.¹
- Los adultos cuyos padres se separaron o divorciaron antes de los 10 años también un mayor riesgo de ser diagnosticados con agorafobia más ataques de pánico (4 veces).¹
- Los pacientes con trastorno de pánico informan más episodios de abuso sexual y físico que los sujetos controles.²
- Hay evidencia de que experimentar eventos traumáticos durante la niñez y adolescencia puede predisponer al desarrollo de un trastorno de pánico.^{3,4}

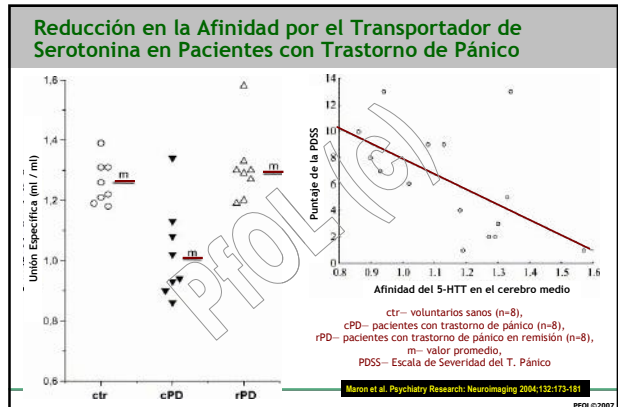
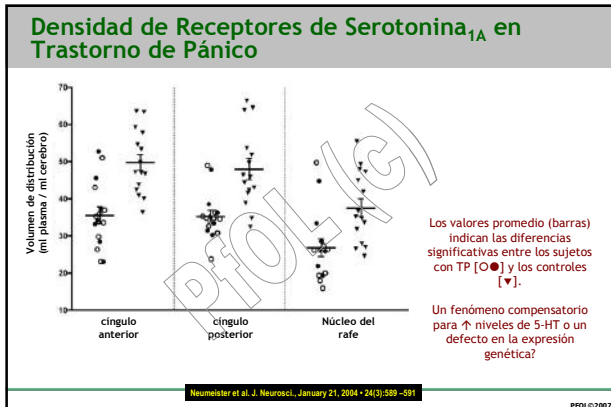
1. Tweed JL, et al. Br J Psychiatry. 1989; 154:823-826; 2. Stein MB, et al. Am J Psychiatry. 1996; 153:275-277; 3. Faraone SV, Palanti S. Am J Psychiatry. 1989; 146:622-626; 4. Horesh N, et al. Acta Psychiatr Scand. 1997; 96:373-378

Estudios de Asociación de Genes Relacionados con el Sistema Serotoninérgico en T. Pánico

Gen estudiado	Polimorfismo	Muestra, N	Resultados
MAO-A (3 estudios + & 1 [-])	uVNTR	P=459; C=607	Asociación con alelos largos (l) (3a, 4, 5) en mujeres con TP
5-HT _{1A} (3 estudios +)	-1019C-G	P=347; C=387	Asociación con genotipo GG y alelos G & C
5-HT _{2A} (2 estudios + & 2 [-])	stu102T-C	P=190; C=246	Asociación con alelo C

- Algunas variantes genéticas del sistema serotoninérgico pueden contribuir a la susceptibilidad del T. Pánico.
- Sin embargo, estas asociaciones son diferentes según el subtipo de T. pánico y el género. El subtipo de T. pánico con agorafobia es la variante con mayor componente genético.

Maron & Shink. Neuropsychopharmacology (2006) 31, 1-11



Agentes Panicogénicos Relacionados con el Sistema Serotoninérgico - Colecistokina (CCK)

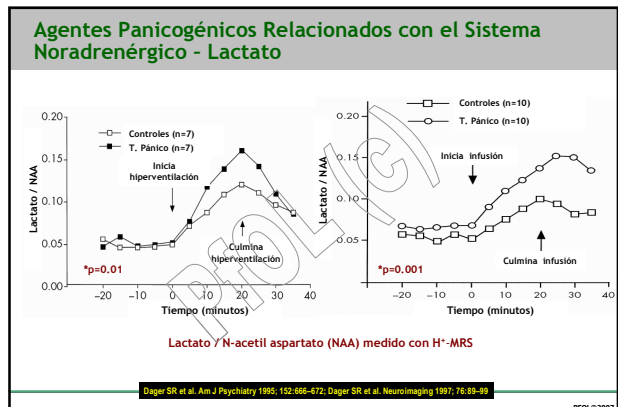
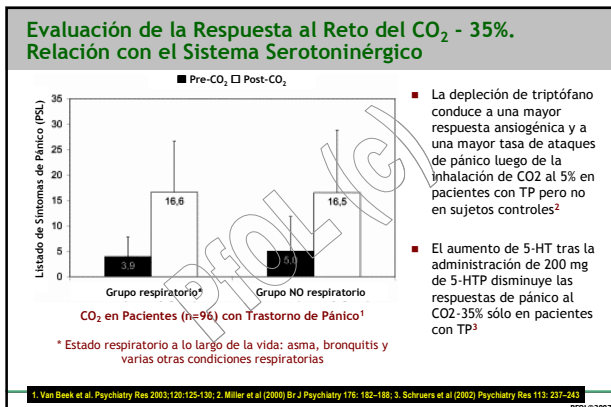
- La colecistokina (CCK) ha sido usada como agente panicogénico, pero su especificidad es limitada.
- Antagonistas de receptores CCK β como L-365,260 son capaces de bloquear los ataques de pánico provocados por CCK4 pero no mitigan la ansiedad en los pacientes.
- La respuesta favorable a fluoxamina impide la inducción de ataques de pánico por CCK4, lo que sugiere una asociación entre el sistema serotoninérgico y la CCK en T. pánico

den Boer JA et al. European Psychiatry 1996; 13 (suppl. 4): 206

Agentes Panicogénicos Relacionados con el Sistema Serotoninérgico - Inhalación de CO₂ y Opioides Endógenos

- La teoría de la falsa alarma (SFA) postula la existencia de un sistema de alarma que monitorea las señales fisiológicas en búsqueda de una posible sofocación. Los ataques de pánico ocurren cuando la alarma es maladaptativamente activada.
- Los pacientes con T. pánico crónico presentan anomalías crónicas en la inspiración fuera de las crisis.
- Los pacientes con trastorno de pánico presentan reacciones panicógenas cuando inhalan CO₂ a diferentes concentraciones.
- El sistema opioide regula la respiración desordenada y eleva el umbral de la alarma de sofocación.
- La administración de haloxona-lactato en normales produce un episodio de hiperventilación.

Pretter M, Klein DF. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Aug 9



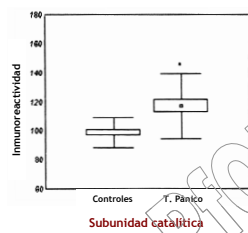
Agentes Panicogénicos Relacionados con el Sistema Noradrenérgico - Lactato & cAMP

- Varios mecanismos contribuyen con la respuesta exagerada del lactato a la alcalosis en T. de pánico:¹
 - ↑ lactato cerebral por hiperventilación parece ser resultado de los efectos directos de la alcalosis intracelular con glicólisis ↑ y ↓ de la hipoxia.
 - Una alteración en la regulación intracelular del pH (↓ fosfatos de alta energía) y factores que ↑ la concentración intracelular de AMPc
 - ↑ actividad adrenergica
- Una anomalía en la regulación del pH intracelular es consistente con la teoría de alarma de sofocación² y depende de neuronas quimiosensitivas en el tallo cerebral.³

1. Maddock R. J. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:22-34. 2. Preter M, Klein DF. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007 Aug 9; 3. Nattie E. *Control and disturbances of cerebrospinal fluid pH, In pH and Brain Function*, edited by Kalla K, Ransom BR, New York, Wiley-Liss, 1998, pp 623-650

PFOL02007

Niveles de Proteína Kinasa A en Plaquetas de Pacientes con Trastorno de Pánico



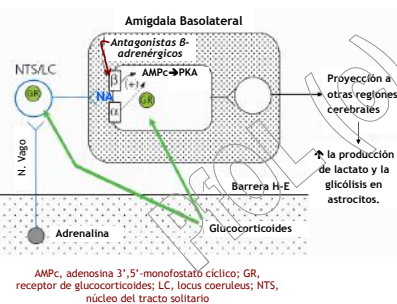
- El AMPc ↑ la producción de lactato por estimulación directa o indirecta de la Proteína Fosfo-Kinasa.
- Hormonas, neurotransmisores (como la NA) y sustancias que activan el sistema de la PKA pueden ↑ la producción de lactato y la glicólisis en astrocitos.

Inmunoreactividad (unidades densitométricas) se expresó como % de plaquetas agrupadas estándar. *P<0.001

Tardito et al. *Eur Neuropsychopharm* 2002;12:483-487; Maddock R. J. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:22-34

PFOL02007

Interacción de Glucocorticoides con el Sistema Noradrenérgico en la Amígdala Basolateral



- Los glucocorticoides activan el sistema noradrenérgico:
 - por activación de GR en LC
 - acoplándose a los r. α₁ y favoreciendo la activación de PKA por los r. β_{1,2}.

AMPc, adenosina 3',5'-monofosfato cíclico; GR, receptor de glucocorticoides; LC, locus coeruleus; NTS, núcleo del tracto solitario

Herbert J et al. *Journal of Neuroendocrinology*, 2006, Vol. 18, 393-411

PFOL02007

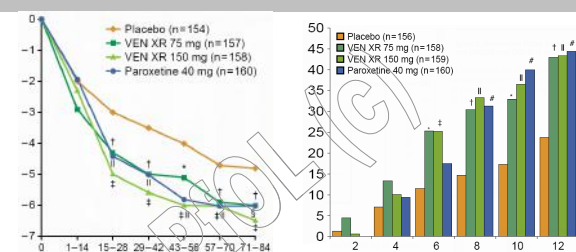
Agentes Panicogénicos Relacionados con el Sistema Noradrenérgico - Estimulantes de la Noradrenalina

- Estimulantes del Sistema Noradrenérgico como yohimbina (antagonista α₂), Cafeína, Anfetaminas y L-Dopa pueden desencadenar crisis de pánico o miedo intenso en pacientes con trastorno de pánico.¹
- La yohimbina produce un ↑ en los niveles plasmáticos de 3-metoxi-4-hidroxifeniletlen glicol [MHPG] (p < 0.02), con mayor proporción en pacientes con T. pánico (n=11) vs. controles (n=7).¹
- Los pacientes con T. pánico tratados con reboxetina (n=37) tienen una reducción significativa en el número promedio de ataques de pánico (rango, 9.3 ± 1.2) y síntomas fóbicos (8.1 ± 3.2) comparados con el grupo placebo (n=38)(8.5 ± 5.8 y 7.7 ± 5.2, respectivamente; p < 0.05).²
- En un estudio simple-cego, cruzado 54% de los pacientes respondieron a reboxetina (n=13) y 82% a citalopram (n=11) [con mejoría significativa en la severidad de los ataques de pánico y sin diferencias significativas].³

1. Gurgulis GN, Uhde TW. *Psychoneuroendocrinology*, 1990;15(3):217-24. 2. Versiani M et al. *J Clin Psychiatry* 2002;63:31-37. 3. Seedat S et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:279-284

PFOL02007

Venlafaxina XR y Paroxetina en el Tratamiento del T. Pánico (Frecuencia de Síntomas de Ataques de Pánico & Tasas de Remisión)



*P<0.01 VEN XR 75 mg vs placebo
 †P<0.001 VEN XR 75 mg vs placebo
 ‡P<0.001 VEN XR 150 mg vs placebo
 §P<0.01 Paroxetina vs placebo
 ¶P<0.001 Paroxetina vs placebo

Ansiedad Anticipatoria (↓ % de tiempo desde inicio)

VLF 75: -10.7 (p=0.022); VLF 150: -14.2 (P<0.001); PAR 40: -10.3 (p=0.034); PLA: -6.51

*P<0.01 VEN XR 75 mg vs placebo
 †P<0.001 VEN XR 75 mg vs placebo
 ‡P<0.05 VEN XR 150 mg vs placebo
 §P<0.001 VEN XR 150 mg vs placebo
 ¶P<0.001 Paroxetina vs placebo

Pollack MH et al. *DEPRESSION AND ANXIETY* 24:1-14 (2007)

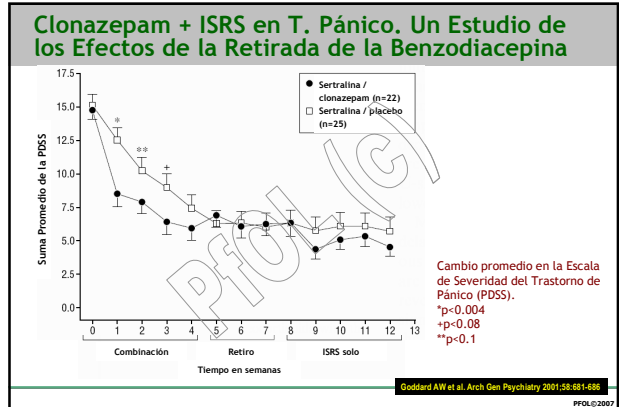
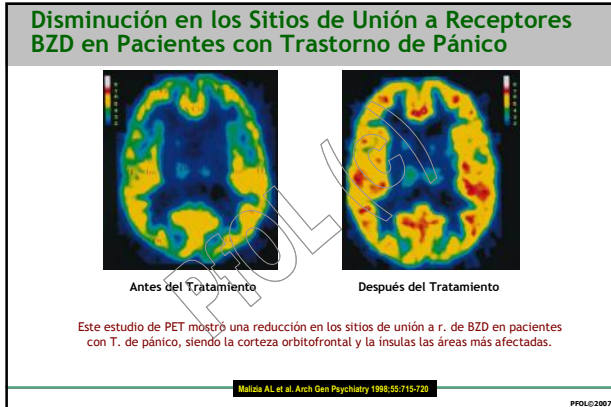
PFOL02007

T. Pánico. Alteraciones del Sistema GABAérgico

- Ratas tratadas con bloqueadores de receptores GABA en el núcleo basolateral de la amígdala desarrollan una sensibilidad al lactato de Na⁺ similar a los humanos con T. pánico.¹
- Pacientes con T. Pánico (n=27) tienen una densidad significativamente menor de receptores benzodiazepínicos que los controles (n=18).²
- La densidad (Bmax) de receptores de BDZ periféricos fue significativamente menor en pacientes con T. pánico (n=17) que en aquellos con TOC (n=16).³
- La administración de diazepam por largo tiempo a un grupo de pacientes con trastornos de ansiedad restauró a niveles normales el déficit previo (↓37%) en la densidad de r. BZD.⁴
- Los niveles de GABA y lactato fueron significativamente más bajos en el cíngulo anterior y ganglios basales de pacientes con T. pánico medicados (n=22) que en controles (n=25).⁵
- Los ataques de pánico provocados por lactato y CCK4 en pacientes con T. pánico se acompañaron de ↓ pronunciadas de 3-alfa,5-alfa-atopregnanolona.⁶

1. Sajdik TJ, Shekhar A et al. *Eur J Pharmacol* 2000;294:265-272. 2. Pini S et al. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;191:407-411. 3. Marazziti D et al. *Neuropsychobiology* 1994;29:3-11.4. Farrareso C et al. *Acta Psychiatr Scand*, 1990;82:169-73. 5. Ham BJ et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:403-411. 6. Ströhle A et al. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:161-168

PFOL02007



Hallazgos de Imagenología Funcional en Pacientes con Trastornos de Ansiedad

Región cerebral	PTSD	T. Pánico	F. social	TOC
Hipocampo	↓++++	↓+++	↑+++	
Amígdala	↑+++	*	↑++++	
CPF Medial y CA	↓++++	↓+/-	↑+	↑++++
Cingulo posterior	↑+++			
Tálamo	↓+++			
Parietal	↓++++			↑++++
C. Asoc. Visual	↓+/-	↓+/-		
Orbitofrontal	↑+/-	↑+		↑++++
Temporal	↓+/-	↑+		
Ínsula	↑+/-	↑+		
Caudado				↑+/-

En pacientes con T. Pánico la hipocapnia x hiperventilación induce vasoconstricción.
*fMRI permite corregir la falta de resolución anatómica y temporal del PET o el SPECT.
Varios reportes demuestran ahora una activación de la amígdala y áreas corticales periamigdalinas durante la adquisición y extinción del miedo condicionado y en respuesta a estímulos visuales negativos o intimidantes

Bremner JD. Exp Rev Neurotherapeutics 2004;4:275-284; LaBar KS et al. Neuron 1998; 20:937-945; Grodd W, et al. Radiology 1995; 13:283-289

Hipótesis Neuroanatómica del Trastorno de Pánico

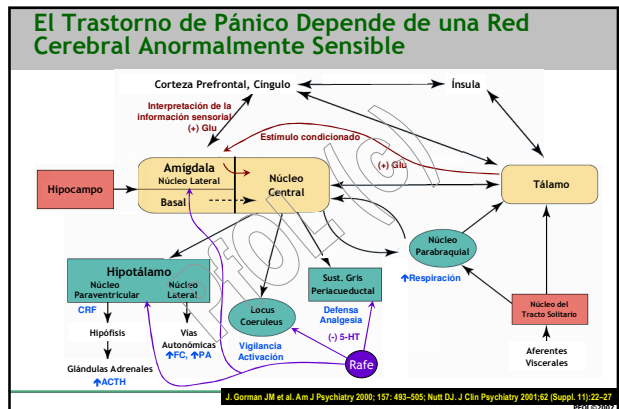
- Existen similitudes entre las consecuencias fisiológicas y comportamentales de los ataques de pánico en humanos y las respuestas condicionadas de temor en animales:
 - Hiperactividad autonómica
 - Temor evocado por estímulos específicos (temor contextual)
 - Evitación de tales estímulos
- La red cerebral en el T. pánico está sensibilizada (condicionada) a estímulos internos (sensaciones corporales) y externos (situaciones o contextos) que la persona asocia a las crisis de pánico.
- Las disregulaciones en las vías cortico-amigdalinas pueden ser el correlato biológico a la tendencia a catastrofizar las sensaciones corporales y a la activación consecuente de la red cerebral.

J. Gorman JM et al. Am J Psychiatry 2000; 157: 493-505

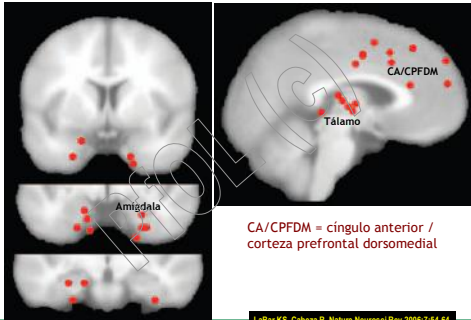
Ansiedad, Pánico y El Eje Hipotálamo Hipófiso Adrenal (HHA)

- Los ataques de pánico espontáneos y los inducidos por agentes panicogénicos no activan el eje HHA.
- Los ataques de pánico espontáneos pueden ser considerados como estresores traumáticos. El eje HHA se sensibiliza progresivamente en pacientes con T. pánico después de la exposición repetida a los ataques.
- La ansiedad anticipatoria, por el contrario, si activa tanto al eje HHA como al eje simpático adrenal. Los corticoides disminuyen la sensibilidad de los r. 5-HT_{1A} hipocámpales alterando la auto-regulación de los niveles de cortisol en sangre y llevando a un incremento constante de los mismos.

Graeff FG. Rev Bras Psiquiatr. 2007;29(Supl 1):S3-6; Graeff FG et al. An Acad Bras Cienc. 2005;77:477-491; McNally RJ, Lukach BM. Am J Psychiatry 1992;149:824-6; Schreiber W, et al. Neuropsychopharmacology 1996;15:7-15



Neuroimágenes Funcionales de Adultos Saludables Durante la Adquisición de Temores Condicionados. Activación de la Via Tálamo-Amigdalocingulada



LaBar KS, Cabeza R. *Nature Neurosci Rev* 2006;7:54-61

PFOL02007