

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría



FACTORES POTENCIALES DE RIESGO
PARA SÍNDROME DE PÁNICO

Estudio Transversal de una Muestra de Atención Primaria

TESIS DOCTORAL

Tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Granada

Dirigida por los profesores

Prof. Doctor Jorge Cervilla Ballesteros

Prof. Doctor Blanca Gutiérrez Martínez

Prof. Doctor Francisco Torres González

DANILO ANDRÉS MILOŠ ESTRADA

2010

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Danilo Andrés Milos Estrada
D.L.: GR 3592-2010
ISBN: 978-84-693-4305-0

TESIS DOCTORAL



**FACTORES POTENCIALES DE RIESGO
PARA SÍNDROME DE PÁNICO**

Estudio Transversal de una Muestra de Atención Primaria

DANILO ANDRÉS MILOŠ ESTRADA

2010

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jorge A. Cervilla Ballesteros, Profesor Titular de Psiquiatría, quien ha sido Tutor y Director de esta Tesis, por la dirección de este trabajo, por su calidad docente, por su fortaleza, empuje y ánimo en los momentos difíciles, por todas las actividades a las que me ha invitado a participar en el desarrollo de la Investigación en el área de Psiquiatría, por la formación, orientación y transmisión de conocimientos que ha realizado siempre de manera cordial y amable, por su generosidad y por el tiempo de dedicación a la realización de este trabajo. Deseo enfatizar mi agradecimiento por la paciencia y la tolerancia que ha tenido conmigo desde el inicio, por haber sido más que un profesor, un guía y un gran amigo.

Al Dr. Francisco Torres González, Profesor Titular de Psiquiatría, por su generosidad, por darme la posibilidad de participar en estudios europeos como PREDICT-D y ABUEL, por su forma de ser cercana y comprensiva, por su disponibilidad para escuchar mis preguntas y por haber dado la autorización para el uso de los datos que se han utilizado en este trabajo de investigación.

A la Dra. Blanca Gutiérrez Martínez, por su permanente apoyo y por sus estimulantes palabras en los momentos de desánimo, por su aporte en los temas relacionados con los factores biológicos y genéticos que se trataron en la introducción, por su calidad humana, cercanía y amistad.

A todos los Profesores de la Sección de Departamental de Psiquiatría y Psicología Médica de la Universidad de Granada, especialmente al profesor Manuel Gurpegui Fernández de Legaria y al Profesor José María López Sánchez, quienes me han aportado

su experiencia, su visión de la disciplina y los espacios de entrenamiento y formación como Doctor en el campo de de la Psiquiatría.

Al Dr. José María Martínez Ortega, compañero y amigo, quien me ha aconsejado, apoyado y ofrecido su tiempo para atender a mis consultas e intentado aclarar mis dudas, creando siempre un clima de compañerismo, mostrando interés y consideración.

A la Dra. Isolde Gornemann Shafer, por haberme otorgado la beca de Investigación en el área de Neurociencias, Neuropsicofarmacología y Psiquiatría de la Fundación *Instituto Mediterráneo para el Avance de la Biotecnología y la Investigación Sanitaria* (IMABIS), lo que me permitió adquirir experiencia y formación en el área Clínica de la Investigación en Psiquiatría, por su apoyo en el ámbito profesional y personal, por su calidad humana y por otorgarme la posibilidad de participar en proyectos de investigación y adquirir experiencia en el área. Por haber sido una gran amiga y por haberme apoyado siempre que estuvo dentro de sus posibilidades

A Fermín Mayoral Cleris, Jefe de sección de Psiquiatría del Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Hospital Civil), por haberme invitado a participar de los proyectos de investigación de los cuales era Investigador Principal, por haberme permitido trabajar en su servicio y por su apoyo en el ámbito profesional y personal. También por la transmisión de conocimientos en el área clínica y por su permanente apoyo y amistad.

A todos mis compañeros del Programa de Doctorado en Psiquiatría, especialmente a Paulette Brangier Wainberg, por haberme apoyado en todo momento y estar siempre disponible para ayudarme a resolver dudas y escuchar mis consultas, por haberme ayudado en el diseño de los gráficos y en la revisión bibliográfica.

A todos los compañeros del equipo de trabajo de CIBERSAM, especialmente a Kathryn McKenney por haberme ayudado en la traducción y lectura de artículos científicos, en el diseño de los gráficos, por su tiempo de dedicación y por su permanente apoyo y amistad.

A todos los pacientes, participantes y entrevistadores de Estudio Predict-D.

A mis padres por haberme dado una sólida formación ética, valorando siempre el esfuerzo y el trabajo y por haberme apoyado en este proyecto personal y académico y por haber considerado siempre mis intereses personales y profesionales para dar este apoyo incondicional.

RESUMEN

Introducción. El síndrome de pánico es una forma de presentación clínica de la sintomatología característica del ataque de pánico, episodio fundamental para establecer el diagnóstico de trastorno de pánico. La presencia del síndrome de pánico en el contexto asistencial de la atención primaria se estima en un 10% aproximadamente según estudios epidemiológicos realizados con diferentes instrumentos de evaluación en varios países. La comorbilidad de este trastorno de ansiedad con otros trastornos psiquiátricos, especialmente con depresión mayor, así como con otros factores de carácter psicológico como el abuso en la infancia, factores demográficos como el sexo y factores socio-ambientales como las relaciones interpersonales, permiten plantear algunas hipótesis sobre los perfiles de riesgo para padecer el síndrome de pánico.

Hipótesis. 1) Múltiples factores ambientales y psicosociales pueden determinar un mayor riesgo de padecer síndrome de pánico. 2) La identificación de un paquete de factores potenciales de riesgo para síndrome de pánico puede ayudar a identificar perfiles personales de riesgo de padecer síndrome de pánico y consecuentemente ayudar a seleccionar medidas preventivas.

Objetivos. 1) Identificar el modelo explicativo más parsimonioso de posibles factores de riesgo asociados con el padecimiento del síndrome de pánico en una muestra representativa de atención primaria. 2) Delinear un perfil de riesgo para padecer síndrome de pánico.

Métodos. Estudio transversal en atención primaria en el que se identificó, mediante uso de la PHQ (Spitzer, 1999), la presencia en la muestra (n=1275) de síndrome de pánico. Se detectó, a su vez, la exposición a posibles factores de riesgo mediante medidas también validadas (Kinge et al., 2006). Mediante regresión logística binaria se estableció un perfil de riesgo multivariante para la presencia de síndrome de pánico (variable dependiente).

Resultados. Prácticamente un 10% de la población de primaria incluida en este estudio presenta Síndrome de Pánico. Se identificó un modelo explicativo transversal para riesgo de síndrome de pánico. El síndrome de pánico también se asocia independientemente a consumo de tranquilizantes. Entre los principales hallazgos encontramos que: a) Las mujeres tienen casi el doble de riesgo de presentar síndrome

de pánico; b) Igualmente, el haber sufrido abuso psicológico en la infancia, prácticamente duplica el riesgo de tener síndrome de pánico; c) Haber sufrido otros acontecimientos vitales estresantes importantes durante los seis meses previos, también multiplica en 1,23 veces el riesgo de síndrome de pánico.; d) El síndrome de pánico es cerca de cuatro veces más frecuente en pacientes que también sufren depresión mayor. Asimismo, se identificaron factores potencialmente “protectores contra síndrome de pánico”. Así, tener un buen nivel de apoyo social disminuye un 33% el riesgo de padecer síndrome de pánico, mientras que tener una buena salud física también disminuye dicho riesgo a razón de un 3% menos por cada punto creciente en la escala de salud física empleada (SF-12).

Conclusiones. El Síndrome de Pánico es frecuente en atención primaria y puede estar aumentado en mujeres, aquellos que han sufrido abuso psicológico en la infancia, los que hayan sufrido acontecimientos vitales estresantes y quienes también padecen de depresión mayor. Por el contrario, dicho síndrome se presenta con menor frecuencia en los que tienen un buen nivel de apoyo social, el riesgo de padecer síndrome de pánico disminuye en quienes tienen una buena salud física.

ÍNDICE GENERAL

I. Introducción

1. Pánico: delimitación conceptual.....	3
1.1. Origen del término.....	3
1.2. Definición del concepto de pánico.....	6
2. Bagaje conceptual del síndrome de pánico.....	10
2.1. El síndrome de pánico en la medicina.....	10
2.2. El síndrome de pánico en la psiquiatría.....	13
3. Encaje nosológico del trastorno de pánico dentro de los trastornos de ansiedad.....	16
3.1. Ansiedad normal y ansiedad patológica.....	16
3.2. Clasificaciones actuales DSM-IV-TR y CIE-10.....	20
3.2.1. Ataque de pánico.....	23
3.2.2. Subtipos de ataque de pánico.....	25
3.2.3. Trastorno de pánico.....	27
3.3. Controversia sobre la nosología del pánico.....	30
3.4. Concepto de ‘síndrome de pánico’.....	31
4. Estudios científicos previos sobre los trastornos de pánico.....	33
4.1. Factores psicológicos.....	33
4.1.1. Teorías psicológicas sobre la etiología del pánico.....	35
a) Interpretación catastrófica de las sensaciones corporales.....	35
b) Teoría de la autoeficacia.....	38
c) Beck: Aproximación cognitiva.....	38
4.1.2. Trastorno de pánico y su relación con otros trastornos mentales.....	40
4.1.2.1. Comorbilidad con los trastornos de personalidad.....	40
4.1.2.2. Comorbilidad con los trastornos de ansiedad.....	44
4.1.2.3. Comorbilidad con depresión.....	47

4.2.	Factores socio-ambientales.....	49
4.3.	Trastorno de pánico e historia de vida.....	53
4.4.	Trastorno de pánico y deterioro funcional y social.....	56
4.5.	Factores biológicos.....	58
4.5.1.	Neurobioquímica del pánico.....	59
4.5.1.1.	Modelo de lactato.....	63
4.5.1.2.	Modelo respiratorio: la desregulación de los gases respiratorios.....	64
4.5.1.3.	Modelo del sistema noradrenérgico.....	64
4.5.1.4.	Modelo neuroanatómico.....	64
	a) Locus Coeruleus.....	65
	b) Amígdala.....	66
	c) El hipocampo.....	66
4.5.2	Neuroimagen en el trastorno de pánico.....	68
4.5.2.1.	Neuroimagen estructural.....	69
	a) Tomografía computerizada (TAC).....	69
	b) Resonancia magnética (RM).....	70
4.5.2.2.	Neuroimagen funcional.....	70
	a) Tomografía por emisión de positrones (PET) y SPECT....	70
	b) Resonancia magnética espectroscópica.....	72
	c) Resonancia magnética funcional (RMf).....	73
4.5.3.	Genética del trastorno de pánico.....	74
4.5.3.1.	Evidencia desde la genética cuantitativa.....	76
	a) Estudios de familia.....	76
	b) Estudios de gemelos y adopción.....	77
4.5.3.2.	Evidencia desde la genética molecular.....	79

a) Estudios de ligamiento.....	80
b) Estudios de asociación.....	81
4.6. Factores médicos: enfermedad somática y salud física.....	83
4.6.1. Enfermedades cardiológicas.....	85
4.6.2. Enfermedades neurológicas.....	87
4.6.3. Enfermedades gastrointestinales.....	90
4.6.4. Enfermedades endocrinas.....	92
4.6.5. Enfermedades respiratorias.....	92
5. Epidemiología descriptiva.....	95
5.1. Prevalencia del pánico.....	96
5.1.1. Estudios epidemiológicos en la comunidad.....	97
5.1.2. Estudios epidemiológicos en atención primaria.....	111
6. Epidemiología Analítica.....	119

II. Hipótesis y Objetivos

1. Hipótesis.....	135
2. Objetivos.....	135

III. Material y Métodos

1. Contexto y diseño del estudio.....	139
2. Muestra.....	140
2.1. Proceso de muestreo.....	140
3. Medición de la variable resultado.....	141
3.1. Síndrome de pánico.....	141
3.2. PRIME MD y PHQ.....	142
3.2.1. Validación del PHQ como instrumento de diagnóstico para el pánico..	144

3.2.2.	Contexto en que se realiza la validación del PHQ.....	146
3.2.2.1.	Participantes en la validación del PHQ como instrumento diagnóstico.....	146
3.3.	Profesionales de la salud mental.....	149
3.3.1	Precisión: Acuerdo con los profesionales de la salud mental.....	149
4.	Medición de variables independientes.....	153
4.1.	Instrumentos utilizados.....	154
5.	Análisis estadístico.....	158
IV.	Resultados	
1.	Descriptivos de la muestra.....	161
2.	Asociaciones univariantes con síndrome de pánico.....	166
3.	Asociaciones multivariantes con síndrome de pánico.....	174
V.	Discusión	
1.	Aspectos generales.....	179
2.	Sobre la prevalencia del síndrome de pánico.....	181
3.	Sobre las asociaciones univariantes.....	185
4.	Sobre las asociaciones independientes, posibles factores de riesgo y el modelo explicativo.....	192
5.	Fortalezas y limitaciones del estudio.....	203
6.	Discusión global.....	206
VI.	Conclusiones	211
VII.	Referencias bibliográficas	215

ÍNDICE DE TABLAS

I. Introducción

Tabla 1. Características claves de los ataques de pánico según DSM-IV-TR.....	7
Tabla 2. Clasificación actual de los trastornos de ansiedad.....	22
Tabla 3. Criterios diagnósticos DSM-IV-TR para crisis de angustia.....	24
Tabla 4. Resumen de los datos encontrados en el National Comorbidity Survey.....	46
Tabla 5. Alteraciones neurobioquímicas implicadas en el pánico.....	61
Tabla 6. Agentes panicogénicos clasificados según su mecanismo de acción.....	63
Tabla 7. Prevalencia de pánico en pacientes cardíacos.....	86
Tabla 8. Prevalencia del trastorno de pánico en la comunidad.....	108
Tabla 9. Prevalencia del trastorno, ataque y síndrome de pánico en atención primaria.....	116
Tabla 10. Estudios sobre los factores de riesgo para los trastornos de pánico.....	130

II. Material y Métodos

Tabla 11. Variable de resultado del síndrome de pánico.....	152
Tabla 12. Codificación del síndrome de pánico según Spitzer, 1999.....	153
Tabla 13. Variables seleccionadas como factores de riesgo en el estudio PREDICT.....	154

IV. Resultados

Tabla 14. Perfil sociodemográfico y clínico de la muestra.....	162
Tabla 15. Posibles factores de riesgo asociados con pánico.....	172
Tabla 16. Posibles factores de riesgo no asociados con pánico.....	173
Tabla 17. Asociaciones independientes con síndrome de pánico.....	176

ÍNDICE DE FIGURAS

I. Introducción

Figura 1. Goran: Pan and Maenad Wall Plaque.....	5
Figura 2. Evolución histórica conceptual del ataque de pánico.....	15
Figura 3. Esquema del concepto síndrome de pánico.....	32
Figura 4. Modelo cognitivo del pánico de Clark, 1986.....	37
Figura 5. Estudios epidemiológicos en la comunidad.....	110
Figura 6. Prevalencia de los trastornos de pánico en atención primaria.....	118
Figura 7. Estudios sobre los factores de riesgo para los trastornos de pánico.....	132

II. Resultados

Figura 8. Distribución por géneros en la muestra.....	161
Figura 9. Distribución por estado civil de la muestra.....	163
Figura 10. Estado de convivencia entre los participantes del estudio.....	163
Figura 11. Situación laboral de los participantes del estudio.....	164
Figura 12. Nivel de estudios de la muestra.....	164
Figura 13. Situación de vivienda de los participantes del estudio.....	165
Figura 14. Prevalencia del síndrome de pánico.....	165
Figura 15. Comparación por género de individuos con y sin síndrome de pánico.....	166
Figura 16. Comparación por edad de individuos con y sin síndrome de pánico.....	167
Figura 17. Comparación por estado civil de individuos con y sin síndrome de pánico..	167
Figura 18. Comparación por situación laboral de individuos con y sin síndrome de pánico.....	168
Figura 19. Comparación de individuos con y sin síndrome de pánico comórbido con depresión.....	169

Figura 20. Comparación de individuos con y sin síndrome de pánico y presencia o ausencia de historia familiar de trastornos de ansiedad.....	170
Figura 21. Comparación de individuos con y sin síndrome de pánico con respecto al abuso psicológico, físico y sexual en la infancia.....	171
Figura 22. Comparación de individuos con y sin síndrome de pánico y número de acontecimientos vitales estresantes.....	171
Figura 23. Modelo Predictor Multivariante de Síndrome de Pánico.....	175
Figura 24. Gráfica del modelo final de riesgo-protección para el pánico.....	207

I. INTRODUCCIÓN

1. Pánico: Delimitación conceptual

1.1. Origen del término

El término Pánico es relativo al dios Pan (Πάν) de la mitología griega (fig. 1) que en esta lengua significa todo (Pabon and Urbina, 2010), y que en medicina conserva este mismo significado utilizándose como prefijo (Yetano and Alberola, 2003). La palabra pánico deriva del griego y describe un estado desagradable inducido por la intervención del dios Pan (Papakostas *et al*, 2003). Esta divinidad se representa como un genio mitad hombre mitad animal, que tiene en su cara una expresión de astucia bestial y se le atribuye agilidad, rapidez, nerviosismo y un deseo sexual insaciable, está permanentemente al acecho de las ninfas, es difuso y surge espontáneamente en cualquier parte. La principal característica de Pan es causar el terror y el miedo. En un «himno homérico» se relata el terror que sintió su madre Dríope ante el ser monstruoso que acababa de dar a luz (Grimal, 1981).

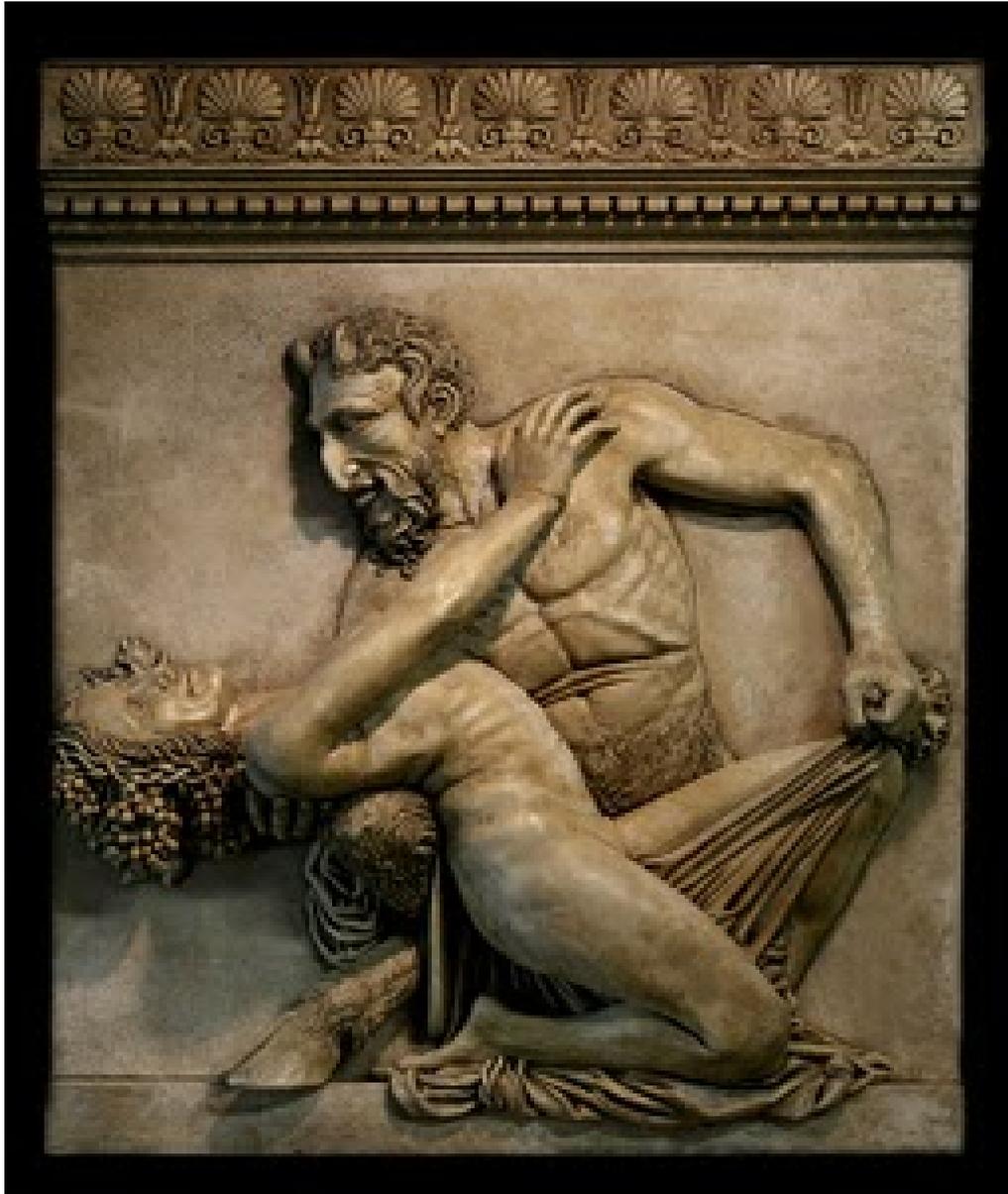
James Hillman, autor del libro “Pan y la Pesadilla” (Hillman, 2007), es el mayor representante contemporáneo de la psicología analítica y fundador del Dallas Institute of Humanities. En su ensayo sobre el tema, describe la existencia de Pan escondido en los oscuros rincones de los bosques y las cavernas y señala que estos contextos ambientales en los que vive Pan, fueron comprendidos por los neoplatónicos como los representantes materiales de los recodos en los que reside el impulso, es decir, aquellos oscuros agujeros

de la psiquis desde donde nace el pánico, entendido como una experiencia que está fuera del control volitivo del sujeto.

La premisa fundamental del trabajo de Hillman es que en los complejos sintomáticos que hoy presenciamos en la práctica clínica de la psicología y la psiquiatría, se representan las imágenes de los dioses mitológicos, como núcleos arquetípicos de estos complejos sintomáticos en forma de síndromes. El valor del ensayo de Hillman, radica en la asociación establecida entre la representación de Pan, manifestado en cualquiera de sus múltiples formas, y la similitud que presenta en la actualidad con las alteraciones psicopatológicas que recoge la psiquiatría y la psicología modernas. En palabras del autor:

“Pan sigue vivo todavía. [...]. De modo que podemos esperar encontrarnos a Pan en la consulta del psicoterapeuta, donde en realidad no faltan pruebas de su presencia”
(Hillman, J., 2007).

Figura 1. Goran “*Pan and Maenad wall plaque*” (Pan y Ménades, Placa de muro)



1.2. Definición del concepto de Pánico

La definición de Pánico que se encuentra en el Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua (D.R.A.E.), considera que este estado de terror o miedo sería el resultado de una amenaza o peligro real: *“Se dice del miedo extremado o del terror producido por la amenaza de un peligro inminente, y que con frecuencia es colectivo y contagioso”*. Esta definición es válida para comprender la descripción del estado en tanto reacción normal. Sin embargo, se hace necesaria una descripción más detallada del fenómeno, que nos permita entender su relación con la ansiedad patológica y poder introducir el concepto en campo psiquiátrico.

En la psicología científica, el pánico se define como un miedo intenso que aparece bruscamente y priva de discernimiento a quien lo experimenta (Dorsch, 1994). Se presenta individualmente y también colectivamente. Se dice especialmente de estados de intenso miedo en grandes grupos de individuos con reacciones caóticas de huida. En esta definición se encuentran tres elementos relevantes asociados a la presencia del miedo: la brusca aparición, la falta de discernimiento y la reacción caótica de huida. Estos elementos se consideran componentes necesarios para la definición de pánico, sin embargo existen más precisiones descriptivas en la medida que nos aproximemos a su definición como trastorno mental.

En psicopatología se describe el concepto de pánico destacando características específicas de la reacción de miedo o angustia, se describe como una crisis de angustia en la que el sujeto percibe un peligro inminente sin causa suficiente. Su corazón se acelera,

tiene palpitations, sudores y ahogos, entre otros síntomas vegetativos (Tabla 1). La reacción de pánico se considera la brusca descarga de la angustia acumulada que conduce a un derrumbamiento de la conducta reflexiva y en la cual se ponen en marcha automatismos tales como el reflejo de huida y la tempestad de movimientos (Spoerri, 1975).

Tabla 1. Características claves de los ataques de pánico según DSM-IV-TR

<i>Área sintomática</i>	<i>Síntoma</i>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Palpitaciones, taquicardia, latidos fuertes ▪ Dolor en el pecho o incomodidad
Autonómica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sudor ▪ Escalofríos o sofocos ▪ Temblores o sacudidas
Pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Falta de aliento o sensación de ahogo
Neurológica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vértigos o mareos ▪ Parestesias
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asfixia ▪ Náusea o malestar intestinal
Psicológica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desrealización ▪ Despersonalización ▪ Miedo a perder el control o volverse loco

En el Diccionario de Psicología y Psiquiatría de Santiago López Galán (López Galán, 2008), el pánico se define como ansiedad y miedo violento e irrazonable. Temor o sensación de ansiedad intensa, súbita e irresistible que produce terror y alteraciones fisiológicas inmediatas que provocan inmovilidad paralizante o comportamientos histéricos e insensatos.

Dicho miedo se define como una reacción emocional a la amenaza; es la fuerza que motiva las conductas defensivas (Pinel, 2003). También descrito como el estado emocional desagradable que consiste en las respuestas psicofisiológicas y psicológicas de una verdadera amenaza externa o peligro, como agitación, estado de alerta, tensión y la movilización de la reacción de alarma (Dorland, 2007). O simplemente como un sentimiento de agitación o temor causado por la presencia o inminencia de peligro (The American Heritage, 2007).

Definimos por lo tanto, y para efectos de este trabajo, el miedo como la emoción producida como respuesta a una situación de peligro real que produce un sentimiento interno de temor y cambios fisiológicos de índole neurovegetativo. La consideramos una emoción normal que conduce a una respuesta defensiva adecuada y oportuna, y el pánico, lo definimos como un estado de intenso miedo, que anula toda capacidad defensiva del sujeto y produce el bloqueo del razonamiento, se mantiene internamente sin un estímulo conocido, causando una excitación aumentada y prolongada por el organismo (sistema nervioso vegetativo, activación neuroendocrina y química).

En resumen, el origen del término pánico viene del griego y se refiere al terror causado por una divinidad mitológica que recibe el nombre de Pan. La definición del concepto de pánico admite formulaciones bastante similares en las ciencias psicológicas en sentido global. En las definiciones que ofrece la psicología, la psicopatología y la psiquiatría, se puede ver que el concepto de pánico está estrechamente ligado a los conceptos de miedo, angustia y ansiedad. Las principales características del síndrome de

pánico son la sintomatología neurovegetativa, la pérdida de la capacidad reflexiva y la desorganización conductual.

Finalmente cabe mencionar que existen diversas definiciones e interpretaciones de pánico que provienen de la filosofía, de la historia, de la psicología arquetípica, del psicoanálisis y de la mitología, entre otras; las cuales no se abordaran en esta tesis. Tampoco se abordará la perspectiva moral del miedo en todas las sociedades y la obligatoriedad de la superación del mismo. El pánico, en este trabajo se analizará desde una perspectiva médica para lo cual resulta necesario hacer un recorrido por los diferentes términos médicos que han intentado describir el concepto a través de la historia en la medicina.

Nota: El concepto de pánico se abordará en esta tesis entendido como síndrome (ver en el apartado 3 la definición de “síndrome de pánico”), lo que permite una concepción más amplia y ajustada al instrumento de evaluación del fenómeno en estudio. Del mismo modo, se utiliza la terminología “ataque de pánico” en lugar de “crisis de angustia” con el propósito de homogenizar la línea conceptual de esta tesis, destacando el pánico como fenómeno central, aun cuando en las traducciones de inglés al español se utiliza el término “crisis de angustia”.

2. Bagaje conceptual del síndrome de pánico

2.1. El síndrome de pánico en la medicina.

En el presente apartado se realiza un breve recorrido histórico del concepto de pánico en la medicina revisando la evolución de determinados términos médicos que hacen referencia a las manifestaciones clínicas de la ansiedad tipo pánico. Se ha dividido, artificialmente, en dos apartados (Síndrome de pánico en la medicina y Síndrome de pánico en la psiquiatría) para facilitar y esclarecer su lectura, aún cuando, inevitablemente existe un continuo en las descripciones sintomatológicas y en el desarrollo de las formulaciones sindrómicas del pánico, así como existe un inevitable continuo entre la medicina y la psiquiatría, entendida la segunda como especialidad de la primera.

Las manifestaciones ansiosas en forma de crisis fueron descritas ya desde el inicio de la medicina hipocrática con el término histeria y atribuidas a migraciones de útero. Posteriores definiciones de angustia fueron interpretadas de manera muy distinta por cardiólogos y alienistas del siglo XIX, lo que dio lugar a una significativa variedad de figuras clínicas, dando paso a las tres principales vías de análisis del fenómeno de la angustia, las cuales organizan su propias explicaciones etiopatogénicas, clínicas y terapéuticas, la vía cardiológica, la vía neurológica y la vía psicopatológica (Vallejo Ruiloba J. and Gastó Ferrer C., 2000). La multitud de términos médicos y psiquiátricos que en origen intentaban describir el ataque de pánico y las condiciones o estados relacionados con la ansiedad y su sintomatología, fueron todos abandonados para ubicarse bajo los

términos ataque de pánico y trastorno de pánico (Papakostas, Y. G., Eftychiadis, A., Papakostas, G. I., and Christodoulou, G. N., 2003).

Las primeras descripciones del síndrome de pánico en la medicina nacen en el suelo de cardiología y no en el campo la psiquiatría, ya que en la historia de la psiquiatría, la ansiedad aparece tardíamente como entidad clínica independiente en el siglo XX. Aunque escasamente documentadas, estas descripciones son mencionadas, por la mayoría de los autores, como referencia histórica de las primeras descripciones del síndrome de pánico. Se considera que Hartshone en 1864 describió un cuadro clínico que llamó “Agotamiento cardíaco” y posteriormente Arturo Bowen Richards Myers en 1870 (Myers A.B.R, 1870) lo habría intentado definir en los mismos términos, incluyendo la noción de “reacción”, esbozando la segunda descripción de este síndrome en el campo de la medicina cardiológica.

Según Vallejo y Gastó (Vallejo Ruiloba J. and Gastó Ferrer C., 2000). En 1867 W.C. MacLean, profesor de Medicina Militar en el Royal Victoria Hospital, describió en jóvenes soldados el cuadro clínico que llamó *corazón irritable*, caracterizado por un ritmo rápido y tumultuoso del corazón, este cuadro con propósitos administrativos más que clínicos se incluyó en la categoría de enfermedad valvular del corazón.

Sin embargo, la gran mayoría de los autores están de acuerdo en que la descripción original del síndrome de Pánico se atribuye a Jacob Méndez DaCosta que en 1871, en su artículo titulado: “*On Irritable Herat; a Clinical Study of a from of a funcional Cardiac Disorder and its consequences*” (Da Costa, 1871), lo describe bajo la denominación de

“*Irritable heart*” (corazón Irritable), o síndrome DaCosta (Clarke, 1903; Mariani and Bulacio, 1992; Papakostas, Y. G., Eftychiadis, A., Papakostas, G. I., and Christodoulou, G. N., 2003; Roy-Byrne *et al.*, 2006; Weiss, 1952).

DaCosta, a mediados del siglo diecinueve, utilizó el término “*corazón irritable*” para describir un síndrome reminiscente de los ataques de pánico actuales. La descripción de DaCosta derivó tanto de su experiencia como médico durante la Guerra Civil Norteamericana, como de informes de médicos militares británicos y alemanes del siglo anterior. La descripción definía un trastorno que combina fatiga de esfuerzo, disnea, un gemido en la respiración, palpitaciones, sudoración, temblor, una sensación “aching a la izquierda praecordium”, fatiga absoluta, una exageración de los síntomas a los esfuerzos, completa y ocasionalmente síncope.

El comienzo de las descripciones clínicas de este síndrome, nacen con el siglo XX con las primeras descripciones que se atribuyen a Sir Thomas Lewis (Lewis T, 1918), que publica en *The Journal of Nervous and Mental Disease* un artículo titulado: “*Report on neuro-Circulatory Astenia and its Management*”. Lewis describió un cuadro similar que padecían los soldados durante la primera Guerra Mundial, al que llamó “Síndrome de esfuerzo” y llegó a la conclusión de que lo que ocurría era que estos sujetos experimentaban un agotamiento extremo debido al estrés de la guerra o también, en algunos que tenían una constitución débil de origen físico o psicológico.

En 1918, Oppenheimer (Oppenheimer *et al.*, 1918) identifica un cuadro idéntico que llama “astenia neurocirculatoria”, también en combatientes de la primera Guerra Mundial.

Aunque se describió en soldados sometidos a intenso estrés físico y psicológico este síndrome.

2.2. El Síndrome de pánico en la psiquiatría

Sigmund Freud trataba en su mayoría a pacientes ambulatorios que presentaban trastornos que no les impedían vivir en la comunidad, estos pacientes “neuróticos” permitieron a Freud describir la categoría independiente de “*neurosis de ansiedad*”, la cual fue definida alrededor de la propia ansiedad, que posteriormente se transformó en eje central de la patología neurótica y del psicoanálisis en su totalidad.

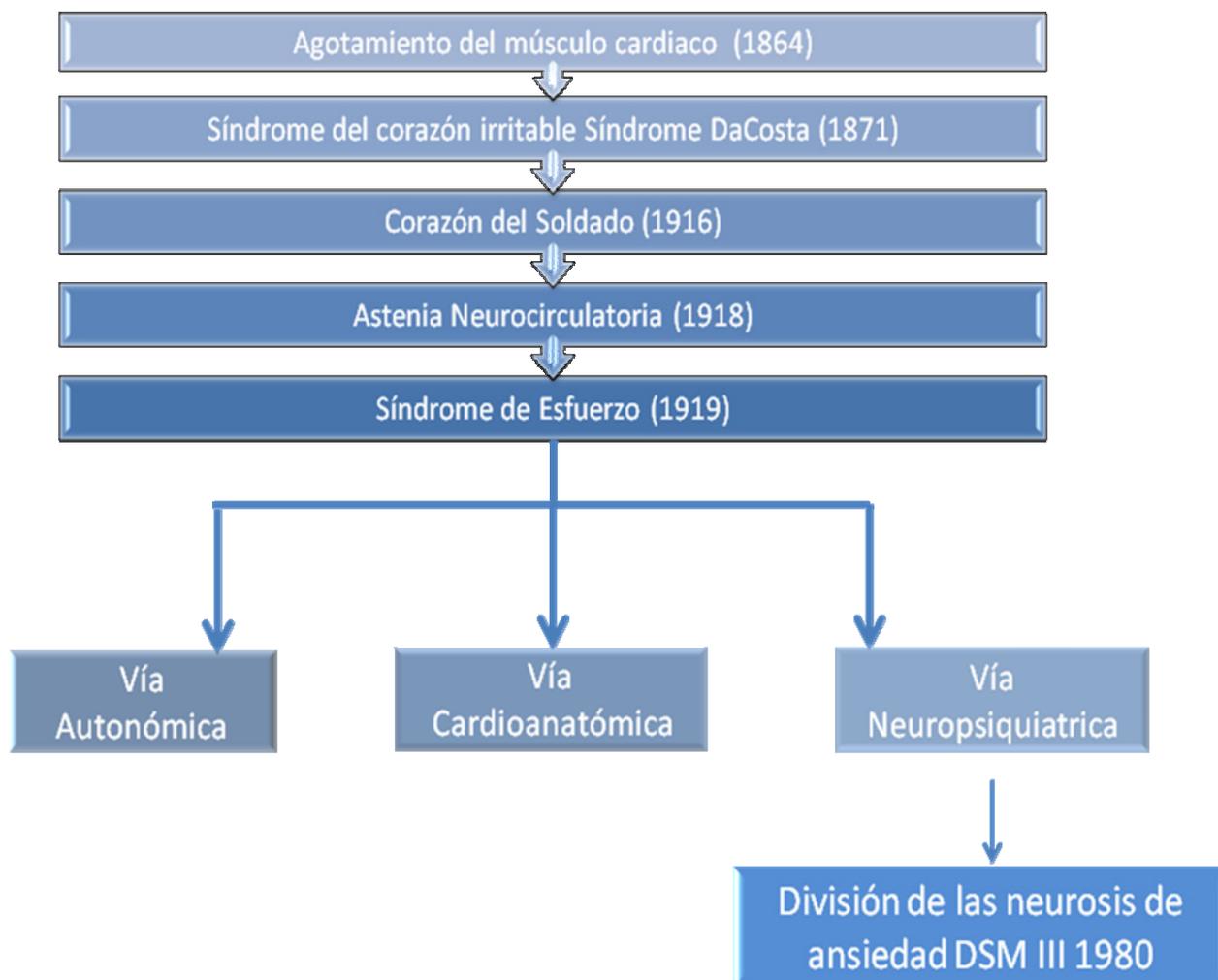
Freud en sus *Fragmentos de la correspondencia con Flies* (Freud, 1894), en su manuscrito A, establece su tesis número 5: “*La desazón periódica es una forma de la neurosis de angustia, que en otros casos se exterioriza en fobia y ataques de angustia*”. Desde el punto de vista nosográfico, Freud crea una categoría específica para este fenómeno clínico, caracterizado por un síntoma fundamental, -la angustia-, pero no sin especificar las características de su presentación clínica, siempre considerando la excitabilidad general como telón de fondo. Así afirma que “la neurosis de angustia aparece en dos formas: *estado permanente y ataque de angustia*. Ambas se combinan fácilmente, no hay ataque de angustia sin síntomas permanentes”

Con respecto a la descripción clínica de la sintomatología, Freud se refiere a lo que hoy denominamos ataque de pánico, como otra manifestación sobresaliente de la neurosis de angustia, es decir, la presencia de crisis de angustia, los cuales considera que adquieren distintas formas de presentación. Destaca en primer lugar la presencia de taquicardia cuando refiere que algunos pacientes presentan una perturbación de la actividad cardíaca,

como palpitaciones, arritmia o taquicardia. En segundo lugar, menciona los síntomas que hoy clasificamos como disnea o sensación de dificultad respiratoria para los cuales dice: “otros, del aparato respiratorio, con disnea y ataques semejantes a los asmáticos”. En tercer lugar la sudoración, especialmente nocturna; y en cuarto lugar: “los temblores son frecuentes, así como también la bulimia y el vértigo”.

En 1962, Klein y Fink (Klein and Fink, 1962) utilizan el término pánico, para referirse a los ataques de angustia. El establecimiento del ataque de pánico y del trastorno de pánico con su significado actual en los sistemas oficiales de diagnóstico, se acredita a Donald Klein, psiquiatra experto en los trastornos de pánico, quien aportó una nueva conceptualización sobre este tipo de trastornos, describiendo precisamente un tipo de perturbación que aparece de forma paroxística, en forma de ataques, que desde entonces se llaman “ataques de pánico”, que vino sino a sustituir si a describir una nueva forma evolutiva de la ansiedad que se presentaba en forma de raptos o paroxismos a diferencia de la ansiedad normal que es más bien una situación permanente, un estado. Klein identificó un grupo de pacientes agorafóbicos que respondían a los antidepresivos tricíclicos, y en quienes los ataques de pánico precedían al desarrollo de la agorafobia. Propuso además que la impredecibilidad y la naturaleza devastadora de los ataques de pánico conducían a una gran preocupación y temor y, eventualmente, a la agorafobia.

Figura 2. Evolución histórico conceptual del ataque de pánico. (Modificado de Gastó y Vallejo, 2004).



3. Encaje nosológico del trastorno de Pánico dentro de los trastornos de ansiedad

En el presente apartado se examina de manera sucinta, la diferencia entre ansiedad normal y ansiedad patológica enfatizando el carácter adaptativo de la primera y el carácter persistente de la segunda, hasta llegar a la concepción de la ansiedad, como síntoma nuclear de un grupo de trastornos clínicos llamados trastornos de ansiedad. En segundo lugar, se hace un recorrido por la nosografía del síndrome de pánico a través de las diferentes clasificaciones hasta llegar a la situación actual, describiendo en detalle el lugar que ocupa dentro de las clasificaciones vigentes, los criterios diagnósticos y su sintomatología. Finalmente se invita a la reflexión sobre las controversias que existen con respecto a la nosografía de los trastornos de ansiedad en general y del pánico en particular, para terminar describiendo en concepto de síndrome de pánico, núcleo central de esta tesis que se ubica entre el ataque y el trastorno de pánico.

3.1. Ansiedad normal y ansiedad patológica.

La ansiedad es una de las emociones humanas básicas que promueve una adecuada respuesta adaptativa ante situaciones de tensión peligro o amenaza, se percibe como una sensación desagradable de expectación aprehensiva, de presentimiento de peligro ante una situación determinada. Aun cuando el sujeto que la experimenta, otorga una significación legítima a su experiencia, esta vivencia conlleva complejos cambios fisiológicos,

cognitivos y conductuales que producen un estado de alerta y excitación que permite al individuo afrontar la amenaza, cumpliendo así una función homeostática. (Heerlein, 2000).

La ansiedad sirve para movilizar las operaciones defensivas del organismo, y tiene un papel tan esencial como el dolor, en su calidad de instrumento de supervivencia. Además, la ansiedad no excesiva es la base del aprendizaje y de la motivación para obtener placer y evitar el sufrimiento. De este modo, la ansiedad sería un mecanismo adaptativo que permite al organismo poner en marcha unas conductas de defensa y que aparece, por tanto, ante cualquier circunstancia que represente una amenaza o un peligro real para el propio sujeto, o que sea interpretada como tal.

La ansiedad patológica se diferencia de la normal en que el estado de alerta o excitación sobrepasa los límites del umbral emocional, la frecuencia con la que se presenta aumenta y no se retira incluso cuando el sujeto no se encuentra expuesto al estímulo desencadenante: (1) Se hace persistente, (2) intensa (3) autónoma con respecto a los estímulos medio ambientales, (4) desproporcionada a los eventos que la causan y (5) genera conductas evitadoras o retraimiento. (Hernandez G., 2005). Por lo tanto la ansiedad patológica se diferenciaría de la ansiedad normal por las características de su presentación, (repetición, intensidad, anacronismo, autonomía, desproporción y consecuencias en la conducta del sujeto), podríamos añadir que afecta en forma negativa al rendimiento y al funcionamiento psicosocial, pero no por la cualidad de la emoción en sí misma.

La ansiedad patológica por tanto, puede estar presente en la gran mayoría de afecciones médicas, entidades clínicas o enfermedades, ya que estas constituyen para el sujeto una amenaza a su integridad física, a su salud, actividad cotidiana y en último

término, a su supervivencia, adquiriendo así la categoría de síntoma. La ansiedad, en su calidad de síntoma y puesta en relación con otros síntomas de carácter psicológico o fisiológico, está presente en casi todas las categorías psiquiátricas. Cuando la ansiedad se considera el núcleo central de una serie de síndromes clínicos específicos, se configura la categoría que engloba estos síndromes con el rotulo de “trastornos de ansiedad”.

En el marco de los trastornos de ansiedad y dentro de estos síndromes clínicos específicos para los cuales la ansiedad patológica es el núcleo central, encontramos la crisis de angustia, crisis de ansiedad o ataque de pánico (panic attack), definiciones que están presentes en los manuales y diccionarios de psiquiatría y psicología clínica, cuyo objetivo es la descripción clínica de una categoría diagnóstica con una psicopatología que la caracteriza dentro de una nosología específica.

El ataque de pánico fue formalmente reconocido como entidad clínica en 1972 en Estados Unidos por los criterios diagnósticos de John P. Feighner et al. (Feighner JP, 1972) quien publica en *Archives of General Psychiatry* un artículo titulado “Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric Research”, donde establece criterios diagnósticos para 14 enfermedades psiquiátricas basados en estudios de pacientes ambulatorios y pacientes hospitalizados con el propósito de proporcionar un marco para la comparación de datos y para promover la comunicación entre los investigadores de la psiquiatría. En este documento se reconoce formalmente por primera vez en Estados Unidos la existencia del “Ataque de Ansiedad” (anxiety attacks) dentro de la categoría de “Neurosis de Ansiedad”. Feighner se refiere a los ataques de ansiedad como esenciales para del diagnóstico de

Neurosis de Ansiedad. (Feighner JP, Robins E Guze SB Woodruff RA Jr Winokur G Munoz R., 1972).

En 1980 se considera la fecha oficial de la inclusión del Trastorno de Pánico en las Clasificaciones Internacionales de Diagnóstico Psiquiátrico por su inclusión en DSM III. En 1992 la OMS lo incluyó en la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 10. (American Psychiatric Association, 1980; World Health Organization, 1992). El trastorno de pánico, comúnmente conocido como Ataque de Pánico, figura en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, tercera edición (DSM-III), en el marco de los trastornos de ansiedad." (American Psychiatric Association, 1980; Health and Rhyne, 1986; Papakostas, Y. G., Eftychiadis, A., Papakostas, G. I., and Christodoulou, G. N., 2003).

En el DSM-III-R, el trastorno de pánico es definido por la presencia de ataques de pánico recurrentes, espontáneos y no desencadenados por un evento precipitante. Deben presentarse por lo menos cuatro ataques en un mes, y concurrir por lo menos cuatro de una lista de síntomas que incluyen predominantemente actividad autonómica, síntomas de ansiedad, despersonalización, miedo a morir y miedo de volverse loco. (American Psychiatric Association., 1987).

La característica esencial de la presencia del síndrome de pánico, es que la crisis se presente sin un evento desencadenante identificable en el ambiente, ni tampoco como consecuencia de la acción directa de una enfermedad o agente químico exógeno. Se debe tener en consideración: 1: la presencia de una alteración de la conducta del sujeto en relación a las crisis, 2: que no exista otro trastorno psiquiátrico o enfermedad médica que

se identifique como la causa de la reacción y 3: que no se deba a la acción de sustancias psicotrópicas, drogas o psicofármacos.

Como veremos, existen factores precipitantes como la ansiedad generalizada, patología en la relación familiar, consumo de alcohol o drogas en los progenitores, enfermedades que han dejado secuelas o problemas económicos que se han encontrado en el historial de los pacientes, así como los sucesos vitales “*life events*” acaecidos en los últimos años (Barlow D.H., 1988; Faravelli and Pallanti, 1989; Garcia Losa, 2001; Sandin and Chorot, 1993).

3.2. Clasificaciones actuales: DSM-IV-TR y CIE-10

Los trastornos de ansiedad representan un grupo importante de problemas clínicos que comprende un abanico diferente de condiciones patológicas. El DSM-IV distingue entre el trastorno de pánico (con o sin agorafobia), la fobia específica (simple), la fobia social, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de estrés agudo y el trastorno adaptativo. La OMS ofrece la Clasificación Internacional de las Enfermedades CIE 10 y dedica el Capítulo V a los Trastornos Mentales y del Comportamiento. En este capítulo la ansiedad clínica se ubica entre los “trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomórfos”, (F40-F48). Se establece aquí una equivalencia de estos trastornos y se incluye, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

Específicamente, los cuadros de ansiedad ante situaciones bien definidas o ante objetos externos no amenazantes son denominados trastornos de ansiedad fóbica (F40); en “otros trastornos de ansiedad” (F41) se incluyen el Trastorno de Pánico, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno mixto ansioso-depresivo, otro trastorno mixto de ansiedad, otros trastornos de ansiedad especificados y el trastorno de ansiedad sin especificación. En F42 se describen los cuadros obsesivo-compulsivos, que como los cuadros de F41, están menos relacionados con situaciones específicas o con estímulos particulares. Situaciones de estrés pueden causar trastornos adaptativos o postraumáticos (F43). En los trastornos disociativos (F44) y somatomórfos (F45), la ansiedad es menos relevante y por lo mismo menos distinguible (World Health Organization, 1992).

La versión más reciente del manual de la APA, el DSM-IV-TR, se publicó en inglés en 2000 y en español el 2002 y reconoce doce trastornos de ansiedad. A los trastornos disociativos, somatomórfos y adaptativos les asigna capítulos propios (American Psychiatric Association., 1987; American Psychiatric Association, 1994).

La CIE 10 enfatiza la presencia de la agorafobia y el DSM-IV-TR enfatiza la presencia del pánico. De allí surgen algunas diferencias de nomenclaturas, por ejemplo, la clasificación OMS habla de agorafobia sin pánico y de agorafobia con pánico. En cambio el DSM IV-TR habla de pánico sin agorafobia y de pánico con agorafobia.

Tabla 2. Clasificación actual de los trastornos de ansiedad

DSM-IV (1994) Trastornos de angustia	CIE-10 (1993) Trastornos neuróticos por estrés y somatoformes
<ul style="list-style-type: none"> • Fobia simple • Fobia social • Agorafobia sin crisis de angustia 	<p>Trastornos fóbicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fobia simple • Fobia social • Agorafobia
<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno por crisis de angustia • Con agorafobia • Sin agorafobia 	<p>Otros trastornos de ansiedad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastorno por crisis de angustia
<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno por ansiedad generalizada 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno por ansiedad generalizada • Trastorno mixto de ansiedad-depresión
	<p>Trastorno Obsesivo compulsivo</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno por estrés postraumático 	<p>Reacciones de estrés y trastornos de adaptación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacción de estrés agudo • Trastorno por estrés postraumático • Trastorno de adaptación
<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno de ansiedad sin especificar 	

(Modificado de Salgado, Bataller y Vallejo-Ruiloba en Vazquez-Barquero y colaboradores 1998)

A continuación se describirá en detalle las principales características diagnosticas y la sintomatología específica del (a) ataque de pánico; y del (b) trastorno de pánico

3.2.1. Ataque de pánico

En el DSM IV se distingue el ataque de pánico del trastorno de pánico según sus características diagnósticas, a causa de que los ataques de pánico o crisis de angustia pueden aparecer en cualquier otro trastorno de ansiedad. La característica principal del ataque de pánico es la aparición aislada o temporal de miedo o malestar de carácter intenso que se acompaña de al menos 4 de un total de 13 síntomas somáticos o cognoscitivos (Tabla 3). El ataque de pánico o crisis de angustia consiste en una súbita descarga neurovegetativa con una intensa vivencia de muerte que dura desde 15 hasta 30 minutos. La crisis se inicia de forma brusca y alcanza su máxima expresión dentro de los primeros 10 minutos. En principio las crisis deben ser espontáneas, aunque en el devenir clínico más tarde se asocian a circunstancias específicas fobógenas. En el DSM-IV se definen los criterios de crisis de pánico, sin embargo existen formas mitigadas que no cumplen los criterios o donde predomina algún síntoma en concreto tal como: vivencias súbitas de despersonalización, crisis pseudovertiginosas, asmátiformes, etc.

Tabla 3. Criterios diagnósticos DSM-IV-TR para crisis de angustia:

Aparición episódica y recortada de miedo o malestar intensos, acompañada de cuatro (o más) de los siguientes síntomas, que se inician bruscamente y alcanzan su máxima expresión en los primeros 10 minutos.

1. Palpitaciones, sacudidas del corazón o elevación de la frecuencia cardíaca
 2. Sudoración
 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
-

Lo informado por los pacientes que han descrito su experiencia en un contexto terapéutico, incluye principalmente el temor a morir, tener un accidente vascular cerebral o un infarto y el urgente deseo de huir del lugar donde se encuentran en el momento en que aparece la crisis. Los estímulos ambientales que pueden actuar como desencadenantes de las crisis de angustia y el modo de inicio de las mismas, permiten diferenciar básicamente tres tipos de crisis: 1) inesperadas (no relacionadas con estímulos ambientales), 2)

situacionales (desencadenadas por estímulos ambientales) y 3) más o menos relacionadas con los estímulos ambientales. En este tipo de crisis el sujeto puede presentar la crisis en situaciones específicas relacionadas con estímulos ambientales pero también existe la posibilidad de enfrentarse a los mismos estímulos sin que aparezca la crisis, de todas maneras, la exposición a los estímulos ambientales específicos que en otro momento han desencadenado las crisis aumenta la probabilidad de sufrir una crisis nuevamente.

Los síntomas característicos del ataque de pánico se pueden asociar, aunque no de manera estricta, con el trastorno en el cual se presentan, de este modo, la falta de aire es más frecuente en las crisis de angustia que se presentan en el trastorno de angustia con y sin agorafobia. Sin embargo, para el diagnóstico de Trastorno de angustia con o sin agorafobia, requiere que la crisis de angustia se dé de manera inesperada. Otro síntoma, el rubor, es más frecuente en las crisis de angustia de tipo situacional, del mismo modo, las crisis de angustia situacionales son más frecuentes en las fobias sociales y específicas. Las crisis que son más o menos relacionadas con estímulos ambientales, son especialmente frecuentes en el trastorno de angustia, aunque es posible que aparezcan también en la fobia social y fobia específica. Cabe resaltar que no existe una relación exclusiva entre el diagnóstico de un trastorno de angustia y el tipo de crisis.

3.2.2. Subtipos de ataque de pánico.

La división del síndrome de pánico en diferentes subtipos, según las características de presentación de las crisis, no ha estado exenta de controversia a causa de sus múltiples limitaciones metodológicas y diferentes paradigmas que han orientado la investigación.

Desde la descripción original realizada por Donald Klein (Klein, D. F. and Fink, M., 1962) e introducida en la nomenclatura internacional en la tercera edición del DSM (American Psychiatric Association, 1980), el pánico, en sus dos posibles presentaciones, ataque de pánico y trastorno de pánico, ha sido objeto de numerosos estudios de investigación clínica, epidemiológica, genética, neurobiológica y psicofarmacológica, entre otras.

Durante las últimas décadas, poco ha variado la descripción clínica de lo que se ha dado en llamar ataque de pánico, hecho que puede observarse claramente en su descripción original del DSM-III y posteriormente en las versiones DSM-III-R y DSM-IV de la American Psychiatric Association. Desde entonces, numerosos investigadores han estudiado los subtipos de síntomas de los ataques de pánico, tal como se define en las distintas versiones del DSM.

En la versión DSM-IV-TR, el trastorno de pánico se define como un trastorno relativamente heterogéneo, donde su característica principal es la experiencia de los recurrentes ataques de pánico inesperados, que abarca una variedad de síntomas somáticos, fisiológicos y cognitivos que pueden variar según los pacientes (American Psychiatric Association., 1987).

La más reciente, crítica y exhaustiva revisión de la literatura empírica acerca de los subtipos de ataques de pánico, ha sido realizada por Katharina Kircanski et al, (Kircanski *et al*, 2009). En este trabajo la autora parte considerando el pánico como un trastorno heterogéneo, compuesto por una variedad de síntomas somáticos, fisiológicos y cognitivos que se presentan durante las repetidas crisis o ataques, y realiza un examen de los datos

publicados en diferentes estudios, con el propósito de observar si es posible concluir que los ataques de pánico pueden o no clasificarse en diferentes subtipos de diagnóstico o funcionales. El examen se centra en los datos publicados desde el año 2000, con la publicación del DSM-IV-TR, complementado con los datos replicados publicados desde 1980, con la publicación del DSM-III y, posteriormente, el DSM-IV. En los resultados encuentra que es posible identificar cinco conjuntos de síntomas de angustia que dan origen a los subtipos de pánico (respiratorias, nocturno, *nonfearful (sin miedo)*, cognitivo y vestibular) que se agrupan en diversos grados de consistencia. Sin embargo, ninguno de estos subtipos posibles presenta suficiente fiabilidad, esta aparente falta de resultados puede estar relacionada con inconsistencias metodológicas o limitaciones en los estudios revisados.

Finalmente la autora concluye que sería necesario considerar los factores genéticos en las futuras investigaciones, con el propósito de agrupar los subtipos de pánico en referencia a una base de tipo biológico y no solo por las características de la sintomatología.

3.2.3. Trastorno de pánico

El síntoma básico de este trastorno es el ataque de pánico. Se trata de un episodio de angustia intolerable, de comienzo brusco, de breve duración y carácter espontáneo, no ligado a sucesos claramente identificables. Los síntomas característicos están constituidos por combinaciones variadas de sentimientos de aprensión, miedo o terror, junto a manifestaciones físicas que van desde síntomas cardiovasculares y respiratorios, hasta

molestias abdominales, pasando por sensaciones de mareo, sudoración, temblor, hormigueos y escalofríos. En algunos casos el paciente refiere sentimientos de extrañeza referidos a sí mismo o a su entorno (Chappa, 2006).

El trastorno de pánico constituye una entidad clínica más estable cuyo núcleo central es la presencia de ataques de angustia recidivantes e inesperadas, seguidas de la aparición, durante al menos un mes, de preocupaciones persistentes por la posibilidad de padecer nuevos ataques de angustia y por sus posibles implicaciones o consecuencias, o bien de un cambio comportamental significativo relacionado con estas, lo que se establece como el criterio A de diagnóstico según DSM-IV.

Que la característica principal del diagnóstico de trastorno de pánico sea la presencia de ataques, permite establecer como sintomatología central de este trastorno, aquella descrita para el ataque de pánico. Con la repetición de los ataques, el paciente desarrolla un nivel de ansiedad anticipatoria generado por el miedo a sufrir otro ataque, por lo que el segundo rasgo distintivo de este cuadro, es la preocupación por la aparición de un nuevo episodio. Este se delimita en el tiempo como criterio diagnóstico estableciendo el espacio de un mes como el periodo en que deben persistir estas preocupaciones. Junto a estas preocupaciones por la aparición de un nuevo ataque, los sujetos experimentan sensaciones de ansiedad constantes o intermitentes que no están directamente relacionadas con un evento o acontecimiento específico. Como consecuencia de esta ansiedad persistente o intermitente, puede el sujeto ser conducido a un constante temor sobre su estado de salud, aún en ausencia del ataque, temer estar enfermo o padecer los efectos

secundarios de algún tratamiento farmacológico cuya importancia real no es proporcional a la reacción emocional del sujeto.

Las dificultades que los enfermos experimentan en sus actividades diarias pueden conducir a un estado de desmoralización. A nivel psíquico, el sujeto se encuentra nervioso, inquieto, con malestar que afecta a veces a capas profundas; está irritable, le preocupa el futuro, e interpreta sus sensaciones de forma hipocondríaca. Interpreta los síntomas que le agobian de forma insospechada, como manifestaciones de una enfermedad física grave, y consecuentemente acude con frecuencia a los servicios médicos de urgencia o a las consultas de diversos especialistas, según el síntoma dominante en el cuadro clínico, acostumbra a anticipar un desenlace catastrófico como resultado de sus síntomas físicos, por ejemplo la creencia de que un dolor de cabeza indica la presencia de un tumor cerebral; duerme angustiado, se siente desmotivado y con “falta de fuerza” o “falta de carácter”, los resultados del examen médico, así como las pruebas de laboratorio, resultan normales y por lo general el llanto le alivia. Esta experiencia tan dramática, lógicamente afecta al pensamiento, la percepción y el aprendizaje, estos sujetos suelen faltar al trabajo o a la escuela producto de sus preocupaciones médicas incluyendo visitas al médico, lo que puede dar lugar a despidos o expulsiones de los centros educativos.

En el trastorno de pánico, los ataques no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o a una enfermedad médica, Criterio (C). No se han identificado hallazgos de laboratorio que permitan diagnosticar con seguridad un trastorno de angustia. Sin embargo se han observado alteraciones en analíticas en grupos de individuos con trastorno de angustia en comparación con grupos de control, entre las que destaca la alcalosis

respiratoria compensada (es decir, disminución de los niveles de dióxido de carbono y bicarbonato, con un pH casi normal).

3.3. Controversia sobre la nosología del Pánico

Las controversias sobre la nosología del pánico no pueden separarse de la controversia de que existe sobre la nosología de aquellos síndromes específicos cuyo núcleo central es la ansiedad, es decir a la categoría de los *Trastornos de Ansiedad*.

Las categorías de ansiedad actualmente aceptadas en los sistemas internacionales de clasificación de trastornos mentales y enfermedades (DSM-IV y CIE-10), son herederas de las primeras taxonomías clásicas de las neurosis, concepto que ha desaparecido de los sistemas de clasificación vigentes, dando paso a los cuadros clínicos actuales configurados en torno a la ansiedad, entre ellos el ataque de pánico, cuya heterogeneidad se ha plasmado en los diferentes subtipos de presentación del mismo. La ansiedad generalizada ha quedado como un residuo inespecífico de la ansiedad endógena (pánico) o como una categoría difusa e independiente que recuerda poderosamente a la vieja neurastenia. (Vallejo Ruiloba J. and Gastó Ferrer C., 2000).

En las últimas décadas ha habido controversia en la literatura científica sobre la relación entre la agorafobia y trastorno de pánico. El punto de vista prevaleciente de la psiquiatría americana, tal como se refleja en el DSM-IV, ha sido que la agorafobia (AG) es casi siempre una complicación del trastorno de pánico (PD). Una visión alternativa, más estrechamente ligada con la psiquiatría Europea y reflejada en la CIE-10, es que la

agorafobia es un trastorno distinto que puede o no seguir a la aparición de ataques de pánico. En la CIE-10, el diagnóstico de trastorno de pánico con agorafobia, sólo se da si se ha excluido un primer diagnóstico agorafobia. Los estudios epidemiológicos apoyan la idea de que la AG puede ocurrir comúnmente en ausencia de trastorno de pánico. En el estudio National Comorbidity Survey Replication, aproximadamente el 40% de los individuos con AG nunca cumplieron con los criterios para PD (Kessler *et al*, 2006).

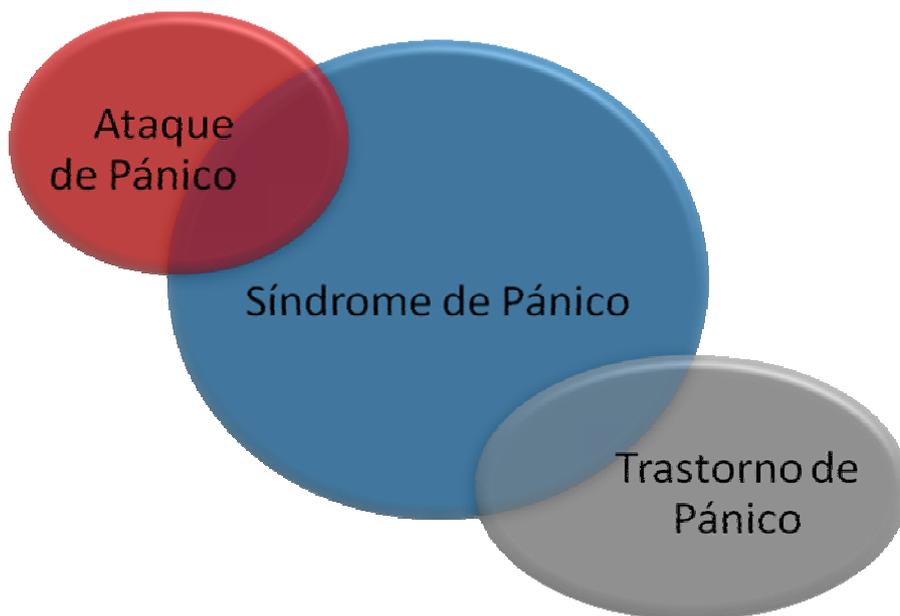
Así, en el último siglo el concepto de pánico ha progresado desde ser una parte sintomática integral de una neurosis hasta ser un trastorno psiquiátrico definido e independiente. Si bien lo anterior es extensamente aceptado, la relación de pánico con la agorafobia permanece controvertida, como se advierte en las diferencias entre los dos sistemas principales de clasificación de las enfermedades psiquiátricas (DSM y CIE). Pese a las diferencias conceptuales entre estos dos sistemas, existen menos diferencias en los criterios diagnósticos reales.

3.4. Concepto de “Síndrome de Pánico”

El pánico entendido como síndrome no constituye una entidad clínica independiente, sino que se refiere a la presencia de la sintomatología característica la crisis de pánico descrita anteriormente. El enfoque de esta tesis identifica el pánico en este sentido más amplio, identificando la presencia de los principales síntomas constituyentes del diagnóstico, es decir: La alteraciones involuntarias en la respiración, el aumento de la frecuencia cardíaca, el dolor o presión en el pecho, el sudor y la sensación de ahogo, obtenidas de la respuesta dicotómica a las siguientes preguntas: a. ¿Le faltaba la

respiración? b. ¿Le latía el corazón más aprisa, más fuerte o a saltos? c. ¿Sentía dolor en el pecho o presión?, d. ¿Sudaba?, e. ¿Sentía como si se estuviese ahogando? (Descrito en detalle en el capítulo de material y métodos).

Figura 3. Esquema del concepto síndrome de pánico



4. Estudios científicos previos sobre los trastornos del pánico

El presente capítulo se centra en los estudios que identifican los factores de riesgo y/o factores asociados al pánico en sentido global, es decir, al síndrome de pánico, trastorno de pánico y ataques de pánico. Este capítulo se divide en cuatro partes. 1. Factores psicológicos, 2. Factores socio-ambientales, 3. Factores biológicos y 4. Factores médicos, que incluye enfermedad somática y salud física. Entre los factores psicológicos se revisan brevemente algunas teorías psicológicas explicativas del pánico y la relación de pánico con otros trastornos psiquiátricos. En el apartado de factores socio-ambientales, se incluyen las experiencias traumáticas de en la infancia que en también podrían considerarse como factores psico-sociales. En el apartado de factores biológicos se mencionan factores neurobioquímicos, factores genéticos y algunos hallazgos encontrados con las modernas pruebas de neuroimagen. Cabe mencionar que muchos de estos factores se superponen o pueden considerarse parte lo mismo. Finalmente se revisan los estudios que relacionan el trastorno de pánico con las enfermedades médicas en las cuales este se presenta con mayor frecuencia.

4.1. Factores Psicológicos

En este grupo de factores se pueden clasificar como factores desencadenantes aquellos que son más comúnmente referidos por los pacientes, dentro de este grupo los más destacados son: estrés psíquico, sobreestimulación sensorial (especialmente auditiva y

visual), ingestión de determinadas sustancias, mala alimentación o ayuno (hipoglucemia), hipotensión (especialmente en verano por deshidratación) e hiperventilación.

En pacientes que padecen ataques de pánico se han observado los siguientes mecanismos psicopatológicos:

1. Gran incremento en los niveles de percepción interoceptiva respecto a la población en general. Por ejemplo es llamativa la capacidad de estos pacientes de reconocer cambios en su ritmo cardíaco, cambios vasomotores, de temperatura corporal, etc.

2. Estas percepciones interoceptivas son interpretadas por el paciente como anticipatorias de una descompensación brusca, sino mortal. Dicho mecanismo desencadena habitualmente la crisis y/o la incrementa.

3. El estado de conciencia durante la crisis de pánico se encuentra alterado cualitativamente y cuantitativamente. La conciencia se toma confusa y el foco de atención se centra en la vivencia de pánico sin poder apartarse de ellas.

4. La cotidiana vivencia de muerte inminente ("avant premier de la mort") desencadena en estos pacientes una reformulación de su forma y sentido de existencia, tal como ocurre en ciertos pacientes terminales.

5. El sufrimiento padecido durante la crisis de pánico es tan penoso que algunos pacientes

Refieren preferir "morir realmente" antes que seguir sufriendo. Por otro lado se genera tal pánico al pánico (ansiedad anticipatoria a la crisis) que muchas veces actúa como factor desencadenante en sí mismo.

6. Los pacientes con P.D. suelen ser individuos con poca capacidad de adaptación a situaciones nuevas (viajes, casamiento, graduación, etc.). Este tipo de circunstancias sociales suelen observarse en los períodos de agudización o desencadenamiento del P.D.

7. En el análisis de la personalidad de este tipo de pacientes se destacan la presencia de rasgos obsesivos y fóbicos. Los diferentes mecanismos intervinientes en la crisis de pánico se encuentran relacionados en forma consecutiva, eslabonada y circular, generando un circuito de retroalimentación positiva.

4.1.1. Teorías psicológicas sobre la etiología del pánico

a) Interpretación catastrófica de las sensaciones corporales.

Desde el enfoque cognitivista, Clark D. M. (Clark, 1986) en "*A cognitive approach to panic*"). Sostiene que la "interpretación catastrófica" de las sensaciones corporales es lo que produce el ataque de pánico. El modelo cognitivo de Clark es fundamentalmente un modelo atribucional. El sujeto que experimenta sensaciones corporales, que pueden ser respuestas normales de ansiedad, como: palpitaciones, falta de aliento o mareo, ante eventos rutinarios como el ejercicio físico; o respuestas que no están relacionadas con la ansiedad: ira, excitación, alegría; aplica a las sensaciones corporales experimentadas, un esquema cognitivo sobre amenazas potenciales, es decir, haría una interpretación

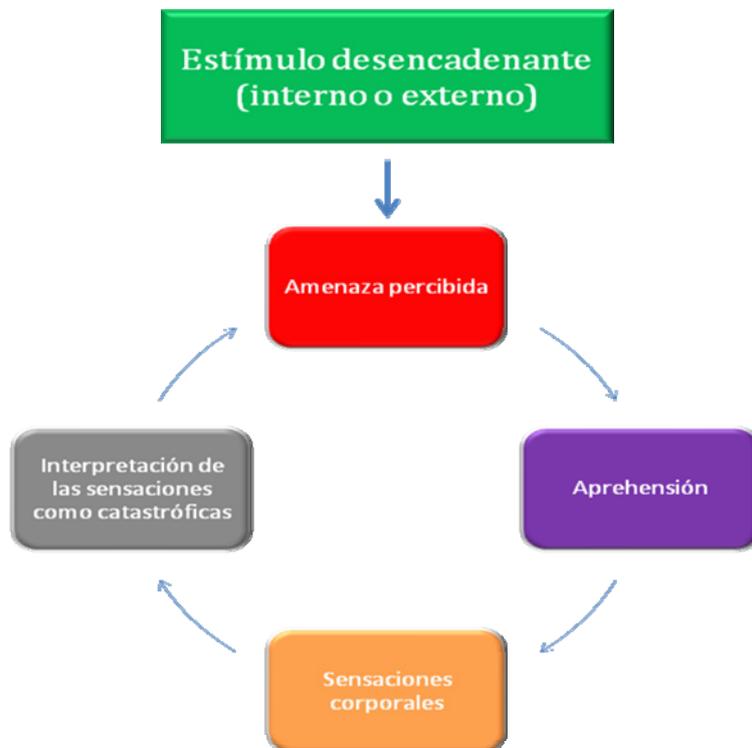
catastrófica que consistiría en convertir estas señales corporales normales, en señales de peligro inminente, el sujeto distorsiona cognitivamente el valor amenazante de tales sensaciones. De este modo, las palpitations se interpretarían como señal de un inminente colapso circulatorio o un ataque al corazón (parada cardíaca). Estas interpretaciones catastróficas incrementan el grado de ansiedad, que aumenta la aprensión hasta un nivel en que se produce una hiperventilación, un decremento del anhídrido carbónico y aumento del PH en sangre hasta desembocar en el ataque de pánico. (Clark, D. M., 1986).

Por lo que hemos mencionado, un amplio rango de estímulos puede producir ataques de pánico porque se interpretan como amenazantes. Esto produciría, según Clark, un “estado aprensivo suave” acompañado por las sensaciones corporales asociadas con la activación ansiosa. La explicación de Clark del trastorno de pánico postula la existencia de un círculo vicioso en el cual las malinterpretaciones de las sensaciones corporales de ansiedad producen los ataques de pánico. En la Figura 4 aparecen de forma esquemática los postulados de la teoría de Clark.

Inicialmente Clark (Clark, D. M., 1986) argumentó que los ataques de pánico siempre resultaban de una malinterpretación catastrófica de las sensaciones corporales tanto internas como externas, aunque en algunas personas este proceso podría ser incluso inconsciente. Sin embargo, más recientemente (Clark, 1996) se ha centrado en la importancia de la naturaleza repetitiva de los ataques de pánico. Clark marca la diferencia entre los eventos infrecuentes y autonómicos que se catalogan como ataques de pánico en la población general y los ataques de pánico recurrentes que normalmente terminan siendo diagnosticados como trastorno de pánico. Clark sugiere que sólo estos últimos deberían ser

relacionados con las malinterpretaciones catastróficas de las sensaciones corporales. De acuerdo con esto, el tratamiento debe ir dirigido a disminuir estas malinterpretaciones catastróficas.

Figura 4. Modelo cognitivo del pánico de Clark (1986)



b) Teoría de la autoeficacia

La teoría de la autoeficacia (*Self-Efficacy*) fue desarrollada por Albert Bandura en 1997 en su obra “*Self-Efficacy: The Exercise of Control*” (Bandura, 1997). El autor introduce el concepto de “autoeficacia” y desarrolla un modelo explicativo del pánico, particularmente de la crisis de pánico, identificando como el principal mecanismo psicológico que interviene en el desencadenamiento del ataque: el sentido de amenaza. En el modelo de Bandura se atribuye un papel secundario a la percepción de peligro, y asume que el peligro percibido es un efecto de la baja autoeficacia. Este modelo considera que el sentido de amenaza es el eje central del trastorno de pánico, ya que frente al peligro percibido como amenaza o a los peligros propios de la relación con el ambiente, la percepción de ser capaz de afrontarlos determinaría la intensidad del miedo. Por lo tanto, en la teoría de Bandura, la amenaza percibida va a depender no sólo de la evaluación de los peligros del ambiente, sino también de la autoevaluación de las capacidades de afrontamiento percibidas. Las variaciones en la percepción de autoeficacia conducirán a cambios en el peligro percibido, y a su vez, el mejoramiento en la reducción de la sintomatología del pánico dependería de los cambios en “autoeficacia”.

c) Beck: Aproximación Cognitiva.

La teoría de Beck reúne las dos posturas anteriores, pero ha sido ampliamente ignorada. El concepto de malinterpretación de las sensaciones corporales deriva de la teoría de Beck. Sin embargo, existe una importante diferencia. La teoría de Beck era una teoría de la ansiedad más amplia que la de Clark. La teoría de Beck, de la cual se deriva el

constructo de MCSC sugiere que, aunque la ansiedad ocurre por la evaluación de los eventos o situaciones como amenazantes, esta evaluación se deriva de cuatro elementos constituyentes de los cuales el “coste percibido o pavor del peligro” es sólo uno de ellos.

Los otros tres elementos son:

- Percepciones de la probabilidad del peligro.
- Capacidad de afrontamiento.
- Factores de rescate.

Para Beck, el problema central de los trastornos de ansiedad es un sentido de vulnerabilidad definido como *“la percepción de la persona sobre sí misma como sujeta a peligros externos e internos sobre los cuales le falta control o éste es insuficiente para proporcionarle un sentido de seguridad”* (Beck, 1985; Casey *et al*, 2004).

Por lo tanto, en la teoría de Beck, lo que contribuye a la ansiedad es la interacción entre las cogniciones negativas relativas a la presencia del peligro y las cogniciones positivas de control o afrontamiento. Sin embargo, Clark sólo va a tener en cuenta las cogniciones negativas en forma de malinterpretaciones catastróficas de las sensaciones corporales, postura que ha dominado las teorías cognitivas del pánico hasta la fecha

4.1.2. Trastorno de Pánico su relación con otros trastornos mentales

Es frecuente encontrar comorbilidad psiquiátrica entre este tipo de pacientes, así como en sujetos que presentan trastornos relacionados con el abuso de drogas ilícitas o consumo de alcohol. Se ha visto que el 83,3% de los pacientes reciben tratamiento por abuso de sustancias y que tenían trastorno de pánico, presentan por lo menos algún otro trastorno psiquiátrico (Starcevic *et al*, 1993).

El Trastorno de Pánico se asocia frecuentemente con otros trastornos psiquiátricos, particularmente con trastornos de ansiedad o trastorno depresivo (Katon, 2006). La revisión de Goodwin pone de manifiesto que el trastorno de pánico se asocia con agorafobia, trastornos somatomórfos, trastornos afectivos y trastornos por abuso de sustancias. En el presente apartado de este capítulo se examina la relación del trastorno de pánico y su comorbilidad psiquiátrica considerando los trastornos que se presentan con mayor frecuencia de manera comórbida con el pánico, trastorno de personalidad, trastornos de ansiedad y trastornos depresivos. La relación entre el trastorno de pánico y/o ataques de pánico con el abuso de drogas o alcohol se revisa en el apartado siguiente de Factores socio-ambientales.

4.1.2.1. Comorbilidad con los trastornos de personalidad

La relación entre trastorno y/o ataque de pánico y personalidad, es una cuestión que ha suscitado un elevado interés científico en las últimas décadas. Las preguntas más frecuentes que se plantean los investigadores son: ¿Existe una asociación entre el trastorno

de pánico y trastornos de personalidad? y ¿Determinados rasgos o dimensiones de la personalidad están asociados con el trastorno de Pánico?

Resulta importante destacar que hay dos principales formas de abordar el tema. En primer lugar la relación entre trastorno de personalidad y trastorno de pánico que aborda el problema desde la personalidad patológica, y la segunda cuestión es si existen rasgos o dimensiones de la personalidad que se relacionen con el pánico.

De acuerdo con lo anterior, existen dos principales modelos de personalidad que permiten aproximarse al tema: Los modelos categoriales y los modelos dimensionales. Los primeros clasifican la personalidad patológica a través de entidades clínicas independientes, como por ejemplo, los trastornos de la personalidad en DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) y que presenta diversas limitaciones metodológicas y dificultades conceptuales, ya que por lo general existe una frecuente concurrencia de trastornos de personalidad teóricamente distintos, y del mismo modo, los rasgos patológicos, así como los trastornos, pueden predisponer, concurrir con o ser el resultado de un trastorno mental; sin que la investigación hasta el momento sea concluyente a favor de una de estas posiciones (Dolan-Sewell *et al*, 2001).

Otros autores han destacado las limitaciones de los estudios sobre pánico y personalidad apuntando distintas razones como la metodología transversal, la falta de datos epidemiológicos que permitan la comparación con la población normal (Lenzenweger *et al*, 1997), el modelo de relación entre el eje I y el eje II (Trull and Sher, 1994) o que los

criterios diagnósticos de los trastornos de ansiedad en el eje I, se sobreponen con los criterios para los trastornos de personalidad en el eje II (Taylor, 2000).

Diversos estudios sobre trastornos de personalidad y trastornos del eje I, demuestran que estos se encuentran más frecuentemente asociados con trastornos de ansiedad y trastornos afectivos asociados de manera comórbida, que con cada uno de estos trastornos de forma aislada. En el caso de los pacientes con trastorno de pánico esta afirmación también es cierta, ya que cuando se asocia a depresión, muestran una prevalencia mayor de trastornos de personalidad en relación al pánico puro, particularmente trastorno de personalidad límite, dependiente y obsesivo-compulsivo. (Iketani *et al*, 2002a), y cuando se asocia con otros trastorno de ansiedad como la agorafobia también aumenta la prevalencia del trastorno de personalidad (Iketani *et al*, 2002b).

En un estudio realizado en Italia se evaluó un grupo de pacientes y a un grupo control. Cuarenta y dos pacientes con trastorno de pánico, 18 con depresión mayor, 35 con ambas condiciones y 45 sujetos sanos, se evaluaron con el Cuestionario de Personalidad Tridimensional y la Entrevista Estructurada para el DSM-III R-Trastornos de la Personalidad. Entre aquellos pacientes que tenían trastorno de pánico sin depresión mayor (59%) del total, se encontró una prevalencia de 38% de trastorno de personalidad del clúster C. El 17% correspondía al tipo dependiente, 14% al tipo evitativo y el 5% al obsesivo-compulsivo. Entre los que tenían trastorno de pánico y depresión mayor el (89%) del total. 65% presentaba trastornos de personalidad, del clúster C, y el trastorno de

personalidad de tipo dependiente fue el que presentó mayor prevalencia con un 41%. (Ampollini *et al*, 1999).

Debido a que la mayoría de los estudios son retrospectivos es difícil saber si las alteraciones de personalidad no son más que secuelas del trastorno en sí o por el contrario, representan un factor predisponente.

Un segundo estudio del mismo autor sobre personalidad y características de temperamento, evaluado mediante la Entrevista Estructurada para el DSM-III-R Personality Disorders-Revised (SIDP-R) y el Cuestionario de Personalidad Tridimensional (TPQ), respectivamente, en el cual se evaluaron 62 pacientes. 22 tenían trastorno de pánico y depresión mayor y 40 solo el trastorno de pánico. Se encontró una diferencia significativa en la prevalencia de los trastornos de la personalidad. Entre los pacientes que tenían trastorno de pánico y depresión, el 86% presentaba trastorno de personalidad, frente al 62%, que sólo tenía trastorno de pánico ($P < 0,05$). El 50% de los que tenía trastorno de pánico y depresión presentaba trastorno de personalidad dependiente, frente al 17%, que sólo tenían trastorno de pánico ($P < 0,01$). Los que tenían trastorno de pánico y depresión, 9% presentó además trastorno de personalidad límite. No se encontró este trastorno en los que sólo tenían pánico ($P = 0,05$) (Ampollini *et al*, 1997).

Otro estudio realizado por Latas *et al* (2000), reveló una prevalencia del 45% del trastorno de personalidad en pacientes con trastorno de pánico y agorafobia. La mayor se encontró en el clúster C (28%).

Los trastornos de la personalidad también han demostrado que pueden afectar el curso del trastorno de pánico. En un estudio cuyo propósito fue examinar los trastornos de personalidad que afectan a la severidad clínica en pacientes con trastorno de pánico, se concluyó que quienes presentan trastorno personalidad presentan una mayor severidad clínica en el trastorno de pánico (Ozkan and Altindag, 2005).

El más reciente estudio publicado sobre el tema, explora la determinación de cómo los rasgos y trastornos de la personalidad influyen en la etiología de pánico. En 1981, una muestra aleatoria de adultos mayores de 18 años, residentes de Baltimore, se evaluaron con la Diagnostic Interview Schedule (DIS). Los resultados sugieren que los rasgos de la personalidad por evitación y dependiente son los factores predisponentes, o al menos los marcadores de riesgo, para el trastorno de pánico (Bienvenu *et al*, 2009).

4.1.2.2. Comorbilidad con los trastornos de ansiedad.

Las condiciones de comorbilidad para el trastorno de pánico son relevantes ya que afectan el curso y pronóstico de la enfermedad, así como su respuesta al tratamiento. Aunque la agorafobia no se considera un trastorno comorbido, su presencia con el trastorno de pánico representa una perturbación más grave e implica una mayor probabilidad de que se presente uno o más diagnósticos comórbidos. Cuando la agorafobia se asocia al trastorno de pánico, habitualmente aparece tras el primer ataque. La literatura ha documentado que el pánico presenta altos índices de comorbilidad con el trastorno de ansiedad generalizada, la fobia social y otros trastornos de ansiedad (Marshall, 1996). Por otra parte, se ha visto que el trastorno de pánico presenta una menor comorbilidad con

otros trastornos de ansiedad que el trastorno obsesivo-compulsivo y la fobia social y además, el trastorno obsesivo-compulsivo y la fobia social tienen mayor probabilidad de presentarse conjuntamente que cada uno de ellos por separado con el pánico (Perugi *et al*, 1999).

Uno de los primeros estudios sobre el tema encontró que el 28% de pacientes con trastorno de pánico había presentado síntomas prodrómicos de ansiedad generalizada con una duración media de 5 años antes de la aparición de su primer ataque de pánico (Garvey *et al*, 1988).

En un estudio realizado en Japón con 233 pacientes ambulatorios que cumplían criterios DSM-IV para el trastorno de pánico, se encontró que aquellos que padecían además agorafobia, presentaban una duración mayor del trastorno de pánico y una alta prevalencia con el trastorno de ansiedad generalizada (Kikuchi *et al*, 2005). Una década antes, Seguí (Segui *et al*, 1995a) había encontrado, entre 83 pacientes que presentaban trastorno de pánico, que el 24% tenía comorbilidad con fobia social. Lo relevante, es que la edad de inicio de la fobia social es anterior a la de trastorno de pánico en el 95% de los casos. La comorbilidad del paciente con fobia social y trastorno de pánico induce a tener una edad más temprana de inicio de trastorno de pánico ($p < 0,05$), a tener más trastornos obsesivo compulsivo ($p < 0,05$), puntuaciones más altas en todas las subescalas del SCL-90, a excepción de las fobias y una mayor gravedad en la escala de fobia social medidos con el Cuestionario Temor de Marks & Mathews (Marks and Mathews, 1979).

En el estudio *European Study of the Epidemiology of Mental Disorders* (ESEMeD), se observa que el pánico, en el último año, está altamente correlacionado con el trastorno

de ansiedad generalizada, con el trastorno de estrés postraumático y con la agorafobia (Alonso *et al*, 2004).

A continuación se resumen los datos del *Nacional Comorbidity Survey* en relación con el ataque y el trastorno de pánico y su comorbilidad con otros trastornos de ansiedad (Kessler, R. C., Chiu, W. T., Jin, R., Ruscio, A. M., Shear, K., and Walters, E. E., 2006).

Tabla 4. Resumen de los datos encontrados en el estudio National Comorbidity Survey*

	AP solo		AP con agorafobia		TP sólo		TP con agorafobia		χ^2
	%	O.R (IC)	%	O.R (IC)	%	O.R (IC)	%	O.R (IC)	
TAG	10.0	2.4 (1.7-3.2)	31.9	8.5 (4.9-14.6)	21.3	4.4 (2.9-6.8)	15.0	2.6 (1.4-4.8)	33.6
FE	21.0	2.4 (2.0-3.0)	73.7	24.0 (13.8-41.4)	34.3	3.8 (2.7-5.3)	75.2	25.8 (14.3-46.6)	153.8
FS	18.8	1.9 (1.6-2.4)	65.5	16.6 (7.7-35.8)	31.1	3.1 (2.3-4.2)	66.5	15.5 (9.3-25.8)	82.4
TEPT	12.0	3.0 (2.3-3.9)	24.2	5.8 (2.3-14.6)	21.6	5.0 (3.3-7.5)	39.6	11.6 (6.8-19.7)	40.7
TOC	2.1	1.5 (0.5-4.3)	0	NA	8.2	5.4 (1.8-16.1)	19.6	20.2 (5.5-73.9)	20.8
TAS	7.7	3.1 (2.3-4.0)	13.8	6.3 (2.7-14.5)	11.0	4.4 (2.6-7.5)	23.5	11.6 (7.1-19.0)	40.6
Cualquier TA	45.0	3.2 (2.7-3.8)	94.9	77.9(24.9-244.1)	66.0	7.2 (5.5-9.3)	93.6	56.2 (22.4-141.0)	43.7

*Adaptada de Kessler et al. 2006.

Tanto el trastorno de pánico con agorafobia, así como el ataque de pánico con agorafobia presentan una alto porcentaje de comorbilidad con cualquier otro trastorno de ansiedad. Más del 90% de los pacientes que presentan ataque o trastorno de pánico, presentan otro trastorno de ansiedad, principalmente fobia específica y fobia social. Los porcentajes para estas mismas fobias, aun cuando siguen siendo las más altas, son bastante menores cuando se presenta el ataque o el trastorno de pánico sin agorafobia.

4.1.2.3. Comorbilidad con depresión.

Probablemente la comorbilidad del trastorno de pánico y del ataque de pánico con los trastornos de ánimo, particularmente con depresión mayor, sea una de las más frecuentes encontradas en psiquiatría, varios estudios confirman esta asociación (Ballenger, 1998; Gorman and Coplan, 1996; Johnson and Lydiard, 1998; Reich *et al*, 1993; Roy-Byrne *et al*, 2000). Considerando las cifras de prevalencia del trastorno de pánico en la población general y en atención primaria (3,5%, a lo largo de la vida; 2,3% en el último año; y desde 6,5% a 19% en atención primaria. (Pary and Lewis, 1992); y la prevalencia de la depresión, que se estima que en torno al 15% en la población general (Shigemura, 2007) y en torno al 20% en atención primaria (Simon *et al*, 2004), la probabilidad de que ambos trastornos se den en un mismo sujeto, es muy alta. Por otra parte, la tendencia a la cronicidad en la depresión y la recurrencia en el pánico, favorece que en algún momento un trastorno se desarrolle durante el curso del otro.

Un análisis realizado con los datos del estudio epidemiológico ECA, con una muestra de 12.668 individuos de la población general, indicó que el 2,1% de la población general, había tenido un diagnóstico a lo largo de la vida de ambos trastornos (Andrade *et al*, 1994). En el estudio longitudinal *Zurich*, se encontró un 12% de pánico y depresión a los 7 años de seguimiento (Vollrath and Angst, 1989), ocurrido de forma concomitante o secuencial.

En el *National Comorbidity Survey* se analizó la relación temporal entre Ataque de pánico, trastorno de pánico y depresión. De los sujetos que informaron haber padecido al menos un ataque de pánico y al menos un episodio de depresión mayor a lo largo de la vida, el 31,1% dijo que su primer episodio de depresión ocurrió antes que el primer ataque

de pánico. El 25.5 % dijo que habían ocurrido en el mismo año y el 43,4% dijo que su primer episodio de pánico ocurrió antes del primer episodio depresivo. En cuanto a la aparición secundaria de ataque de pánico, los autores señalan que es necesaria una permanencia de la depresión para considerarla como un predictor del ataque de pánico (Kessler *et al*, 1998).

Katon y Roy-Byrne (Katon and Roybyrne, 1991), encontraron que entre el 40 y el 80% de los pacientes con trastorno de pánico habían experimentado un episodio de depresión mayor a lo largo de la vida. Otro estudio revela que en una población de pacientes con pánico aproximadamente dos tercios habían tenido por lo menos un episodio depresivo a lo largo de la vida. El 63% de este grupo de pacientes había experimentado el episodio depresivo antes de trastorno de pánico (Stein *et al*, 1990).

En un población de atención primaria de 2000 individuos, seleccionados de forma aleatoria en el Reino Unido, se encontró que el 58% informó haber padecido, alguna vez en la vida, ataques de pánico y depresión mayor, mientras que el 65% informó haber padecido trastorno de pánico y depresión mayor (Birchall *et al*, 2000).

En un estudio realizado en una muestra de sujetos que recibían tratamiento por abuso de drogas, el 42,3% habían presentado un episodio de depresión mayor antes del inicio del trastorno de pánico y un 15,4% lo había presentado al mismo tiempo. En el grupo de 20 a 29 años de edad, el 63,6%, había presentado depresión mayor antes del trastorno de pánico y en los mayores de 30 años, el 36,4%. (Starcevic, V., Uhlenhuth, E. H., Kellner, R., and Pathak, D., 1993).

Los desarrollos teóricos o las hipótesis derivadas de estas observaciones podrían indicar que la depresión sea un factor de riesgo para el pánico, o a la inversa, sin embargo existe una tercera tendencia que postula que ambas manifestaciones clínicas corresponderían a una entidad común, que en ocasiones se ha llamado *espectro afectivo* (Toro, 2000). Cabe destacar que particularmente, en el pánico, al margen de otros trastornos de ansiedad, es más frecuente que la depresión preceda al pánico.

4.2. Factores socio-ambientales.

Varios estudios revelan que variables no modificables como el sexo se asocian con la presencia de trastorno de pánico (Angst and Doblermikola, 1985a; Bruce *et al*, 2005; Kessler *et al*, 1994). El género femenino aumenta la probabilidad de presentar trastorno de pánico, aunque disminuye en los grupos de edad más avanzados debido a que la incidencia de trastorno de pánico aumenta en los hombres. La edad también se ha sugerido como factor de riesgo para la presencia del trastorno de pánico, siendo más probable la presencia del pánico antes de los treinta años (Goodwin *et al*, 2005a).

Asociado a esta variable no modificable se encuentran variables de carácter social y ambiental. El género femenino y un bajo nivel de educación se asocia con la presencia de Trastorno de Pánico (Muller-Tasch *et al*, 2008). En este mismo estudio se encontró que la calidad de vida en pacientes con trastorno de Pánico es significativamente más restrictiva en todas las sub-escalas del SF-36, comparados con pacientes que no presentaban Trastorno de Pánico.

También han sido estudiados en pacientes con pánico, factores como el uso de alcohol o sustancias psicotrópicas ilegales que aparecen como factores asociados. En los estudios con pacientes alcohólicos se ha encontrado una prevalencia mayor de la esperada de trastorno de pánico y sugieren una correlación positiva entre el nivel del consumo de alcohol y la severidad de la ansiedad (George *et al*, 1990). Además, la presencia de una historia de abuso o dependencia del alcohol se asoció con tasas elevadas trastorno de pánico en las personas más jóvenes, pero hubo una disminución en la prevalencia del trastorno de pánico con la edad independientemente del género (Krystal *et al*, 1992). Por otra parte se pone de relieve el impacto del alcoholismo en el curso del trastorno de pánico.

En España, entre un centenar de pacientes con dependencia del alcohol según criterios (DSM-III-R), en un centro de abuso de drogas en la zona de (Bajo Llobregat” (cinturón industrial de Barcelona), se detectó que el 27% había presentado un trastorno de pánico a lo largo de la vida. La edad de inicio del alcoholismo es anterior a la de trastorno de pánico. En el 78,8% de estos pacientes el alcoholismo apareció de manera previa al trastorno de pánico. 70,4% refieren empeoramiento de los ataques de pánico cuando se bebe grandes cantidades de alcohol. Los pacientes con trastorno de pánico: a) son más jóvenes ($p < 0,05$); b) habían asistido a la escuela más tiempo y tienen educación superior ($p < 0,01$), c) tenían más antecedentes familiares de alcoholismo ($p < 0,05$), d) presentaban un peor funcionamiento social de acuerdo con el GAS ($p < 0,01$), e) presentaron la puntuación más alta en la Escala de Trastornos Psicológicos ($p < 0,001$) y tenían un menor rendimiento en el trabajo ($p < 0,001$) medida por el ASI. (Seguí *et al*, 1994)

Entre los 148 pacientes que presentaban trastorno de pánico (DSM-III-R), el 18,9% tenía algún trastorno de abuso o dependencia de alcohol, el abuso en la actualidad fue del

8,8% y el de dependencia 10,1%. La edad media de inicio del alcoholismo fue mucho antes que el trastorno de pánico. Los pacientes varones con problemas de alcoholismo: a) son más frecuentes (0,001), b) presentan más alcoholismo en familiares de primer grado (0,05), c) utilizan con más frecuencia otras drogas como: el tabaco (0,01), café ($p < 0,01$), la cocaína ($p < 0,01$) y el cannabis ($P < 0,001$), d) los pacientes con alcoholismo refieren una mayor severidad de sus ataques de pánico cuando beben grandes cantidades de alcohol (25%) que el grupo sin estos problemas (2,5%) ($X^2: 14,8$) ($p < 0,001$); e) de acuerdo al GAS, el nivel global de rendimiento es menor en los alcohólicos ($p < 0,005$), f) presentan más ansiedad medido por el HARS ($p < 0,01$), y por lo tanto tienen más trastornos de ansiedad comórbidos según DSM-III-R ($p < 0,01$) (Segui *et al*, 1995b).

El trastorno de pánico y la adicción son a veces concomitantes, 4,5% de los pacientes adictos tienen trastorno de pánico y el 16% de los pacientes con trastorno de pánico presentan comorbilidad con la adicción al alcohol y otras drogas (DuPont, 1997).

Kecskes *et al* (Kecskes *et al*, 2002) ha investigado la frecuencia de uso de drogas ilícitas y la provocación espontánea y por las drogas de síntomas del trastorno de pánico en jóvenes húngaros. Un cuestionario semi-estructurado auto-administrado (con preguntas sobre el uso de drogas y la persistencia de algunos síntomas del DSM-IV, para trastorno de pánico) se completó en las discotecas / clubes nocturnos, en las escuelas secundarias y universidades. Casi el 17% de la muestra de un total de 1298, informó sobre el uso de drogas ilícitas al menos una vez en su vida, y este porcentaje fue significativamente mayor entre los hombres. Independientemente de la droga ilícita de uso, el 14,6% del total de la muestra, informaron de cuatro o más síntomas del DSM-IV para el trastorno de pánico, y este porcentaje fue significativamente mayor entre las mujeres. Se analizó los síntomas de

trastorno de pánico sólo entre los usuarios de drogas (n = 219), la frecuencia de personas con cuatro o más síntomas de ansiedad fue de 14,1% antes del uso de drogas, y aumentó al 30,6% durante el período de consumo de drogas (p <0,001) Los hallazgos apoyan los resultados anteriores que muestran a) la mayor prevalencia de síntomas de ansiedad entre las mujeres, b) la mayor tasa de consumo de drogas ilícitas entre los hombres, y c) la posible ansiedad que provocan el efecto de las drogas ilícitas. (Kecskes, I., Rihmer, Z., Kiss, K., Sarai, T., Szabo, A., and Kiss, G. H., 2002)

Contrariamente al primer estudio de Segui (Segui, J., Salvador, L., Canet, J., Herrera, C., and Aragon, C., 1994) Bersteirn et al, (Bernstein *et al*, 2006) evaluó la asociación entre los ataques de pánico y el consumo de alcohol a lo largo de la vida, así como el abuso y la dependencia. Los datos fueron obtenidos del estudio *Colorado Health Social Survey*. Los participantes fueron seleccionados de forma aleatoria y la tasa de respuesta fue del 72%. Las entrevistas tuvieron lugar en los hogares de los participantes constituyendo una muestra de 4.745 personas, 52% mujeres. Se utilizó la entrevista diagnóstica DIS (Diagnostic Interview Schedule). Los ataques de pánico a lo largo de la vida se asociaron significativamente con la dependencia del alcohol, pero no el consumo de alcohol o el abuso. Además, de entre los participantes que refirieron haber tenido ataques de pánico a lo largo de la vida y abuso o dependencia del alcohol, el 85,5% había sufrido ataques de pánico antes de la aparición de los problemas de consumo de alcohol. El 13,4% desarrolló problemas con el consumo de alcohol antes de la aparición de los ataques de pánico y solo el 2,2% desarrollaron ambos a la misma edad. Estos datos sugieren que los ataques de pánico, especialmente de inicio temprano, puede servir como un marcador de riesgo de la dependencia del alcohol (Bernstein, A., Zvolensky, M. J., Sachs-Ericsson, N., Schmidt, N. B., and Bonn-Miller, M. O., 2006).

Con respecto al consumo de cigarrillos se estudió con datos del *National Comorbidity Survey* (NCS) la asociación entre el uso regular de cigarrillos a lo largo de la vida y los ataques de pánico. Los resultados muestran que el 63,7% de los que presentaban uso regular de cigarrillos y ataque de pánico habían comenzado el uso antes de los ataques de pánico, el 33% había presentado primero los ataques de pánico y sólo el 3,3% aparecieron a la misma edad (Bernstein *et al*, 2007).

4.3. Trastorno de Pánico e Historia de vida

Los trastornos de ansiedad presentan una particular asociación con los eventos estresantes, con la historia de vida de los sujetos y con los eventos traumáticos en la infancia. Independiente de cualquier teoría psicológica, los estudios sugieren que esta asociación está presente en la gran mayoría de los casos. En la década de 1980 se pueden encontrar varios estudios que apoyan esta hipótesis, generalmente apuntando a establecer la diferencia entre el trastorno de pánico y la ansiedad generalizada.

Un estudio realizado con diecisiete pacientes con trastorno de pánico (TP) y 16 pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) quienes fueron entrevistados para obtener sus historias psiquiátricas y de desarrollo, presentaron una incidencia similar en la separación temprana, el trastorno de separación en la infancia y en la exacerbación de los síntomas provocados por la separación. Los grupos difieren significativamente en que las personas con TP tuvieron una mayor incidencia de una infancia con un medio ambiente extremadamente perturbado y con episodios depresivos (Raskin *et al*, 1982). Mayores niveles de ansiedad de separación temprana han sido relacionados con el riesgo de padecer

trastorno de pánico en la adultez, lo que sugiere que los dos tipos de ansiedad surgen de una matriz común, una proposición que ha influido considerablemente en la clasificación de los trastornos de ansiedad. Sin embargo, esta relación no está exenta de controversia. Algunos estudios posteriores no confirman dicha asociación. En una revisión de Silove et al, (Silove *et al*, 1996) sobre esta asociación, se encontró que la evidencia apoya esta hipótesis. Sin embargo consideran que esa asociación debe ser clarificada. Los resultados de un estudio realizado en una muestra de 298 pacientes ambulatorios no psicóticos diagnosticados según criterios DSM-III, muestran que el tipo de relación con los padres en la infancia podría influir en el desarrollo de distintos cuadros clínicos. La madre parece ser la persona más importante para el desarrollo de la depresión y el padre para el desarrollo del trastorno de pánico. Los pacientes con depresión mayor son más obsesivos y los pacientes con trastorno de pánico más infantiles, con una mayor tendencia a la evitación con menos control de su personalidad (Alnaes and Torgersen, 1989).

Servant y Parquet (Servant and Parquet, 1994) encontraron que el 33,7% de los pacientes diagnosticados de trastorno de pánico habían experimentado una pérdida importante o una separación antes de la edad de 15 años.

Con respecto al abuso sexual en la infancia se ha observado una asociación significativa con trastorno de pánico, de 43 mujeres con pánico 23 tenían antecedentes de abuso sexual infantil asociado con otras experiencias tempranas adversas (Moisan and Engels, 1995).

Safren et al, (Safren *et al*, 2002) examinaron la prevalencia en pacientes adultos que habían referido abuso sexual o físico en la infancia y que estaban en tratamiento para el trastorno de pánico. Independientemente de la presencia de trastornos de ansiedad o depresión concomitante, los pacientes con trastorno de pánico tuvieron tasas significativamente más altas de abuso físico o sexual en la infancia que los pacientes con fobia social. Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada tuvieron tasas intermedias de abuso físico o sexual en el pasado que no fueron significativamente diferentes de los otros dos grupos de diagnóstico.

Por lo tanto, eventos de vida traumáticos durante la infancia y actitudes de los padres se pueden considerar como posibles factores etiológicos para el trastorno de pánico. Otros factores encontrados son: la muerte del padre, la separación de los padres, enfermedades de la infancia, el abuso del alcohol en los padres, la violencia en la familia y el abuso sexual. En comparación con sujetos sanos, los pacientes con trastorno de pánico describen la actitud de sus padres como más restrictiva y una menor prestación de atención y amor, graves acontecimientos traumáticos durante la infancia, y actitudes desfavorables de los padres. Una dura disciplina, frecuente disputa entre los padres y enfermedades graves antes de la edad de 16 años fueron más frecuentes en personas que sufren de ataques de pánico, en comparación con los que no (Aoki *et al*, 1994).

Los datos actuales apoyan la hipótesis de que la etiología del trastorno de pánico es multifactorial y que los acontecimientos traumáticos pueden ser un factor contribuyente. Debido a la naturaleza retrospectiva de los datos, los resultados deben interpretarse con cautela (Bandelow *et al*, 2002).

4.4. Trastorno de pánico y deterioro funcional y social

El trastorno de pánico es un trastorno de ansiedad común y debilitante que altera de manera significativa la vida de los pacientes y sus familiares. El trastorno de pánico y el pánico simple se sabe que son trastornos comunes asociados con diversas dificultades físicas y psicológicas, pero sus tasas de prevalencia, como se vio en capítulo 3, varía ampliamente según el contexto donde se estudia (población general, atención primaria o muestra clínica).

En un estudio realizado en atención primaria se hacen comparaciones entre los sujetos con y sin pánico en lo que respecta a su reporte personal sobre la discapacidad. A una muestra aleatoria de 2.000 personas de la lista de pacientes de un centro de atención primaria, se les envió un cuestionario de detección de ataques de pánico y se les pidió que reportaran los niveles de funcionamiento diario y la discapacidad. A Los pacientes que dieron positivo para el pánico, se les entrevistó utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM III R. Las personas con pánico se encontraron a sí mismos como significativamente menos sanos desde el punto de vista físico y psicológico (Birchall, H., Brandon, S., and Taub, N., 2000).

En un segundo estudio que compara la calidad de vida de los pacientes con trastorno de pánico y fobia social, en una muestra de 33 pacientes con pánico y 33 con fobia social, que habían sido evaluados con el Medical Outcomes Study Short-Form-36 (SF-36), y que habían sido comparados con la población general, se encontró que en comparación con la población general, los pacientes con trastorno de ansiedad social presentaban un deterioro significativamente mayor medido por las subescalas de

funcionamiento social y de salud mental del SF-36. Las puntuaciones de las subescalas también indicaban un peor funcionamiento emocional, pero la diferencia no fue significativa. Sin embargo, los resultados indicaban que estaban significativamente menos deteriorados que los pacientes con trastorno de pánico en términos de salud física y salud mental (Simon *et al*, 2002).

Varios estudios demuestran que el deterioro del funcionamiento social, aumenta el riesgo de padecer trastorno de pánico, así como en pacientes que padecen de trastorno de pánico, aumenta el riesgo de padecer nuevos ataques, sobre todo si el trastorno se presenta de manera comórbida con otros trastorno de ansiedad o cuadros depresivos. Además los sujetos estudiados muestran un deterioro significativo en la calidad de vida. Esta disminución en la calidad de vida es similar a lo que se observa en pacientes con diabetes no dependiente de insulina. La disminución de la calidad de vida se correlaciona con el número de ataques de pánico, el estado de ansiedad y síntomas depresivos. Estos pacientes también demostraron una disfunción significativa en la capacidad de trabajo. Las desventajas específicas inherentes al trastorno de pánico pueden ser asociadas con la disminución en la calidad de vida medida por la Calidad de la Escala de Bienestar y por las medidas de los trabajos relacionados con la disfunción. Esta asociación entre medida específica de la enfermedad y una medida generalizada de la calidad de vida relacionada con la salud, pueden ofrecer los médicos una nueva herramienta para entender el trastorno de pánico y de conceptualizarlo dentro del contexto más amplio de la enfermedad y la discapacidad (Massion *et al*, 1993;Rodriguez *et al*, 2005;Rubin *et al*, 2000).

4.5. Factores biológicos.

El ataque de pánico es una reacción fisiológica normal que ocurre en un momento inadecuado y sin causa aparente dando lugar a una crisis espontánea o falsa alarma. Las explicaciones sobre la etiología biológica del síndrome de pánico abarcan un amplio abanico de formulaciones teóricas basadas en hallazgos científicos obtenidos de diversos estudios sobre la psicobiología del miedo y de experiencias clínicas y terapéuticas con pacientes que padecen trastornos de angustia. También son abundantes los trabajos de investigación que reconocen posibles alteraciones en el funcionamiento cerebral y neurovegetativo, alteraciones neurobioquímicas y genéticas.

La fisiopatología del pánico es de alta complejidad y actualmente se encuentra parcialmente elucidada, quedando aún demasiadas zonas oscuras y con un importante volumen de datos contradictorios que dificultan la sistematización de los hallazgos científicos encontrados a causa de que se presentan poco concluyentes, generando nuevas hipótesis y modelos explicativos que se suman a los ya existentes, otorgando una mayor extensión al tópico sobre la etiopatogenia del pánico.

La sintomatología polimorfa de esta afección, así como de la ansiedad en general (síntomas psíquicos, somáticos, de hiperactivación y conductuales), sugieren que ninguna estructura cerebral aislada puede generarlos por sí sola, y que la integración de la actividad de diversas áreas cerebrales, estaría involucrada en la presentación clínica del síndrome.

En el presente capítulo se revisan los conocimientos actuales sobre la etiología fisiopatológica del trastorno de pánico divididos en tres grandes categorías que agrupan los hallazgos científicos que sirven como base a los sistemas teórico-explicativos del Pánico: 1) Neurobioquímica del Pánico, 2) Neuroimagen del Trastorno de Pánico y 3) Genética del Trastorno de Pánico.

4.5.1. Neurobioquímica del Pánico

Los primeros intentos que sugieren una posible etiología biológica de los trastornos de ansiedad y particularmente del Ataque de Pánico, parten de las observaciones de James (1884) y Lange (1885), quienes consideraban que las emociones eran secundarias a la percepción de los cambios corporales periféricos, que a su vez eran producidos por una hiperactivación simpática, dando origen a los modelos psicofisiológicos de la ansiedad (Vallejo Ruiloba J. and Gastó Ferrer C., 2000).

Contrariamente a estos postulados, los estudios de Cannon (Cannon, 1927) y posteriormente Selye (Selye, 1956), respecto del papel de la médula suprarrenal y la adrenalina, en las reacciones adaptativas al stress, así como la observación de que el ejercicio físico y la elevación del lactato iónico provocaban crisis de angustia en pacientes ansiosos. Jones y Mellersh (Jones and Mellersh, 1946), postularon que las reacciones de ansiedad se originaban primariamente en el SNC, provocando de manera secundaria las alteraciones periféricas. De este modo se constituye la base del modelo médico de enfermedad, para explicar los trastornos de ansiedad y específicamente la crisis de Pánico.

A partir de estos son estudios, el volumen de trabajos que se ha publicado sobre las alteraciones neurobioquímicas del Pánico ha otorgado un importante avance en el conocimiento de la fisiopatología del Trastorno, así como en el conocimiento de las alteraciones neuroquímicas específicas en el Ataque de Pánico. En la década de los 80 y 90, los investigadores se centraban en este tipo de investigación, perdiendo el interés en los últimos 4 – 5 años, para dar paso a la integración de nuevas tecnologías en la investigación del Pánico, como la epidemiología genética, la genética molecular y el uso de la neuroimagen.

A continuación se expone en una tabla con una selección de trabajos publicados en el campo de la neuroquímica del Pánico.

Tabla 5. Alteraciones neurobioquímicas implicadas en los Trastornos de Pánico

Hallazgo científico	Año	Autor/es	Título Publicación
1. Hiperproducción de ácido láctico durante el ejercicio e hiperventilación	1990	Maddock R.J, Mateo-Bermudez	<i>“Elevated serum lactate following hyperventilation during glucose infusion in panic disorder”</i>
2. Respuesta paradójica de la STH ante la estimulación con TRH	1990	Tancer M.E., Stein M.B., et al.	<i>“Paradoxal growth-hormone response to thyrotropin-releasing hormone in panic disorder”</i>
3. Alteración de la recaptación plaquetaria de serotonina	1986	Norman T.R.,	<i>“Platelet serotonin uptake in panic disorder”</i>
4. Hipersecreción nocturna de melatonina	1987	Mc Intyre I. M., et al.	<i>“The pineal hormone melatonin in panic disorder”</i>
5. Hiporrespuesta de la THS ante la estimulación con TRH	1989 1986 1985	Gillette G. M. et al. Roy-Byrne P.P. et al. Fishman S.M. et al.	
6. Hiperactividad de la colecistoquinina (CCK) cerebral	1989	Bradwejn, J., Koszychy D. et al	<i>“Cholecystokinin in panic: Patient-control differences”</i>
7. Prueba de de inhibición con dexametasona no supresora	1991	Coryell W., Noyes R.	<i>“The prognostic significance of HPA-axis disturbance in panic disorder: A three year follow-up”</i>
8. Hiporrespuesta de STH ante la estimulación con Clonidina			

La hipersensibilidad del Sistema Nervioso Central (SNC) a ciertas sustancias panicogénicas indicaría la existencia de alteraciones en el funcionamiento de vías específicas de los neurotransmisores y/o receptores para estos en el cerebro. Se ha demostrado una cierta hipersensibilidad a determinadas sustancias panicogénicas como: Lactato de sodio, Yohimbina, Dióxido de Carbono, Noradrenalina, Adrenalina, Isoproterenol, Cafeína, Fisostigmina y Metacolina, Procaína y Lidocaína, Clonidina y Marihuana (Koppmann, 1992).

En el estudio de los agentes panicogénicos se identifican dos principales líneas de investigación. La primera busca las anomalías que puede provocar el Lactato de sodio y la segunda, que busca otras sustancias que también sean capaces de provocar crisis de pánico. Esta segunda línea de investigación ha sido más fructífera que la primera, basada en la utilización de pruebas de provocación con diversos agentes panicogénicos, dispone en la actualidad de una multitud de agentes que teóricamente debería contribuir a formular una teoría comprensiva del Síndrome de Pánico. Actualmente los agentes panicogénicos disponibles se han clasificado de acuerdo con su supuesto mecanismo de acción (Massana *et al*, 2002).

Tabla 6. Agentes panicogénicos clasificados según sus mecanismos de acción.

AGENTES PANICOGÉNICOS
Respiratorios: <ul style="list-style-type: none">a) Lactato sódicob) D-Lactatoc) CO₂,d) Bicarbonato sódicoe) Doxapramf) Isoproterenolg) Solución salina hipertónica
Gabaérgicos: Flumazenil
Serotoninérgicos: <ul style="list-style-type: none">a) m-CPPb) Fenfluraminac) Ipsapirona
Noradrenérgicos: <ul style="list-style-type: none">a) Yohimbinab) Isoproterenolc) Clonidina
Colecistoquinérgicos: Colecistoquinina
Adenosinérgicos: cafeína

Tabla resumen adaptada de Tabla I, II, III y IV de Massana 2002.

4.5.1.1. Modelo del Lactato

Probablemente la prueba de provocación de la crisis de Pánico, más ampliamente conocida sea la del lactato de sodio. En 1967, Pitts y McClure (Pitts and McClure, 1967) demuestran que la administración intravenosa de lactato sódico provoca crisis de ansiedad en pacientes con antecedentes de ataques anteriores (95%) de manera significativamente mayor a los sujetos normales (13%).

4.5.1.2. Modelo Respiratorio: La Desregulación de los Gases Respiratorios

Klein (1985) postula que el trastorno básico primario en la fisiopatología del trastorno de pánico se basaría en una desregulación de los gases respiratorios, especialmente en el metabolismo del CO₂. Tales investigadores aducen una similitud clínica existente entre el panic attack y una situación real de asfixia, relacionándolo también con la angustia y cambios metabólicos presentes en el momento del parto. Así, un ataque de pánico se transformaría en una reminiscencia psicofísica del parto.

4.5.1.3. Modelo del Sistema Noradrenérgico

Las pruebas con yohimbina indican que el sistema noradrenérgico está involucrado en la fisiopatología del pánico. Por lo tanto, la yohimbina se considera un panicogénico noradrenérgico que ha demostrado ampliamente su capacidad de provocar ataques de pánico en pacientes que padecen de este trastorno (Albus *et al*, 1992).

4.5.1.4. Modelo Neuroanatómico

En los estudios con animales se ha visto que los estados de miedo parecidos a la ansiedad están mediados por estructuras como a) la amígdala, b) el hipocampo, c) la corteza prefrontal, d) el *locus coeruleus* y e) la sustancia gris perisilviana (Graeff, 1990).

a) Locus coeruleus

El *Locus coeruleus* se localiza en la protuberancia del tronco cerebral, en el suelo del IV ventrículo, y contiene el 50% de todas las neuronas noradrenérgicas. Recibe aferencias medulares sensitivas (que transmiten estímulos nocivos inespecíficos) del córtex límbico (mediando la interpretación de estímulos sensoriales amenazantes), del córtex inhibitorio, del sistema reticular ascendente, de los núcleos del rafe, de la sustancia negra, del hipotálamo y también del córtex insular y frontal. Envía eferencias al sistema límbico, al córtex, al hipotálamo y a los centros espinomédulares. Sus conexiones le hacen un centro ideal para modular las “reacciones de alarma”, que afectan a las respuestas autonómicas y emocionales (Redmond and Huang, 1979). Puede formar, por tanto, parte del sustrato anatómico involucrado en las funciones biológicas de alarma, ansiedad, miedo y excitación (Uhde *et al*, 1984; Vallejo Ruiloba J. and Gastó Ferrer C., 2000).

En cuanto a las alteraciones de las vías noradrenérgicas centrales, está descrito que la hiperexcitación del *Locus Coeruleus* (principal núcleo noradrenérgico del tronco encefálico) parece fundamental, y sería la vía final común en los trastornos por crisis de angustia y en la ansiedad generalizada. Este núcleo de neuronas arborizadas, secretor de noradrenalina, es una de las varias estructuras neuroanatómicas implicadas en la fisiopatología de las crisis de pánico.

b) amígdala

La amígdala cuyo núcleo central resulta especialmente importante en la orquestación de la respuesta vegetativa al miedo, es la estructura del lóbulo temporal anterior, que está situada justo delante del hipocampo y que funciona como centro coordinador en los mamíferos, de la conducta y respuesta al miedo. La amígdala desempeña un papel clave en la experiencia y la expresión del miedo.(Pinel, J., 2003).

La amígdala recibe fibras aferentes de la corteza, tálamo e hipotálamo. Las fibras eferentes se centralizan en el *Locus Coeruleus* – principal centro noradrenérgico-, desde donde se proyectan al hipotálamo lateral, responsable de la activación simpática producida por el miedo, (taquicardia, hipertensión, sudoración, piloerección, midriasis) al núcleo paraventricular del hipotálamo, para desencadenar la respuesta hormonal hipofisopararrenal y al núcleo dorsal del vago, mediador del aumento en la micción, defecación y bradicardia producida por el miedo.

c) El hipocampo

Está directamente conectado con la amígdala y el lóbulo temporal y frontal. Se considera que es un integrador del reconocimiento y respuesta ante nuevos estímulos no placenteros, previendo su aparición, controlando su presencia e inhibiendo la respuesta cuando ésta es innecesaria. Una alteración de este centro llevaría a un estado de alerta permanente que conduce a un verdadero círculo vicioso de ansiedad.

En las vías serotoninérgicas, Lawlor (Lawlor *et al*, 1989), de acuerdo con Khun y Van Praag, ha relacionado los trastornos de ansiedad con una hipersensibilidad de los receptores serotoninérgicos postsinápticos como mecanismo compensatorio a la disminución de la serotonina habitual. En estas personas, diversos estímulos, fisiológicos en individuos normales, provocarían crisis de angustia o síntomas de ansiedad.

Gorman (Gorman *et al*, 1989) demuestra la provocación de crisis al inhalar CO₂ al 5%, por hiperventilación lo cual se asocia a una hipersensibilidad de los quimiorreceptores respiratorios, alcalosis metabólica, hipoxia y estimulación directa del *Locus Coeruleus*. Incluso estos autores han propuesto un modelo neuroanatómico para los trastornos de ansiedad según el cual el tronco cerebral y concretamente el *Locus Coeruleus*, sería el centro generador de las crisis de angustia. El sistema límbico, la zona donde se ubica la ansiedad anticipatoria, y el córtex prefrontal, el lugar neuroanatómico donde se originan las conductas de evitación.

Sea cual sea la alteración originaria básica que provoca los síntomas de ansiedad, parece confirmado que los síntomas de ansiedad son la expresión final de una hiperactividad basal del *Locus Coeruleus*. Este núcleo ubicado en el tronco encefálico recibe información aferente interna y externa, tanto vegetativa como sensorial.

Además, el *Locus Coeruleus* envía eferencias a la amígdala, hipocampo, tálamo, cerebelo y al neocórtex prefrontal. Y también hoy sabemos como el complejo amigdalino se relaciona con el aprendizaje del miedo condicionado. Todo este conjunto de aferencias y eferencias del constituye el sistema de alarma y vigilancia del cerebro, a través del cual el ser

humano es capaz de recibir información continua sobre posibles peligros del medio ambiente y del propio organismo.

Así, el *Locus Coeruleus* es activado por estímulos internos como el dolor, la hipercapnia, los cambios bruscos en la temperatura corporal, la distensión de cualquiera de las vísceras de músculo liso. La estimulación eléctrica del locus coeruleus produce una conducta de miedo en los animales y la lesión bilateral anula esta respuesta.

Otras investigaciones han localizado un centro en el tronco cerebral cuya hiperexcitabilidad explicaría la sensibilidad al aumento de niveles del anhídrido carbónico, lactato y yohimbina que provocan ataques de pánico en situaciones experimentales.

El área cortical prefrontal, relacionada con el aprendizaje y las emociones complejas, se lo considera el substrato neuroanatómico de la evitación fóbica en el trastorno del pánico.

4.5.2. Neuroimagen en el trastorno de pánico

Los avances en el campo de la neuroquímica del Pánico han permitido la formulación de múltiples hipótesis, sin embargo el desarrollo de estas líneas de investigación, como se ha visto anteriormente, no ha sido capaz de formular un modelo único y válido para explicar el trastorno. El principal objetivo de la investigación en neuroimagen es formular nuevos modelos fisiopatológicos que partan de la idea de un “circuito cerebral alterado” que está en la base del Trastorno de Pánico.

El número de trabajos publicados sobre trastorno de ansiedad con pruebas de neuroimagen es relativamente escaso, siendo el Trastorno de Pánico el que centra la mayoría de las investigaciones con este tipo de técnica.

4.5.2.1. Neuroimagen estructural

La Tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RM) representan las dos principales técnicas de neuroimagen estructural.

a) Tomografía computarizada (TAC)

Los estudios con tomografía computarizada desde los años 80 son solamente cuatro: (Lauer and Krieg, 1992; Lepola *et al*, 1990; Uhde and Kellner, 1987; Wurthmann *et al*, 1997). El primer trabajo no se encontró diferencias entre pacientes y controles sanos. El valor del segundo estudio radica en descartar la naturaleza epileptiforme del pánico, a diferencia de los hallazgos de Bauclair y Fontaine (Beauclair and Fontaine, 1986) quienes hallaron una mayor incidencia de alteraciones epileptiformes el Trastorno de Pánico (27% de pacientes con Pánico frente a 3% de sujetos sanos). En los dos estudios restantes se encuentra un aumento de ventrículos (Lauer, C. J. and Krieg, J. C., 1992) y un aumento de los surcos frontales bilaterales (Wurthmann, C., Bogerts, B., Gregor, J., Baumann, B., Effenberger, O., and Dohring, W., 1997).

b) Resonancia magnética (RM)

Se pueden observar a través de la Resonancia -Magnética Nuclear (N.M.R.) alteraciones estructurales como cambios focales y atrofia de los lóbulos temporales a predominio derecho. Se ha encontrado que entre el 40 y el 43% de los pacientes con Trastorno de Pánico, presenta alteraciones neuroanatómicas en el lóbulo temporal derecho (Dantendorfer *et al*, 1996;Fontaine *et al*, 1990;Ontiveros *et al*, 1989). También habría una correlación concreta entre el grado de alteración estructural cerebral y la gravedad de los síntomas del Trastorno de Pánico, duración de afección, edad de comienzo del trastorno y pronóstico del mismo.

4.5.2.2. Neuroimagen funcional

La neuroimagen funcional se utiliza para medir un aspecto de la función cerebral con el fin de comprender la relación que hay entre la actividad de determinadas áreas cerebrales y funciones mentales específicas. Dentro de esta categoría se encuentra: a) Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y SPEC, b) La Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM) o Resonancia Magnética Espectroscópica y c) La Resonancia Magnética Funcional.

a) Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y SPECT:

Dentro de las pruebas de neuroimagen funcional, encontramos que la Tomografía por Emisión de Positrones y el SPEC han supuesto un progreso indiscutible en el conocimiento del funcionamiento cerebral. Por un lado han abierto la puerta nuevos

acercamientos al conocimiento del Pánico, y por otro, han sido las que mayor número de trabajos han aportado (veinte). (Bisaga *et al*, 1998; Boshuisen *et al*, 2002; Brandt *et al*, 1998; Bremner, 2000; Decristofaro *et al*, 1993; Eren *et al*, 2003; Fischer *et al*, 1998; Kaschka *et al*, 1995; Malizia *et al*, 1998; Maron *et al*, 2004; Meyer *et al*, 2000; Neumeister *et al*, 2004; Nordahl *et al*, 1990; Nordahl *et al*, 1998; Ponto *et al*, 2002; Prasko *et al*, 2004; Reiman *et al*, 1986; Stewart *et al*, 1988; Woods *et al*, 1988).

La mayoría de los trabajos que se han llevado a cabo mediante el lactato sódico.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) mide la captación de glucosa del flujo sanguíneo para hacer inferencias sobre el metabolismo energético. Los trabajos realizados con esta prueba han encontrado asimetrías izquierda-derecha en lo que se refiere al flujo sanguíneo cerebral y al metabolismo de la glucosa en la zona hipocámpica (Nordahl, T. E., Semple, W. E., Gross, M., Mellman, T. A., Stein, M. B., Goyer, P., King, A. C., Uhde, T. W., and Cohen, R. M., 1990; Reiman, E. M., Raichle, M. E., Robins, E., Butler, F. K., Herscovitch, P., Fox, P., and Perlmutter, J., 1986; Woods, S. W., Koster, K., Krystal, J. K., Smith, E. O., Zubal, I. G., Hoffer, P. B., and Charney, D. S., 1988), particularmente el trabajo de Reiman (1986) identifica que esta asimetría responde a un aumento del flujo en la zona hipocámpica derecha. Los trabajos con SPEC coinciden con estos hallazgos encontrando asimetrías más acentuadas. (Decristofaro, M. T. R., Sessarego, A., Pupi, A., Biondi, F., and Faravelli, C., 1993).

El trabajo de Bisaga (Bisaga, A., Katz, J. L., Antonini, A., Wright, C. E., Margouleff, C., Gorman, J. M., and Eidelberg, D., 1998) realizado con mujeres encontró la misma asimetría, pero que la zona hipocámpica metabólicamente más activa era la izquierda.

b) Resonancia magnética espectroscópica

La principal característica de la Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM), es su capacidad para el estudio anatomobioquímico del cerebro con carácter no invasivo, a diferencia de del (PET), la Espectroscopia por Resonancia Magnética es realmente una medida directa del metabolismo cerebral (Maier *et al*, 1995;Pettegrew *et al*, 1993). Permite estudiar de forma repetida al mismo individuo en la cual se obtiene una representación química en “vivo”, aportando además mayor información sobre la composición de los tejidos.

A pesar del escaso número de trabajos (siete) con esta técnica de imagen (Dager *et al*, 1994;Dager *et al*, 1995;Goddard *et al*, 2001;Goddard *et al*, 2004;Layton *et al*, 2001;Massana, G., Gasto, C., Junque, C., Mercader, J. M., Gomez, B., Massana, J., Torres, X., and Salamero, M., 2002;Shioiri *et al*, 1996), los hallazgos encontrados merecen ser mencionados por su relación con los desarrollos teóricos anteriores.

Dager *et al.*, (Dager, S. R., Marro, K. I., Richards, T. L., and Metzger, G. D., 1994;Dager, S. R., Strauss, W. L., Marro, K. I., Richards, T. L., Metzger, G. D., and Artru, A. A., 1995), han detectado la presencia de lactato cerebral en enfermos con Trastorno de Pánico durante la crisis de angustia provocado por el lactato sódico y durante la

hiperventilación controlada. Shioiri et al., (Shioiri, T., Kato, T., Murashita, J., Hamakawa, H., Inubushi, T., and Takahashi, S., 1996) han encontrado una simetría izquierda>derecha en la concentración de fosfoetina en los lóbulos frontales de pacientes con Pánico, pero no detecta diferencias con los sujetos sanos. Goddard et al., (Goddard, A. W., Mason, G. F., Almai, A., Rothman, D. L., Behar, K. L., Petroff, O. A. C., Charney, D. S., and Krystal, J. H., 2001) encuentra una reducción de 22% de GABA en la corteza occipital de estos pacientes. Massana (Massana, G., Gasto, C., Junque, C., Mercader, J. M., Gomez, B., Massana, J., Torres, X., and Salamero, M., 2002) no encuentra diferencias en corteza prefrontal medial. Sin embargo obtiene niveles de creatinina disminuidos en la región amigdaló-hipocámpica derecha en pacientes con trastorno de Pánico, que podrían indicar un aumento de la actividad y el metabolismo en la región (Massana, G., Gasto, C., Junque, C., Mercader, J. M., Gomez, B., Massana, J., Torres, X., and Salamero, M., 2002); Massana, 2006 “*Neuroimagen en el Trastorno de Pánico*”).

c) Resonancia magnética funcional (RMf)

La resonancia magnética funcional es la técnica de imagen más utilizada en la investigación en neurociencias. Aún así, los estudios con (RMf) realizados hasta la fecha para el Trastorno de Pánico son dos: Bystritsky et al (Bystritsky *et al*, 2001) y Thomas et al (Thomas *et al*, 2001)¹. En el primero se compara 6 pacientes con trastorno de pánico con 6 sujetos sanos quienes enfrentan situaciones ansiógenas jerarquizadas por los propios sujetos en tres niveles, (neutra, moderada y marcada). Los sujetos que padecen el trastorno muestran un aumento en la actividad en la corteza frontal inferior, hipocampo, cíngulo anterior y posterior y corteza orbito-frontal de ambos hemisferios (Bystritsky, A., Pontillo,

D., Powers, M., Sabb, F. W., Craske, M. G., and Bookheimer, S. Y., 2001). El segundo estudio realizado con niños muestra una exagerada respuesta de la amígdala frente a caras humanas de miedo (Thomas, K. M., Drevets, W. C., Dahl, R. E., Ryan, N. D., Birmaher, B., Eccard, C. H., Axelson, D., Whalen, P. J., and Casey, B. J., 2001).

4.5.3. Genética del Trastorno de Pánico

La etiología del Trastorno de Pánico es de naturaleza multifactorial y requiere un enfoque multidisciplinario para conocer los determinantes del fenotipo y la interacción de factores ambientales y genéticos. Se reconoce que en la génesis del Pánico hay una marcada influencia genética (Crowe *et al*, 1983; Surman *et al*, 1983; Torgensen, 1983) Una revisión de los estudios que analizan la etiología genética del trastorno de pánico, muestra la naturaleza familiar de la enfermedad y demuestra que la etiología está muy influida por factores genéticos (van den Heuvel *et al*, 2000).

La investigación genética en psiquiatría se ha tornado fundamental para el entendimiento de la enfermedad mental, teniendo como principales focos de interés: (1) la identificación de genes de susceptibilidad para enfermedades mentales, (2) ayudar a conocer mejor la etiología de determinados trastornos, (3) redefinir fenotipos clínicos y (4) proporcionar las claves para mejorar los tratamientos, identificando de forma individualizada cuál es el fármaco con mayor probabilidad de responder mejor y con menos efectos secundarios.

La epidemiología genética ha reunido evidencias acerca de los factores genéticos en la ansiedad y otros trastornos, y ha demostrado que el componente genético es altamente complejo. En los últimos años se han identificado varios genes que contribuyen a la

varianza genética de los rasgos de ansiedad o que modifican la expresión fenotípica de la ansiedad patológica (Vieta *et al*, 2006).

Cabe destacar que en el paradigma de los estudios genéticos en psiquiatría, se considera que la ansiedad es una agrupación de varios trastornos descritos, compuesta por miedo, inestabilidad emocional y respuestas vegetativas al estrés. Existe controversia en la aproximación al fenómeno de la ansiedad como un conjunto de manifestaciones en el paciente según sus circunstancias neurobiológicas, o si se trata de cuadros independientes que tienen algunos elementos comunes que los unen. De todas maneras es preciso conservar la máxima especificidad descriptiva en el caso del Pánico y la vez mantener la observación diacrónica para entender lo que ocurre más allá de un solo episodio. De modo que en la base genética del trastorno de Pánico, existiría un conjunto de productos génicos que podrían influir en el desarrollo anormal de las estructuras anatómicas y los neurotransmisores involucrados en la etiología de los trastornos de ansiedad en general. Por lo tanto, los estudios genéticos en el campo de la psiquiatría, enfocados en los trastornos de ansiedad y que incluyen el síndrome de pánico, varían en su metodología y en las características de los mismos, formando grupos específicos de evidencia genética que nos permiten comprender desde diferentes ópticas el peso de la genética en la presencia del trastorno.

A continuación describen los dos grandes grupos de evidencia genética en la etiología de los trastornos psiquiátricos. La evidencia de la Genética Cuantitativa, que incluye los estudios de familia, los estudios de gemelos y los estudios de adopción; y la evidencia de la Genética Molecular, que incluye los estudios de ligamiento y los de asociación.

4.5.3.1. Evidencias desde la Genética Cuantitativa

Estudios familiares y en gemelos, empleando criterios específicos de diagnóstico, revelan la índole familiar del trastorno de pánico y sugiere, aunque no de modo concluyente, la existencia de una etiología genética.

a) Estudios de Familia

La primera aproximación al estudio de los factores genéticos implicados en la enfermedad mental, surge de la observación de la prevalencia de la enfermedad entre los miembros de una familia. Los estudios de familia, muestran si existe un aumento en la frecuencia del trastorno que se está estudiando, en los familiares biológicos de los pacientes, en comparación con los familiares biológicos de un grupo seleccionado de controles no afectados. A partir de los estudios de familia, podemos calcular el riesgo mórbido familiar o riesgo relativo (RR), que nos informa cuanto mayor es el riesgo de padecer la enfermedad en los familiares de un individuo enfermo respecto a la población general.

Estudios de familia sobre el trastorno de pánico y los trastornos fóbicos han proporcionado evidencia consistente de que esos fenotipos son heredables. Desde los años 50, todos los estudios realizados han demostrado que los familiares de personas que padecen trastornos de ansiedad (Trastorno de Pánico, fobia social, fobia específica y ansiedad presentan un índice de riesgo más elevado de padecer trastornos ansiosos que la población general. (Cohen *et al*, 1951)

Seis estudios controlados de familia (Fyer *et al*, 1995;Goldstein *et al*, 1994;Horwath *et al*, 1995;Maier, W., Mingos, J., and Lichtermann, D., 1995;Mendlewicz *et al*, 1993;Noyes *et al*, 1986), que incluían sujetos (probandos) con Trastorno de Pánico (TP), han reportado y han documentado un aumento del riesgo de padecer de T.P. de entre 5-16% entre los familiares de las personas afectadas. Además, el inicio temprano de T.P. parece aumentar la agregación familiar del Trastorno.

Goldstein *et al*. (Goldstein *et al*, 1997) encontró 17 veces más riesgo de padecer Trastorno de Pánico, en parientes de primer grado de los pacientes (probandos) que presentaban el trastorno antes de los 20 años, y sólo 6 veces mayor para los familiares del individuo afectado después de 20 años de edad. Basado en un resumen ponderado de los riesgos de recurrencia de estos estudios, los parientes de primer grado de probandos con Trastorno de Pánico, han de tener 7 veces más riesgo de la enfermedad en comparación con los familiares de los controles no afectados (Smoller *et al*, 2008).

b) Estudios de gemelos y de adopción.

Aunque los estudios de familia tienen claramente documentado que el pánico se agrega a las familias, son incapaces de distinguir entre las contribuciones genéticas y las contribuciones del medio ambiente. Con los estudios de gemelos y de adopción es posible controlar el factor ambiental y separarlo del genético para así esclarecer cuál es la aportación real de la genética en la etiología de las enfermedades mentales. Los estudios en gemelos, mediante la comparación de las tasas de concordancia de los gemelos

genéticamente idénticos (monocigotos) (MZ), frente a los no idénticos (Dizigotos DZ), pueden estimar la heredabilidad.

Este tipo de estudios permite descomponer la etiología de la enfermedad en tres variables, a saber: (1) la carga genética de riesgo, (2) la carga ambiental común a los individuos que crecen con una misma familia y (3) los efectos ambientales únicos de cada individuo. En los estudios de adopción se estima el riesgo para la enfermedad en hijos de padres biológicos afectados, que han sido adoptados por personas sanas e hijos de padres afectados que han sido criados en el seno de su familia natural. El riesgo para la enfermedad se estima en la edad adulta de estos sujetos. De este modo, se puede determinar la causa responsable de la agregación familiar observada, en los estudios de familias, mediante la evaluación de la influencia del factor ambiental. Así, un riesgo incrementado para la enfermedad en sujetos adoptados con padres biológicos afectados, estaría indicando la existencia de una carga genética sobre el fenotipo final de enfermedad.

Los estudios de gemelos sobre pánico han demostrado que estos fenotipos son moderadamente heredables. Un meta-análisis de de los estudios de gemelos de Hettema et al. (Hettema *et al*, 2001) ha estimado una heredabilidad de 0,43 para trastorno de Pánico. En un análisis más reciente del *Virginia Adult Twin Study of Psychiatric and Substance Use Disorders*, con más de 5.000 gemelos, Hettema et al. (2005) reportaron heredabilidades de 0,28 para el TP. De esta manera se documenta que los genes contribuyen a la etiología de los trastornos de ansiedad y particularmente al Pánico, pero las influencias del medio ambiente son considerables. Modelos multivariantes de datos de gemelos sugieren una pequeña contribución del medio ambiente compartido (por ejemplo,

experiencias y factores familiares comunes a los dos gemelos) con la mayoría la variación atribuible al medio ambiente específico de cada individuo (que también incluye el error de medición) (Hettema, J. M., Neale, M. C., and Kendler, K. S., 2001; Hettema *et al*, 2005).

La mayor evidencia de que existe una base genética en los trastornos de ansiedad, viene dada por las tasa de concordancia entre los gemelos monocigotos en comparación con los gemelos dizigotos. No se han encontrado estudios sobre Trastorno de Pánico que identifiquen con precisión el papel del ambiente familiar común, atribuyendo un 30-40% de la varianza a genes aditivos y el resto al ambiente individual específico o no compartido (van den Heuvel, O. A., van de Wetering, B. J. M., Veltman, D. J., and Pauls, D. L., 2000).

Estudios significativos que se han centrado en Trastorno de Pánico y Ataque de Pánico, han encontrado tasas de concordancia en gemelos monocigotos de 42% y de 17% en gemelos dizigotos, para Trastorno de Pánico evaluados con criterios DSM III-R (Skre 1993). Perna (Perna *et al*, 1997) ha encontrado una tasa de concordancia de 73% en monocigotos y 0% en dizigotos, para Trastorno de Pánico DSM-IV y de 57% en monocigotos y 43% en dizigotos para Ataques de Pánico esporádicos. Finalmente en 1998 se ha encontrado un 67% en Monocigotos y 0% en dizigotos para Trastorno de Pánico, y de 71% y 18% respectivamente para Ataques de Pánico esporádicos (Bellodi *et al*, 1998).

4.5.3.2. Evidencias desde la Genética Molecular

La búsqueda de cuáles son y dónde se encuentran localizados los genes que parecen jugar un papel importante en la etiología de los trastornos se lleva a cabo utilizando, fundamentalmente, dos tipos de estrategias diferentes: los estudios de ligamiento y los de asociación.

a) Estudios de ligamiento

Una vez establecido que los factores genéticos tienen influencia sobre los trastornos de pánico, varios grupos han emprendido los estudios de ligamiento de los loci de mapa de referencia. Los estudios de enlace génico (Linkage), muestran un enlace del trastorno estudiado con un alelo identificable del locus marcador en un cromosoma específico. Los estudios de ligamiento se fundamentan en la existencia de secuencias de ADN variables entre los individuos que se encuentran dispersas por todo el genoma humano. Tales secuencias constituyen el punto de referencia para la localización de la secuencia génica responsable de la enfermedad. Si uno de estos marcadores genéticos cosegrega junto con la enfermedad en proporción mayor a lo esperable por azar en los individuos de una familia, podremos decir que marcador y enfermedad están ligados, es decir, se encuentran muy próximos en el mismo cromosoma, tan cerca que no se produce recombinación meiótica entre ellos, razón por la cual no se heredan independientemente. En este caso podremos sugerir la existencia de un gen para la enfermedad situado cerca del polimorfismo usado como marcador.

Los análisis de ligamiento para el Trastorno de Pánico, han implicado a varias regiones de cromosomas, incluyendo: 1q (Gelernter *et al*, 2001), 2q (Fyer *et al*, 2006), 7p (Crowe, R. R., Noyes, R., Pauls, D. L., and Slymen, D., 1983; Knowles *et al*, 1998), 9q (Thorgeirsson *et al*, 2003), 12q (Smoller *et al*, 2001), 13q (Hamilton *et al*, 2003; Weissman *et al*, 2000), 15q (Fyer, A. J., Hamilton, S. P., Durner, M., Haghghi, F., Heiman, G. A., Costa, R., Evgrafov, O., Adams, P., de Leon, A. B., Taveras, N., Klein, D. F., Hodge, S. E., Weissman, M. M., and Knowles, J. A., 2006) y 22q (Hamilton *et al*, 2002). La prueba más sólida de la vinculación se ha encontrado cuando las definiciones de fenotipo se han

ampliado más allá de los límites diagnósticos del DSM. Se ha encontrado una fuerte evidencia para el locus 13q cuando se definió el fenotipo como un síndrome que incluía tanto al Trastorno de Pánico como a varias otras condiciones médicas (prolapso de la válvula mitral, dolores de cabeza grave, y / o problemas de tiroides) (Hamilton, S. P., Fyer, A. J., Durner, M., Heiman, G. A., de Leon, A. B., Hodge, S. E., Knowles, J. A., and Weissman, M. M., 2003; Weissman, M. M., Fyer, A. J., Haghghi, F., Heiman, G., Deng, Z. M., Hen, R., Hodge, S. E., and Knowles, J. A., 2000).

En otro estudio del múltiplex de Islandia las familias, Thorgeirsson, et al. (Thorgeirsson, T. E., Oskarsson, H., Desnica, N., Kostic, J. P., Stefansson, J. G., Kolbeinsson, H., Lindal, E., Gagunashvili, N., Frigge, M. L., Kong, A., Stefansson, K., and Gulcher, J. R., 2003) observó un puntaje significativo de 4,18 en el cromosoma 9q para un fenotipo que incluye trastornos comórbidos de ansiedad. En el mayor análisis de ligamiento hasta la fecha, Fyer et al. (Fyer, A. J., Hamilton, S. P., Durner, M., Haghghi, F., Heiman, G. A., Costa, R., Evgrafov, O., Adams, P., de Leon, A. B., Taveras, N., Klein, D. F., Hodge, S. E., Weissman, M. M., and Knowles, J. A., 2006) informó una vinculación importante del genoma al locus 15q utilizando un fenotipo de pánico amplio, que incluye síntomas esporádicos y limitados de ataques de pánico, además de TP.

b) Estudios de asociación

En los estudios de asociación, el gen candidato es elegido por su implicación en la neurobiología de la enfermedad o porque se encuentra localizado en una zona que ha sido descrita como ligada a la aparición del trastorno.

En los últimos años, ha quedado claro de que el análisis de ligamiento tiene un poder limitado para identificar los loci que influyen en los rasgos complejos (no mendelianos). Los análisis de asociación, que examinan la co-ocurrencia de un fenotipo con variantes genéticas específicas, se han convertido en el principal método para determinar la susceptibilidad del loci para rasgos complejos. Sin embargo, para identificar una verdadera asociación se requiere que los alelos estudiados incluyan variantes que están directamente relacionadas con el fenotipo o fuertemente correlacionada con (es decir, en desequilibrio de ligamiento con) las variantes causales. Dos enfoques de análisis de asociación de análisis son ahora posibles: (1) estudios de genes candidatos, en la hipótesis de que los loci están relacionados causalmente con el fenotipo sobre la base de anteriores pruebas biológicas o genómicas examinadas, y (2) estudios de asociación genómica, en el que un gran número (por ejemplo, 500.000 o más) de marcadores genéticos diseñados para capturar variación a través de todo el genoma, son examinados. Este último enfoque ha sido utilizado con éxito en los últimos 2 años para identificar los lugares de susceptibilidad subyacente de una variedad de trastornos médicos. Hasta la fecha, sin embargo, los estudios de asociación de pánico y de los trastornos fóbicos se han limitado al el método de los genes candidatos. Muchos resultados de asociación en los trastornos de ansiedad y psiquiatría en términos más generales han sido difíciles de reproducir. La comprensión limitada de la biología de estos trastornos significa el sombrero de la probabilidad a priori de que cualquier candidato es el locus de susceptibilidad real es pequeña, por lo tanto muchos informaron que las asociaciones es probable que sean falsos positivos. Además, que está cada vez más claro que se necesitan grandes muestras para detectar la fuerza de las asociaciones, dada la magnitud del efecto modesto de los loci de la susceptibilidad individual.

Como resultado, es probable que la mayoría de los estudios hasta la fecha, haya tenido el poder suficiente, aumentar el riesgo de falsos negativos también.

Los análisis de asociación del TP han implicado varios genes, pocos han sido apoyados por estudios independientes. Los genes que se asocian con TP en más de una muestra se incluyen catecol-O-metiltransferasa (COMT) (Domschke *et al*, 2008;Hamilton, S. P., Slager, S. L., Heiman, G. A., Deng, Z., Haghghi, F., Klein, D. F., Hodge, S. E., Weissman, M. M., Fyer, A. J., and Knowles, J. A., 2002;Rothe *et al*, 2006;Woo *et al*, 2004), los receptores de adenosina 2^a (ADORA2A) Deckert *et al.*, 1998; Hamilton *et al.*, 2004], la colecistoquinina (CCK) (Hattori *et al*, 2001;Maron *et al*, 2008;Wang *et al*, 1998), CCK-B (receptor CCK-B) (Kennedy *et al*, 1999) receptor de serotonina 2A (HTR2A) (Inada *et al*, 2003;Maron *et al*, 2005), y de la monoamino oxidasa A (MAO-A) (Deckert *et al*, 1999;Inada, Y., Yoneda, H., Koh, J., Sakai, J., Himei, A., Kinoshita, Y., Akabame, K., Hiraoka, Y., and Sakai, T., 2003;Maron, E., Kuikka, J. T., Shlik, J., Vasar, V., Vanninen, E., and Tiihonen, J., 2004). Sin embargo, en algunos casos, diferentes alelos de estos genes se han asociado en diferentes estudios, estudios negativos de estos genes, también se ha informado, y ninguno se ha establecido como gen susceptible para TP.

4.6. Factores médicos: enfermedad somática y salud física

Algunos pacientes pueden presentar tanto el trastorno de pánico como un padecimiento adicional de carácter psiquiátrico o psicológico como se vio anteriormente. Tanto el pánico como la ansiedad fóbica se han vinculado al aumento de la morbilidad cardiovascular y la mortalidad (Albert *et al*, 2005;Smoller *et al*, 2007). Otros pacientes que

padecen trastorno de pánico, acuden en busca de tratamiento a los servicios de atención primaria refiriendo problemas médicos. La presentación frecuente de los pacientes con trastorno de pánico en los centros médicos, en parte, se explica por los síntomas físicos inherentes a trastorno de pánico. Sin embargo, una serie de trastornos médicos tienen síntomas que se solapan con los síntomas del trastorno de pánico y una elevada prevalencia del trastorno de pánico es concomitante con una serie de enfermedades médicas, incluyendo enfermedades respiratorias, disfunción vestibular, el hipertiroidismo y el hipotiroidismo (Simon and Fischmann, 2005). El trastorno de Pánico se encuentra más frecuentemente en personas con problemas médicos (3 - 8%) en comparación con las que no los tienen (1 - 3 %) (Katon, W. J., 2006; Kroenke *et al*, 2007).

Los estudios epidemiológicos han encontrado comorbilidad significativa entre el trastorno de pánico y muchas enfermedades. Una revisión sistemática de la literatura médica y psiquiátrica permite identificar los hallazgos acumulados sobre la comorbilidad entre el trastorno de pánico y las enfermedades cardíacas, respiratorias, gastrointestinales y neurológicas. Los síntomas cardíacos, como dolor en el pecho y palpitaciones, así como ciertos trastornos como el prolapso de la válvula mitral, la hipertensión y la miocardiopatía, presentan una cuota de comorbilidad significativa con trastorno de pánico. Los investigadores también han demostrado que existe comorbilidad significativa entre el trastorno de pánico y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de intestino irritable, dolores de cabeza y migraña (Zaubler and Katon, 1996).

Con el propósito de sistematizar la información científica publicada sobre el tema que se refiere a la relación del trastorno de pánico con otros padecimientos médicos y/o enfermedad somática, se ha seguido el siguiente procedimiento: el tema se ha dividido en

cinco apartados que agrupan las enfermedades en categorías más amplias: enfermedades cardiológicas, enfermedades neurológicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades endocrinas y enfermedades respiratorias. Cada apartado trata de manera breve la relación del pánico con cada una de estas enfermedades y no se profundizará en las características clínicas o etiopatogénicas de las mismas ya que no tiene una relación directa con los objetivos de esta tesis ni con los análisis de los datos realizados posteriormente.

4.6.1. Enfermedades cardiológicas.

El Trastorno de Pánico lo padecen el 10% de los enfermos cardiacos y es más frecuente en la mujer que en el hombre en una relación de 3:2 (Lopez *et al*, 2007). En el estudio realizado por Müller-Tasch et al (Muller-Tasch, T., Frankenstein, L., Holzapfel, N., Schellberg, D., Lowe, B., Nelles, M., Zugck, C., Katus, H., Rauch, B., Haass, M., Junger, J., Remppis, A., and Herzog, W., 2008) en Alemania, con una muestra de 258 pacientes ambulatorios con falla crónica al corazón, se encontró que un 9.3 % de ellos presentaba Trastorno de Pánico según el DSM IV. Aproximadamente uno de cada 10 pacientes con falla crónica al corazón presenta Trastorno de Pánico, algunos de los cuales presentan además Trastorno Depresivo o de Ansiedad.

Tabla 7. Prevalencias de pánico, ansiedad y depresión en pacientes cardiacos

Diagnóstico	Prevalencia (%)
Trastorno de Pánico	9,3 (24/258)
Trastorno de Pánico y otro T. de Ansiedad	29,3 (7/24)
T. de Pánico y T. Depresivo	47,3 (11/24)
Otro T. de ansiedad y T. depresivo	20,8 (5/24)

Adaptada De Müller-Tasch et al. (2008) en una muestra de pacientes ambulatorios con falla crónica al corazón.

Síntomas cardiológicos tales como palpitaciones, taquicardia o dolor torácico se encuentran entre los más frecuentemente experimentados por los pacientes con Trastorno de Angustia. Las palpitaciones pueden ser un síntoma de una alteración del ritmo cardiaco, pero también son frecuentes en el trastorno de pánico. Hasta en un tercio de los pacientes que son estudiados por palpitaciones se encuentra que éstas son debidas a un Trastorno de Pánico subyacente u otro trastorno de ansiedad (Saíz *et al*, 2001). Un 25% de los pacientes con dolor torácico que acuden a servicios de urgencia hospitalarios tienen trastorno de pánico. Las tasas de trastorno de pánico son aún mayores entre los que se presentan para una evaluación externa de su dolor en el pecho (Huffman and Pollack, 2003).

Estudios publicados entre 1970 y 2001, identifican las siguientes tasas de prevalencia para el trastorno de pánico entre las personas que buscan tratamiento para el dolor torácico en los departamentos de emergencia: 18% (Yingling *et al*, 1993); 20% (Worthington, III *et al*, 1997) y 25% (Fleet *et al*, 1996).

Otros siete estudios sobre trastorno de pánico que han examinado pacientes ambulatorios y hospitalizados remitidos para una evaluación diagnóstica de dolor torácico (Carney *et al*, 1990;Carter *et al*, 1992;Carter *et al*, 1994;Cormier *et al*, 1988;Dammen *et al*, 2000;Katon *et al*, 1988;Alexander *et al*, 1994), han encontrado que entre el 20% y el 38% de los pacientes tenían un trastorno de pánico.

Un meta-análisis de los resultados reveló que cinco variables que parecen estar en correlación con tasas más elevadas de trastorno de pánico entre las personas que se presentan con dolor en el pecho: 1). ausencia de enfermedad arterial coronaria, 2). calidad atípica de dolor de pecho, 3). sexo femenino, 4). de edad más jóvenes, y 5). un alto nivel de auto-reporte de ansiedad (Huffman, J. C. and Pollack, M. H., 2003).

Cabe destacar que generalmente los pacientes con ansiedad reúnen con mayor frecuencia factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia o sedentarismo.

4.6.2. Enfermedades neurológicas.

Algunos de los síntomas que pueden aparecer en un ataque de pánico corresponden a la esfera neurológica, de tal forma que muchos pacientes buscan la evaluación por parte de estos especialistas. Los más frecuentes son la cefalea y el mareo. Sin embargo, en un estudio realizado en Estados Unidos con pacientes que padecían de distonía primaria y enfermedad de Parkinson, se ha encontrado que el trastorno de pánico y en mayor medida, los ataques de pánico, se asocian frecuentemente con esta enfermedad ($P = 0,0018$), y que

su inicio es con mayor frecuencia, posterior a la enfermedad de Parkinson. La prevalencia a lo largo de la vida del trastorno de pánico fue 7,1% en la distonía y 25% en el Parkinson. La prevalencia a lo largo de la vida de los ataques de pánico fue 7,1% en la distonía y 32,1% en el Parkinson (Lauterbach *et al*, 2003).

La cefalea es uno de los motivos de consulta más comunes en Atención Primaria, observándose en un importante porcentaje de casos una asociación con trastornos psiquiátricos como los afectivos y de ansiedad. Esta asociación es aún más específica entre la migraña y el Trastorno de Angustia, siendo no sólo frecuente el Trastorno de Pánico entre pacientes con cefalea de características migrañosas, sino que la severidad y frecuencia de esta última, en caso de comorbilidad, es mayor que si no se presentan de forma conjunta ambos trastornos. La naturaleza de esta relación permanece sin aclarar hasta el momento, no pudiéndose determinar si existe una predisposición común para ambos o si un trastorno precede al otro y lo precipita.

La Investigación clínica y epidemiológica realizada hasta hoy ha identificado la depresión como el trastorno psiquiátrico más común asociada con dolor de cabeza. Un estudio que se realizó en una clínica neurológica para el dolor de cabeza en la Universidad de Pisa en Italia, mostró que las principales asociaciones son con trastornos de ansiedad actual, sobre todo de pánico. Estos resultados fueron particularmente claros en el subgrupo de la migraña con aura. Los antecedentes de depresión fueron la principal característica del grupo con cefalea tensional. Estos datos son compatibles con la hipótesis de que la migraña, especialmente con aura, el trastorno de pánico y algunas formas de la enfermedad depresiva forman parte del mismo espectro (Marazziti *et al*, 1995).

Otro Estudio realizado por Stewart W. et al, (Stewart *et al*, 1994) examina la asociación de migraña con la psicopatología y particularmente con trastorno de ansiedad específicos, utilizando datos de la encuesta de un estudio basado en población de más de 10.000 personas, se determina si los individuos con antecedentes de ataques de pánico estaban en mayor riesgo de tener dolores de cabeza en la semana anterior a la entrevista. Cuatro tipos de dolor de cabeza fueron definidos. De estos, la migraña sólo se asoció fuertemente con ataques de pánico. Dada la alta prevalencia tanto de la migraña y los ataques de pánico y la evidencia de que a menudo ocurren.

Los estudios más recientes intentan encontrar factores comunes entre estas entidades clínicas explorando lo factores genéticos y su relación con la actividad dopaminérgica (Stochino *et al*, 2003).

Una de las patologías neurológicas que presenta con gran frecuencia trastornos psiquiátricos es la epilepsia. La relación entre las crisis parciales complejas con origen en el lóbulo temporal y los ataques de pánico es muy estrecha, hasta el punto de que en ocasiones es muy difícil discernir entre uno y otro trastorno.

Dos estudios han reportado la relación entre ataques de pánico y epilepsia (Langs *et al*, 2000; Mintzer and Lopez, 2002). El primero obtuvo como resultado que cuatro de los doce pacientes evaluados (33%), que presentaban miedo durante la crisis tenía un diagnóstico comórbido de trastorno de pánico. Uno de estos ataques de pánico se había desarrollado sólo después de la cirugía de la epilepsia, y otro empeoró después de la cirugía, mientras que en los otros dos ataques de pánico no estaban relacionadas con cualquier procedimiento quirúrgico. Dos pacientes tenían trastornos de ansiedad. Ocho pacientes (67%) tenían depresión actual o pasado, lo que no parece estar relacionado,

concluye que la predisposición al trastorno de pánico en estos pacientes puede ser exacerbada por una lobectomía temporal anterior.

En el segundo estudios se reporta un caso de comorbilidad entre el trastorno de pánico y epilepsia fotosensible. Se presta especial atención a las diferentes presentaciones sintomáticas de los trastornos, debido a que un conocimiento profundo de ambos trastornos pueden evitar innecesarios procedimientos de diagnóstico. Por lo tanto, la necesidad de tomar cuidadosamente la historia de los pacientes está subrayada.

4.6.3. Enfermedades gastrointestinales.

La aparición de síntomas tales como las náuseas y los vómitos en relación con la ansiedad es conocida desde la antigüedad. Es clásica la asociación del denominado síndrome del colon irritable y los trastornos de ansiedad, de tal forma que el riesgo de padecer un síndrome de estas características es 4.6 veces superior en pacientes con diagnóstico de pánico en relación a pacientes sin este trastorno.

Síndrome de intestino irritable (SII) es uno de los más comunes los trastornos funcionales gastrointestinales. Se diagnostica por la presencia de dolor abdominal asociado con la defecación o un cambio en los hábitos intestinales y con síntomas de trastornos de la defecación y con la distensión (Thompson, 1994).

No está claro si el SII representa una percepción normal del funcionamiento anormal, una percepción distorsionada de la función normal, o si es heterogénea, en este sentido. Walter et al, (1990) usó de la Diagnostic Interview Schedule (DIS) y encontró que la prevalencia a lo largo de la vida del trastorno de pánico en pacientes con

SII fue de 29% (frente a 0% en la enfermedad inflamatoria intestinal [EII]) y el trastorno de pánico en la actualidad de 7%.

Un segundo estudio encontró que el 3% de pacientes con síndrome de intestino irritable recibieron el diagnóstico de trastorno de pánico o agorafobia, frente al 7% en la enfermedad de colon irritable, y 5% en controles sanos (Blanchard *et al*, 1990).

Un interesante estudio no controlado de 33 mujeres con fibromialgia (Hudson *et al*, 1992) reveló la comorbilidad con el pánico de 33%. Un análisis retrospectivo de los estudios epidemiológicos NIMH Catchement Area (ECA), se llevó a cabo para encontrar la tasa de trastorno de pánico, agorafobia, y otros diagnósticos psiquiátricos en personas con el síndrome de intestino irritable y con un tipo específico de síntomas (dolor abdominal, diarrea, estreñimiento) en una muestra de la comunidad. El trastorno de pánico a lo largo de la vida ocurrió en el 5,2% (frente al 2,3% en el dolor de espalda, un 1,0% en los que no tenían el síndrome de intestino irritable).

En un informe preliminar, Lydiard *et al*, (Lydiard *et al*, 1991) sugiere una tasa del SII de 42% en pacientes con trastorno de pánico.

Un estudio controlado de 30 pacientes con trastorno de pánico utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-III (SCID) encontró que cinco sujetos (16,7%) presentaron síndrome de intestino irritable (frente a 0% de los no ansiosos controles) (Noyes *et al*, 1990).

A pesar de que en todos los estudios se encuentran asociaciones entre el pánico y las enfermedades gastrointestinales Maunder (Maunder, 1998) en una crítica revisión de

estos estudios, concluye que los artículos revisados no suponen el soporte necesario para apoyar la idea de una asociación entre la enfermedad gastrointestinal y el pánico.

4.6.4. Enfermedades endocrinas.

La existencia de una disfunción tiroidea se relaciona frecuentemente con los trastornos de ansiedad. Una mayor frecuencia de patología tiroidea se ha encontrado en pacientes con pánico que entre la población general. Por otra parte, un hipertiroidismo puede producir síntomas de ansiedad similares a los que se encuentran en el Trastorno de Angustia. La patología tiroidea puede actuar como desencadenante de un trastorno ansioso en especial de crisis de angustia que persiste aun cuando se haya solucionado el problema de tiroides (Katerndahl, 1984; Lesser and Rubin, 1986).

Estudios de prevalencia de trastorno de pánico y patología tiroidea han encontrado una prevalencia de alteraciones tiroideas desde el 11% hasta el 27%. (Lesser *et al*, 1987; Lindemann *et al*, 1984; Matuzas *et al*, 1987; Orenstein *et al*, 1988).

4.6.5. Enfermedades respiratorias.

Resulta compleja la relación entre las disfunciones respiratorias y las crisis de pánico, así como la asociación entre el trastorno de pánico y las enfermedades respiratorias clínicamente establecidas. Las características de la sintomatología del ataque de pánico incluyen necesariamente la sensación de falta de aire (disnea), la opresión en el pecho o malestar torácico y la sensación de atragantamiento o asfixia (capítulo 3), este solapamiento de la sintomatología respiratoria con la del síndrome de pánico dificulta los estudios epidemiológicos. Muchos pacientes con dificultades respiratorias tendrían

sintomatología característica del pánico y del mismo modo desarrollar altos niveles de ansiedad y miedo a morir, por lo que sería difícil establecer un diagnóstico psiquiátrico válido.

Por otro lado a nivel teórico existe una alta probabilidad de contaminación o sesgos en los estudios, como se dijo en el capítulo 4, una de las teorías que estuvo más extendida respecto a la génesis del ataque de pánico fue la de la hiperventilación, que postulaba que el cortejo sintomático acompañante al ataque era consecuencia directa de la misma. Sin embargo considerando la patología respiratoria como factor de riesgo del pánico se podría afirmar que la sensación de falta de aire provocaría una hiperventilación, que en el caso de mantenerse durante un periodo suficiente de tiempo, podría desencadenar un ataque de pánico.

Diversos estudios han encontrado una elevada prevalencia de aparición espontánea de ataques de pánico entre pacientes con asma que incluso llegaban a desarrollar agorafobia. El asma severo actual (las últimas 4 semanas) se asoció con un riesgo significativamente mayor de padecer trastorno de pánico, es decir una persona con asma tiene casi 5 veces más de probabilidad de padecer un trastorno de pánico (OR 4.61, IC 95%, 1,09-9,4), y cuatro veces más de padecer ataques de pánico (OR 4.12, IC 95%, 1,32-12,8). Una persona que padezca asma severa a lo largo de la vida tiene casi tres veces más de padecer un trastorno de pánico (OR 2.61, IC 95%, 1,29-5,25), y ataques de pánico (OR 2.84, IC 95%, 1.66-4.89) (Goodwin and Eaton, 2003).

Otro estudio que exploraba la relación del asma con los trastornos mentales reveló que el 100 por ciento de los pacientes que tenían Trastorno de Pánico eran asmáticos moderados-severos, lo cual fue estadísticamente significativo: Chi cuadrado = 4.2 ($p < 0.05$). Concluyendo que existe una tendencia de una probable asociación entre trastornos mentales y grado de severidad de asma, particularmente con trastorno depresivo mayor y trastorno de pánico. (Nue Guerrero *et al*, 2001).

Por otra parte, posiblemente la patología respiratoria aumenta el riesgo para desarrollar con posterioridad un Trastorno de Angustia. Pero al margen de estas relaciones entre el pánico y las enfermedades respiratorias, uno de los hallazgos más contrastados en el Trastorno de Angustia es la hipersensibilidad a la inhalación de CO₂ observada entre estos pacientes y que no se encuentra en otros trastornos de ansiedad.

Finalmente cabe mencionar que los factores de médicos de riesgo pueden presentar sintomatología parecida al ataque de pánico y que resulta relevante establecer claramente el diagnóstico diferencial en cada caso, que las enfermedades médicas por su naturaleza amenazante pueden desencadenar trastornos de ansiedad y particularmente crisis de pánico, sobretodo enfermedades graves o con riesgo de muerte, y que los estudios se realizan en muestras de pacientes que ya tienen una enfermedad médica para evaluar la presencia de trastornos de ansiedad pueden servir para identificar factores médicos de riesgo.

5. Epidemiología descriptiva

En 1980 la tercera edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (American Psychiatric Association, 1980), incluye el ataque de pánico (panic attack) y el trastorno de pánico (panic disorder) en la nosología psiquiátrica internacional (Stein, 2008). Desde entonces los estudios epidemiológicos sobre el tema se han ido desarrollando en todo el mundo en muestras comunitarias, en atención primaria y en contextos clínicos especializados principalmente en psiquiatría y en enfermedades cardiacas, identificando los perfiles sociodemográficos, la presentación clínica y los factores asociados a la presencia del trastorno.

El trastorno de pánico se encuentra en todas las culturas, razas y niveles socioeconómicos y por lo general comienza en la adolescencia; los síntomas se presentan principalmente a partir de los 20 años, es decir la adultez temprana, época de transición hacia la independencia (Goodwin, R. D., Faravelli, C., Rosi, S., Cosci, F., Truglia, E., de Graaf R., and Wittchen, H. U., 2005a). Es bastante menos frecuente entre los 45-60 años y definitivamente raro por encima de los 65 años. (Cía A.H., 2002;Health, J. E. and Rhyne, R. L., 1986;Kaplan and Sadock, 1997;Lopez, G., Quaranta, A., and Quaranta, T., 2007;Marchant and Monchablon Espinosa, 2005).

El trastorno de pánico y los ataques de pánico esporádicos, así como otros trastornos que cursan con ansiedad patológica, se encuentran entre los trastornos psiquiátricos más frecuentes en la práctica médica, la ansiedad patológica está presente

prácticamente en todos los trastornos psiquiátricos y acompaña así mismo a muchas de las enfermedades somáticas.

5.1. Prevalencia del pánico

A continuación se presenta un resumen de las principales cifras de prevalencia de pánico encontradas en la literatura científica, referidas tanto a los ataques de pánico como al trastorno, la diferencia entre hombres y mujeres, la prevalencia en atención primaria y en población clínica con dolor de pecho, la prevalencia en los familiares de pacientes con pánico y la tasa de intento de suicidio en pacientes con pánico.

La prevalencia a lo largo de la vida de ataques de pánico de forma aislada, se ha estimado 22,7% (Kessler, R. C., Chiu, W. T., Jin, R., Ruscio, A. M., Shear, K., and Walters, E. E., 2006).

El riesgo a lo largo de la vida de padecer un ataque de pánico de forma aislada es de 7,2% (Kessler, R. C., Stang, P. E., Wittchen, H. U., Ustun, T. B., Roy-Burne, P. P., and Walters, E. E., 1998).

La prevalencia del Trastorno de Pánico a lo largo de la vida y en el último año es de 3,5% y 2,3% respectivamente (Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S. Y., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U., and Kendler, K. S., 1994). El riesgo a lo largo de la vida es 2,5 veces mayor en las mujeres (Kessler, R. C., McGonagle, K. A.,

Zhao, S. Y., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U., and Kendler, K. S., 1994) 1994).

En atención primaria la prevalencia varía desde 6,5% a 19%. Hasta el 25% de los familiares de primer grado de pacientes con trastorno de pánico, padece también el trastorno (Pary, R. and Lewis, S., 1992).

La prevalencia del trastorno de pánico en atención primaria medida con el PHQ es de 18% (Avasthi *et al*, 2008).

La prevalencia del Trastorno de Pánico en pacientes con dolor de pecho, con resultados normales en la angiografía coronaria es de 33% a 43% (Pary, R. and Lewis, S., 1992).

La tasa de intento de suicidio en pacientes con Trastorno de Pánico es de 7%; en pacientes con trastorno de pánico y depresión la tasa es de 20% (Pary, R. and Lewis, S., 1992).

5.1.1. Estudios epidemiológicos en la comunidad

En uno de los primeros estudios epidemiológicos sobre el pánico, realizado en tres muestras comunitarias en Estados Unidos entre 1980 y 1982, se encontró una prevalencia para el ataque de pánico en los últimos seis meses de alrededor de 3% en cada una de las

comunidades estudiadas, y de 0,6% a 1% para el trastorno de pánico (Von Korff *et al*, 1985).

Horwath y su equipo (Horwath *et al*, 1993) investigaron la prevalencia y las características clínicas del trastorno de pánico entre los afroamericanos y los blancos en un estudio en la comunidad. Un total de 4.287 afroamericanos y 12.142 sujetos de raza blanca fueron entrevistados en cinco lugares, como parte del estudio Epidemiologic Catchment Area. La prevalencia del trastorno de pánico fue de 1,2% entre los afroamericanos y de 1,4% entre los blancos, obteniendo como resultado una diferencia no significativa. Entre los sujetos con trastorno de pánico que presentaban comorbilidad con otras enfermedades psiquiátricas, los afroamericanos y los blancos tuvieron la misma incidencia de depresión mayor, abuso de alcohol, abuso de drogas, trastorno obsesivo-compulsivo, agorafobia, trastorno de somatización y esquizofrenia. Los autores concluyen que el trastorno de pánico en la comunidad es similar entre los afroamericanos y los blancos con respecto a la prevalencia de vida, edad de inicio, años de duración, la distribución de los síntomas, intentos de suicidio y la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos.

En Japón, Aoki y colaboradores (Aoki, Y., Fujihara, S., and Kitamura, T., 1994) evaluaron a 207 personas mayores de 18 años, de las cuales siete (3,4%) habían experimentado uno o más ataques de pánico inesperados en su vida. Dos sujetos (1,0%) presentaron trastorno de pánico (DSM-III-R), y cinco (2,4%) habían tenido ataques de pánico que no cumplían los criterios para el trastorno de pánico. Hubo comorbilidad con agorafobia en dos casos (1%) y con depresión mayor en cinco casos (2,4%).

Stefánsson y su grupo de investigación (Stefánsson *et al*, 1994) realizaron un estudio en la población general donde obtuvieron la prevalencia en el último mes, a los seis meses, en el último año y a lo largo de la vida de trastornos mentales según criterios DSM-III. Se entrevistaron a 1087 individuos que habían nacido en Islandia en el año 1931. Al momento de la entrevista, realizada con el Diagnostic Interview Schedule (DIS), los sujetos tenían entre 55 y 57 años. La prevalencia encontrada para el trastorno de pánico en el último mes fue de 0,2% en los hombres y de 0,7% en las mujeres, con una prevalencia total de 0,5%. En los últimos seis meses se encontró una prevalencia levemente mayor en las tres categorías. En los hombres fue de 0,5%, en las mujeres fue de 1,4% y la prevalencia total fue de 0,9%. En cuanto a la prevalencia en el último año se observó un aumento en los hombres pero no en las mujeres, 0,7% y 1,4% respectivamente. La prevalencia total fue de 1,1% y la prevalencia total a lo largo de la vida fue de 2,1%.

Jenkins y sus colaboradores (Jenkins *et al*, 1997) realizaron un estudio en Reino Unido con una muestra de la población general de 10.108 individuos entre 16 y 64 años. Fueron entrevistados con el CIS-R (screening) obteniendo la prevalencia de la última semana (prevalencia actual). Aquellos que obtuvieron más de 12 puntos en el CIS-R se consideraron como sujetos que habían sufrido un trastorno neurótico durante la semana anterior a la entrevista. (Además, fueron entrevistados con el SCAN para determinar la presencia de trastorno psicótico según criterios CIE-10). La prevalencia total en las mujeres fue de 1% y en los hombres fue de 0,9%.

En un estudio realizado en Oslo con una muestra de la población general de 2.066 individuos entre 18 y 65 años, se obtuvo la prevalencia para trastornos mentales a lo largo

de la vida y en los últimos 12 meses, según criterios DSM-III-R. La entrevista se realizó entre los años 1994-1997 y como instrumento diagnóstico se utilizó el Composite International Diagnostic Interview (CIDI) (Kringlen *et al*, 2001). La prevalencia total para el trastorno de pánico a lo largo de la vida fue de 4,5%, 2,5% en los hombres y 6% en las mujeres. La prevalencia total encontrada en los últimos doce meses fue de 2,6%, 1,5% en los hombres y 3,4% en las mujeres.

El estudio NEMESIS (Bijl *et al*, 1998) midió la prevalencia de trastornos psiquiátricos en una muestra de 7.076 personas de una población alemana, comprendida entre los 18 y los 64 años. Como instrumento diagnóstico se utilizó el CIDI para determinar la presencia de trastornos psiquiátricos a lo largo de la vida, en el último año y en el último mes. Los investigadores encontraron que la prevalencia total, para cada uno de estos periodos, con respecto al trastorno de pánico fue de 3,8% a lo largo de la vida, 2,2% en el último año y 1,5% en el último mes. Así, la prevalencia en los hombres fue de 1,9% a lo largo de la vida, 1,1% en el último año y de 0,8% en el último mes; y para las mujeres, fue de 5,7%, 3,4% y 2,2% respectivamente.

En un estudio epidemiológico sobre el trastorno de pánico en la comunidad (Weissman *et al*, 1997), donde participaron 10 países de todo el mundo (Estados Unidos, Canadá, Puerto Rico, Francia, Alemania, Italia, Líbano, Taiwán, Corea y Nueva Zelanda), en cual los datos se utilizaron para determinar la consistencia de los resultados entre diversas culturas. Más de 40.000 sujetos fueron analizados mediante la Diagnostic Interview Schedule y los criterios DSM-III con la estandarización apropiada para la edad y las diferencias de sexo entre los sujetos de los diferentes países. Las tasas de prevalencia a lo largo de la vida para el trastorno de pánico, osciló entre 1,4 por 100 en Edmonton hasta

el 2,9 por 100 en Florencia. La excepción fue Taiwán, donde la prevalencia encontrada fue de 0,4 por 100. La edad media de aparición de los primeros ataques, fue por lo general, a comienzos de la edad adulta intermedia. Las tasas fueron más altas en mujeres que en varones en todos los países. El trastorno de pánico se asoció con un mayor riesgo de la agorafobia y con la depresión mayor en todos los países.

En un estudio realizado por Goodwin & Hoven (Goodwin and Hoven, 2002) cuyo objetivo fue determinar la prevalencia, la comorbilidad psiquiátrica, la sintomatología y la morbilidad física asociada con la ocurrencia del trastorno bipolar y ataques de pánico en la población general, con datos extraídos del National Comorbidity Survey (n = 8098), se encontró que la coocurrencia de trastorno bipolar y ataques de pánico se asocia con la aparición temprana de ataque de pánico. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de los estudios clínicos que demuestran que los ataques de pánico no son infrecuentes y están asociados con tasas significativamente más elevadas cuando existe psicopatología concomitante, entre los individuos con trastorno bipolar en la población general.

En otro estudio realizado por Goodwin (Goodwin *et al*, 2002), para determinar hasta qué punto se pueden generalizar los subtipos de ataque de pánico entre los adultos (18-54 años) de la población general, con datos extraídos del National Comorbidity Survey en Estados Unidos (n = 8.098), se compararon las características sociodemográficas, la comorbilidad psiquiátrica y sintomatología del pánico asociado con tres subtipos clínicos de pánico (de inicio precoz, agorafobia, y disnea). Se encontró que, entre las personas con ataques de pánico, el 51,2% presentaron un inicio precoz, el 32,6% tenía agorafobia, y el

64,4% tenían disnea. Se encontraron diferencias significativas en las características sociodemográficas, la comorbilidad psiquiátrica, y la sintomatología del pánico entre los tres grupos.

La temprana aparición de pánico se asoció con un riesgo significativamente mayor de trastorno bipolar y dependencia de sustancias, pero no se distingue de los otros dos subtipos de síntomas de pánico. El ataque de pánico con agorafobia se asoció con una probabilidad significativamente mayor de varios trastornos de ansiedad comórbidos, y el pánico con disnea fue más frecuente entre las mujeres casadas que tenían menos educación y altos niveles de consumo de alcohol, y con los trastornos depresivos concomitantes. Estos datos sugieren que los subtipos clínicos de pánico son generalizables y pueden estar asociados con varios correlatos sociodemográficos y psiquiátricos específicos en la población general. (Goodwin, R. D., Hamilton, S. P., Milne, B. J., and Pine, D. S., 2002)

En un estudio realizado en Suecia que examinó la prevalencia del trastorno de pánico con o sin agorafobia según criterios del DSM-IV en la población general, con datos que fueron obtenidos por medio de una encuesta postal administrada a 1000 adultos seleccionados al azar, a los cuales se les aplicó el módulo de trastorno de pánico de la entrevista CIDI. Se encontró una prevalencia a los 12 meses de 2,2% (IC 95% 1,02% - 3,38%). Hubo una diferencia significativa por sexo, con una mayor prevalencia en las mujeres (5,6%) en comparación con los hombres (1%). Este estudio concluye que la prevalencia del trastorno de pánico en Suecia es relativamente consistente con los hallazgos obtenidos en estudios realizados en la mayor parte del mundo occidental (Carlbring *et al*, 2002).

McConnell (McConnell *et al*, 2002), en su estudio realizado en el Distrito de Derry, Irlanda del Norte, encontró una prevalencia en el último año y en el último mes para el trastorno de pánico de 2,44%. Este estudio se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase se utilizó el General Health Questionnaire en su versión de 28 ítems (GHQ-28) y en la segunda se utilizó el Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) para establecer la presencia de trastorno mental según criterios CIE-10 y DSM-III-R, mediante el algoritmo CATEGO-V. Además se utilizó el Needs for Care Assessment (NFCAS-C) para establecer la necesidad de tratamiento en la población general.

En el estudio National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) se encontró una prevalencia a lo largo de la vida de 3.7% para el trastorno de pánico y la edad de inicio se estableció en 23,6 años. Este estudio se realizó en una muestra de 9.282 personas mayores de 18 años en Estados Unidos. Las entrevistas se realizaron entre febrero de 2001 y abril de 2003, usando como instrumento diagnóstico el CIDI (Kessler, R. C., Chiu, W. T., Jin, R., Ruscio, A. M., Shear, K., and Walters, E. E., 2006). En este mismo estudio, se encontró una prevalencia de 2,7% en el último año (Kessler *et al*, 2005). La prevalencia a lo largo de la vida fue de 22,7% para el ataque de pánico sin agorafobia, el 0,8% para el ataque de pánico con agorafobia, sin trastorno de pánico, el 3,7% para el trastorno de pánico sin agorafobia y el 1,1% para el trastorno de pánico con agorafobia (Kessler, R. C., Chiu, W. T., Jin, R., Ruscio, A. M., Shear, K., and Walters, E. E., 2006).

En el estudio europeo ESEMeD (2004), los investigadores encontraron que el trastorno de pánico era uno de los trastornos que presentaba una alta frecuencia de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos. Este grupo encontró que un 63,8% de las

personas habían sufrido de un trastorno de pánico en el último año, presentaban además un trastorno depresivo o de alcohol.

En el estudio realizado en la población alemana (Jacobi *et al*, 2004), se describe la prevalencia en el último mes, en el último año y a lo largo de la vida de los trastornos mentales según criterios DSM-IV. La presencia de trastorno se estableció a través de la versión computarizada (computer-assisted) del Munich Composite International Diagnostic Interview (DIA-X/M-CIDI), en una muestra de 4181 individuos. La prevalencia total en el último mes fue de 1,1%, 0,9% en los hombres y 1,3% en las mujeres. En el último año se encontró una prevalencia total de 2,3%, 1,7% en los hombres y un 3% en las mujeres. La prevalencia total, a lo largo de la vida para el trastorno de pánico con o sin agorafobia fue de 3,9%, 2,2% en los hombres y 5,5% en las mujeres.

La prevalencia del trastorno de pánico sin otro trastorno fue de 11,7%. En relación con la comorbilidad entre el trastorno de pánico y otros trastornos psiquiátricos, un 26,9% presentaba un diagnóstico adicional, un 12,4% presentaba dos y un 49% presentaba tres o más trastornos.

En el estudio realizado por Pirkola (Pirkola *et al*, 2005) con una muestra de 6005 adultos finlandeses, mayores de 30 años, entrevistados entre 2000-2001 con el CIDI, se encontró una prevalencia anual de 1,9% para el trastorno de pánico, según criterios DSM-IV. La prevalencia en las mujeres fue de 2,4% y en los hombres 1,4%.

Goodwin *et. al* (Goodwin, R. D., Faravelli, C., Rosi, S., Cosci, F., Truglia, E., de Graaf R., and Wittchen, H. U., 2005a) en un estudio realizado para estimar el tamaño ya la

carga del pánico en la Unión Europea (UE), se identificaron trece estudios epidemiológicos en la comunidad y en contexto clínico, de países europeos desde 1980 hasta 2005, donde se encontró que la prevalencia anual del trastorno de pánico fue bastante consistente, el 1,8% de los adultos entre 18 y 65 años habían sufrido trastorno de pánico en el último año. El trastorno de pánico fue más prevalente en las mujeres que en los hombres, (mujeres 3% y hombres 1,7%). Tanto los estudios longitudinales como los retrospectivos, describieron que el trastorno de pánico tenía un comienzo temprano en la adolescencia o también en la infancia. La mayoría de los casos encontrados en la comunidad describieron un comienzo antes de los 25 años, muchos de estos estudios revisados en contexto clínico sugieren que el trastorno de pánico es una condición crónica.

En el National Comorbidity Survey Replication se propone dar a conocer datos representativos a nivel nacional, en Estados Unidos, sobre la epidemiología de los ataques de pánico (AP) y Trastorno de pánico (TP) con o sin agorafobia (AG), utilizando la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta, versión OMS, con una muestra de 9282 participantes mayores de 18 años. Como resultado se encontró que la prevalencia a lo largo de la vida fue de 22,7% para el ataque de pánico sin agorafobia, el 0,8% para el ataque de pánico con agorafobia, sin trastorno de pánico, el 3,7% para el trastorno de pánico sin agorafobia y el 1,1% para el trastorno de pánico con agorafobia (Kessler, R. C., Chiu, W. T., Jin, R., Ruscio, A. M., Shear, K., and Walters, E. E., 2006).

Como se vio anteriormente (capítulo 3), en las últimas décadas, ha habido un largo debate sobre la existencia de la agorafobia (AG) sin antecedentes de ataques de pánico (AP). En el Sesto Fiorentino Study, el problema de las relaciones entre agorafobia y

ataques de pánico se dirige a través de una reevaluación de los casos que habían sido diagnosticados con agorafobia. Cuarenta y uno de los 75 sujetos que cumplían el criterio para el diagnóstico de la agorafobia, se volvieron a entrevistar por psiquiatras clínicos con la Entrevista Clínica Estructurada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (SCID,DSM-IV), y la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta CIDI), instrumentos que fueron utilizados para hacer el diagnóstico. Se utilizó el Inventario de Movilidad para la Agorafobia (MIA) y una pregunta complementaria específica, "¿por qué evita/ha evitado?", para comparar los sujetos con agorafobia con o sin trastorno de pánico. De los 41 sujetos con un historial de vida de agorafobia, 12 casos tuvieron un diagnóstico inicial de agorafobia sin ataques de pánico, y los 29 restantes tenían trastorno de pánico con agorafobia. Después de la reevaluación, en 10 casos, los criterios para el diagnóstico de agorafobia sin ataques de pánico fueron confirmados, encontrando una prevalencia de 0,4%. Los sujetos con agorafobia con y sin ataques de pánico, se compararon en cuanto a sexo, edad, edad de inicio, duración de la enfermedad, antecedentes familiares de ansiedad o trastornos del humor, las puntuaciones MIA, número y tipo de situaciones evitadas. Así, la agorafobia parece existir también en ausencia de una historia de ataques de pánico, y la relación recíproca entre la ocurrencia de los ataques de pánico y la siguiente evolución de la agorafobia postulada por el DSM-IV se deben reconsiderar para las clasificaciones de los trastornos mentales en el futuro (Faravelli *et al*, 2008).

Grant y sus colaboradores (Grant *et al*, 2006), estudió la prevalencia, los factores asociados y la comorbilidad del pánico según criterios DSM-IV, incluyendo la diferenciación entre el pánico con agorafobia (TPA) y sin agorafobia (TPSA), y agorafobia sin historia de trastorno de pánico (AG). Los datos se obtuvieron a partir de 2001-2002 en

la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas con una muestra de 43.093 sujetos. Las prevalencias de trastorno de pánico a los 12 meses y a lo largo de la vida fueron del 2,1% y 5,1% respectivamente. La prevalencia del trastorno de pánico sin agorafobia fue de 1,6% a los 12 meses y 4,0% a lo largo de la vida. La prevalencia del trastorno de pánico con agorafobia fue menor, con 0,6% a los 12 meses y 1,1% a lo largo de la vida. La prevalencia de la agorafobia fue muy baja 0,05% a los 12 meses y 0,17% a lo largo de la vida. El riesgo para padecer trastorno de pánico, trastorno de pánico con agorafobia y trastorno de pánico sin agorafobia fue aumentaba al ser mujer, nativa americana, de mediana edad, viuda, separada, divorciada, y de bajos ingresos, mientras que se asiático, hispano, negro o disminuía el riesgo para padecer trastorno de pánico, trastorno de pánico con agorafobia y trastorno de pánico sin agorafobia.

En un estudio realizado en Edmonton, en la ciudad de Alberta en Canadá, se entrevistó a 3.258 residentes con la Diagnostic Interview Schedule (DIS), para determinar el diagnóstico de trastorno de pánico DSM-III. Se encontró que el trastorno de pánico afecta principalmente a las mujeres. La edad media de inicio (primer síntoma) fue a los 19,3 años para los hombres y 21,5 años para las mujeres. Rara vez los primeros síntomas se produjeron después de los cuarenta años. La tasa de prevalencia a lo largo de la vida fue de 1,7% para las mujeres y 0,8% para los hombres y el riesgo de morbilidad a lo largo de la vida fue de 3,7% para las mujeres y el 1,7% para los hombres. Los doce síntomas de pánico resultaron ser altamente específicos para el trastorno de pánico. Las mujeres se quejaron de más síntomas que los hombres (Dick *et al*, 1994).

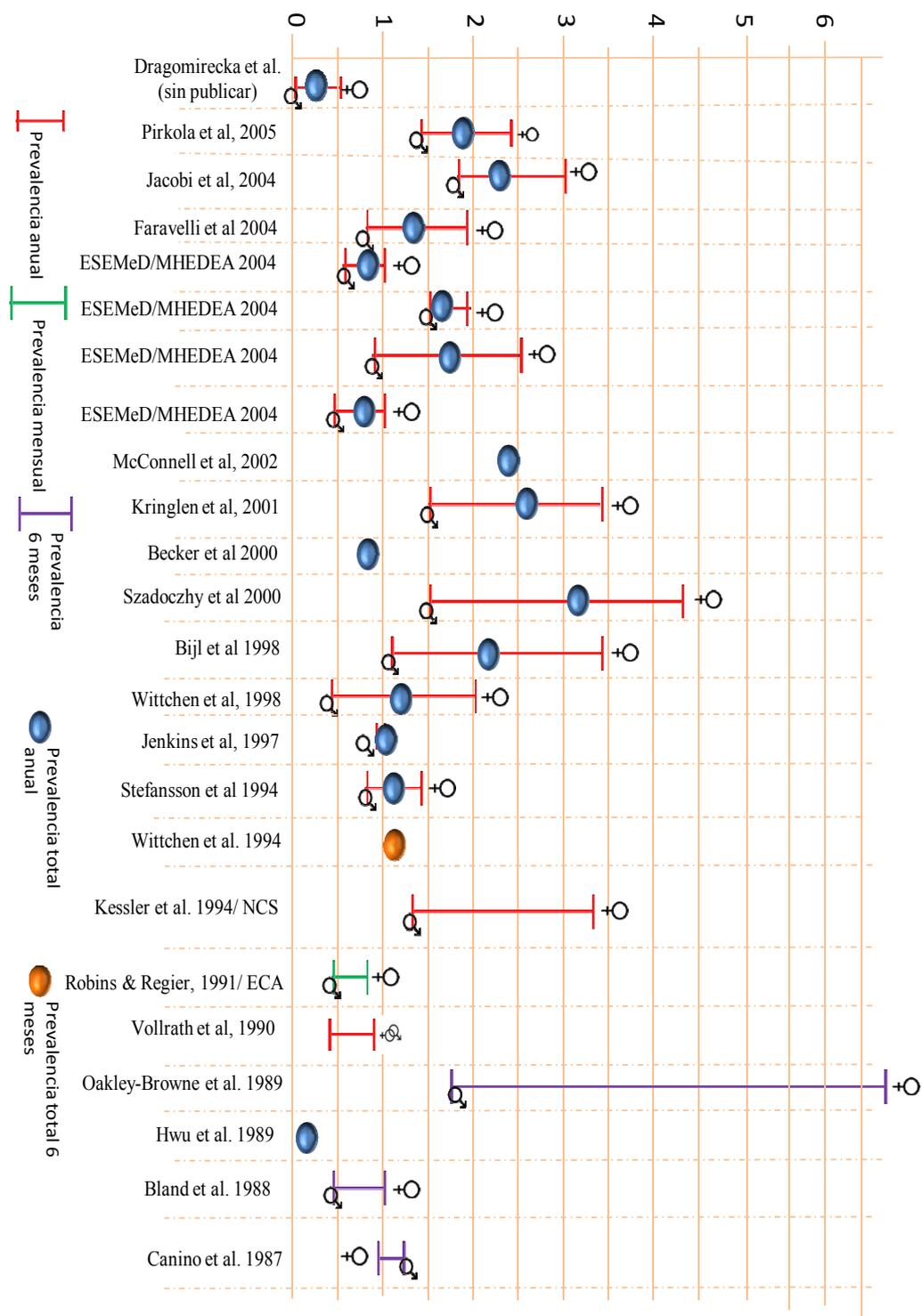
Tabla 8. Prevalencia del trastorno de Pánico en la comunidad

Estudio	Lugar	Instrumento	Prevalencia total (%)	Hombres (%)	Mujeres (%)
Dragomirecka et al. (sin publicar)	República Checa	CIDI	0,3 (anual)	0,0 (anual)	0,5 (anual)
Pirkola et al, 2005	Finlandia	M-CIDI	1,9 (anual)	1,4 (anual)	2,4 (anual)
Jacobi et al, 2004	Alemania	M-CIDI	2,3 (anual) 1,1 (mensual) 3,9 (a lo largo de la vida)	1,7 (anual) 0,9 (mensual) 2,2 (a lo largo de la vida)	3,0 (anual) 1,3 (mensual) 5,5 (a lo largo de la vida)
Faravelli et al 2004	Italia Florencia	FPI CIDI	1,4 (anual)	0,7 (anual)	1,9 (anual)
ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators, 2004	Bélgica Francia Alemania	WMH-CIDI	0,8 (anual)	0,6 (anual)	1,0 (anual)
ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators, 2004	Italia Holanda España Francia	WMH-CIDI	1,6 (anual)	1,5 (anual)	1,8 (anual)
ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators, 2004	Italia	WMH-CIDI	1,7 (anual)	0,8 (anual)	2,5 (anual)
ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators, 2004	España	WMH-CIDI	0,7 (anual)	0,4 (anual)	1,0 (anual)
McConnell et al, 2002	Derry Irlanda del Norte	SCAN GHQ- 28	2,4 (anual)		
Kringlen et al, 2001	Oslo Noruega	CIDI 1.1	2,6 (anual) 4,5 (a lo largo de la vida)	1,5 (anual) 2,5 (a lo largo de la vida)	3,4 (anual) 6 (a lo largo de la vida)
Becker et al 2000	Alemania Dresden	DIPS			0,8 (anual)

Estudio	Lugar	Instrumento	Prevalencia total (%)	Hombres (%)	Mujeres (%)
Szadoczhy et al 2000	Hungría	DIS	3,1 (anual)	1,5 (anual)	4,3 (anual)
Bijl et al 1998	Holanda	(DSM-R-III)	2,2 (anual)	1,1 (anual)	3,4 (anual)
Wittchen et al, 1998	Alemania Munich	M-CIDI	1,2 (anual)	0,4 (anual)	2,0 (anual)
Jenkins et al, 1997	Reino Unido	SCAN	1,0 (anual)	0,9 (anual)	1,0 (anual)
Stefansson et al 1994	Islandia	DIS MINI	1,1 (anual) 0,5 (mensual) 0,9 (6 meses) 2,1 (a lo largo de la vida)	0,7 (anual) 0,2 (mensual) 0,5 (6 meses)	1,4 (anual) 0,7 (mensual) 1,4 (6 meses)
Wittchen et al. 1994	Munich	DIS	1,1 (6 meses)		
Kessler et al. 1994/ NCS	USA	UM-CIDI		1,3 (anual)	3,2 (anual)
Robins & Regier, 1991/ ECA	USA	DIS		0,4 (mensual)	0,7 (mensual)
Vollrath et al, 1990	Zurich, Suiza	SPIKE CIS-R	0,5-0,9 anual)		
Oakley-Browne et al. 1989	Christchurch	DIS		1,7 (6 meses)	6,9 (6 meses)
Hwu et al. 1989	Taipei	DIS	0,2 (anual)		
Bland et al. 1988	Edmonton	DIS		0,4 (6 meses)	1 (6 meses)
Canino et al. 1987	Puerto Rico	DIS		1,2 (6 meses)	0,9 (6 meses)

(Adaptado de Goodwin et al 2005 y Jenkins et al, 1997)

Figura 5. Estudios epidemiológicos en la comunidad



5.1.2. Estudios epidemiológicos en atención primaria.

Diversos estudios epidemiológicos realizados en atención primaria (véase resumen bibliográfico en Tabla 9 y figura 6), han identificado la prevalencia para el trastorno de pánico, el ataque de pánico y para el síndrome de pánico utilizando diferentes diseños metodológicos e instrumentos de medida. A continuación se revisan los principales estudios publicados desde 1986 hasta 2010 clasificados según su metodología, mencionando en primer lugar los estudios que han utilizado el Patient Health Questionnaire (PHQ).

Cuatro estudios transversales (Avasthi, A., Varma, S. C., Kulhara, P., Nehra, R., Grover, S., and Sharma, S., 2008; King *et al*, 2008; Broers *et al*, 2006c; Means-Christensen *et al*, 2005c), han utilizado el Patient Health Questionnaire (PHQ) para identificar el síndrome de pánico, encontrando tasas de prevalencia que van desde 3,7% hasta 18,4%. El estudio de King (King, M., Nazareth, I., Levy, G., Walker, C., Morris, R., Weich, S., Bellon-Saameno, J. A., Moreno, B., Svab, I., Rotar, D., Rifel, J., Maarros, H. I., Aluoja, A., Kalda, R., Neeleman, J., Geerlings, M. I., Xavier, M., de Almeida, M. C., Correa, B., and Torres-Gonzalez, F., 2008), realizado en todo Europa con una amplia muestra de 7209 individuos, encontró que la prevalencia total era de 9.2%. Para los hombres era de 5,6% y para las mujeres de 9,2%. La diferencia por países mostró que las tasas de prevalencia van desde 3.4% en Países Bajos hasta 13.3% en Portugal. En España se encontró una prevalencia de 5.9% en los hombres y 11.6% en las mujeres.

Avasthi (Avasthi, A., Varma, S. C., Kulhara, P., Nehra, R., Grover, S., and Sharma, S., 2008) en un estudio realizado en India con una muestra de 500 participantes de 15 años o más, utilizando el mismo instrumento (PHQ), encontró la prevalencia más alta de los cuatro estudios antes mencionados, con una tasa total de 18,4%. Cabe mencionar que de todos los trastornos psiquiátricos identificados en este estudio, el síndrome de pánico fue el más común entre la población de atención primaria.

El estudio de Broers (Broers *et al*, 2006b), realizado en Bosnia-Herzegovina, con una muestra de 1285 pacientes de la red atención primaria, en el cual se utilizó el PHQ para medir el síndrome de pánico, encontró una tasa de prevalencia de 13,7%. Los autores mencionan que las mujeres padecen más frecuentemente síndrome de pánico que los hombres.

Means-Christensen (Means-Christensen *et al*, 2005a) estudió el síndrome de pánico medido con el PHQ en una muestra de 246 pacientes de atención primaria en Estados Unidos. Encontró una prevalencia total de 3.7%, 4.2% para las mujeres y 2.6% en los hombres. Estas cifras corresponden a las más bajas de los cuatro estudios mencionados, al igual que a la muestra más pequeña utilizada en estos estudios.

Un estudio longitudinal que utiliza el Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-D) (Jackson *et al*, 2007b), realizado en con una muestra inicial de 500 pacientes, encontró una prevalencia de 1,8% en la línea base, a los 5 años de seguimiento (n=387), ninguno de los pacientes que presentaba pánico en la primera

evaluación, presentó trastorno de pánico. Sin embargo un paciente presentó ansiedad subclínica.

Nisenson (Nisenson *et al*, 1998a) realiza un estudio transversal en dos fases con una muestra inicial de 1928 pacientes de entre 17 y 80 años de edad, de los cuales 425 fueron evaluados con el SCID, donde se encontró que el 6.7% había padecido de trastorno de pánico a lo largo de la vida y que un 3.1% lo presentaba al momento de la entrevista.

Otros estudios transversales en atención primaria donde se han utilizado instrumentos diferentes al PHQ, han identificado las tasas de prevalencia en esta población (Bellini and Galaverni, 2003b; Birchall, H., Brandon, S., and Taub, N., 2000; Bunevicius *et al*, 2007; Cwikel *et al*, 2008b; Katon, 1986c; Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Monahan, P. O., and Lowe, B., 2007; Means-Christensen *et al*, 2008a; Rucci *et al*, 2003c; Serrano-Blanco *et al*, 2010c; Tolin *et al*, 2005a). Las tasas de prevalencia del trastorno de pánico identificadas en estos estudios se encuentran en el rango de 1,4% hasta 13%. Mientras que las tasa de prevalencia del ataque de pánico se encuentran entre el 7.4% y 30.1%.

Katon (Katon, 1986b) en una muestra de 195 pacientes encontró que un 13% presentaba trastorno de pánico utilizando el DIS, siendo esta la prevalencia más alta para el trastorno de pánico medido con un instrumento distinto del PHQ. Un 8.7% presentaba 4 o más síntomas de pánico, pero no cumplían los criterios DSM-III para trastorno de pánico.

Birchall (Birchall, H., Brandon, S., and Taub, N., 2000) utilizaron el SCID para medir la presencia del trastorno pánico y ataque de pánico en una muestra de 1152 pacientes en un suburbio de Leicester. La prevalencia fue de 6.2% para el trastorno de pánico y de 8.6% para el ataque de pánico a lo largo de la vida.

Un estudio publicado recientemente donde también se utilizó el SCID para medir la presencia del pánico fue el de Serrano-Blanco (Serrano-Blanco *et al*, 2010b). En una muestra de 3915 pacientes de Cataluña, encontró una prevalencia de 8.8% para el trastorno de pánico a lo largo de la vida y un 7% en el último año. La prevalencia del trastorno de pánico en los hombres fue de 5.5% a lo largo de la vida y 3.9% en el último año. Las mujeres presentaron una prevalencia de 10.8% a lo largo de la vida y de 8.8% en el último año.

Rucci (Rucci *et al*, 2003a) estudiaron la presencia del trastorno de pánico y del pánico subclínico medido con el CIDI-PHC en una muestra de 554 pacientes del norte de Italia (Verona y Bolonia), encontrando una prevalencia de 1.4% para el trastorno de pánico y una prevalencia un poco más alta (1.9%) para el pánico subclínico.

Otro estudio (Tolin, D. F., Robison, J. T., Gaztambide, S., and Blank, K., 2005a) que ha utilizado el CIDI-SF (una versión abreviada del CIDI), realizado en Puerto Rico con una muestra de 303 pacientes, encontró una prevalencia de 10.5% para el ataque de pánico, 9.4% en los hombres y 11.2% en las mujeres en el último año.

Cwikel (Cwikel *et al*, 2008a), utilizando el mismo instrumento, encontró una prevalencia en el último año para el ataque de pánico de 7.4%. 4,1% en los hombres y 9.2% en las mujeres. El pánico en su presentación subclínica arrojó unas tasas de prevalencia total de 4.4%. 3.4% en los hombres y 5% en las mujeres.

El estudio donde se encontraron las tasas de prevalencia más altas utilizando el CIDI, fue el de Means-Christensen (Means-Christensen, A. J., Roy-Byrne, P. P., Sherbourne, C. D., Craske, M. G., and Stein, M. B., 2008a) realizado en Estados Unidos, llegando a un 30.1% para el ataque de pánico y 17.7% para el trastorno de pánico en una muestra de 113 pacientes.

Otras prevalencias encontradas utilizando como instrumentos de evaluación el HADS-A en una muestra de 503 pacientes en Lituania y el GAD-7 en una muestra de 965 pacientes de atención primaria en Estados Unidos, revelaron una prevalencia del trastorno de pánico de 3% (Bunevicius, A., Peceliuniene, J., Mickuviene, N., Valius, L., and Bunevicius, R., 2007) y 6.8% (Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Monahan, P. O., and Lowe, B., 2007) respectivamente. La prevalencia encontrada para los síntomas de pánico en el último mes utilizando el GHQ-12, fue de 21.3% en una muestra de 305 pacientes (Bellini and Galaverni, 2003a).

Los artículos de revisión encontrados han identificado unas prevalencias para trastorno de pánico en atención primaria que va desde 3% a 19% (Katon, 1986a; Rabatin and Keltz, 2002; Zaubler, T. S. and Katon, W., 1996).

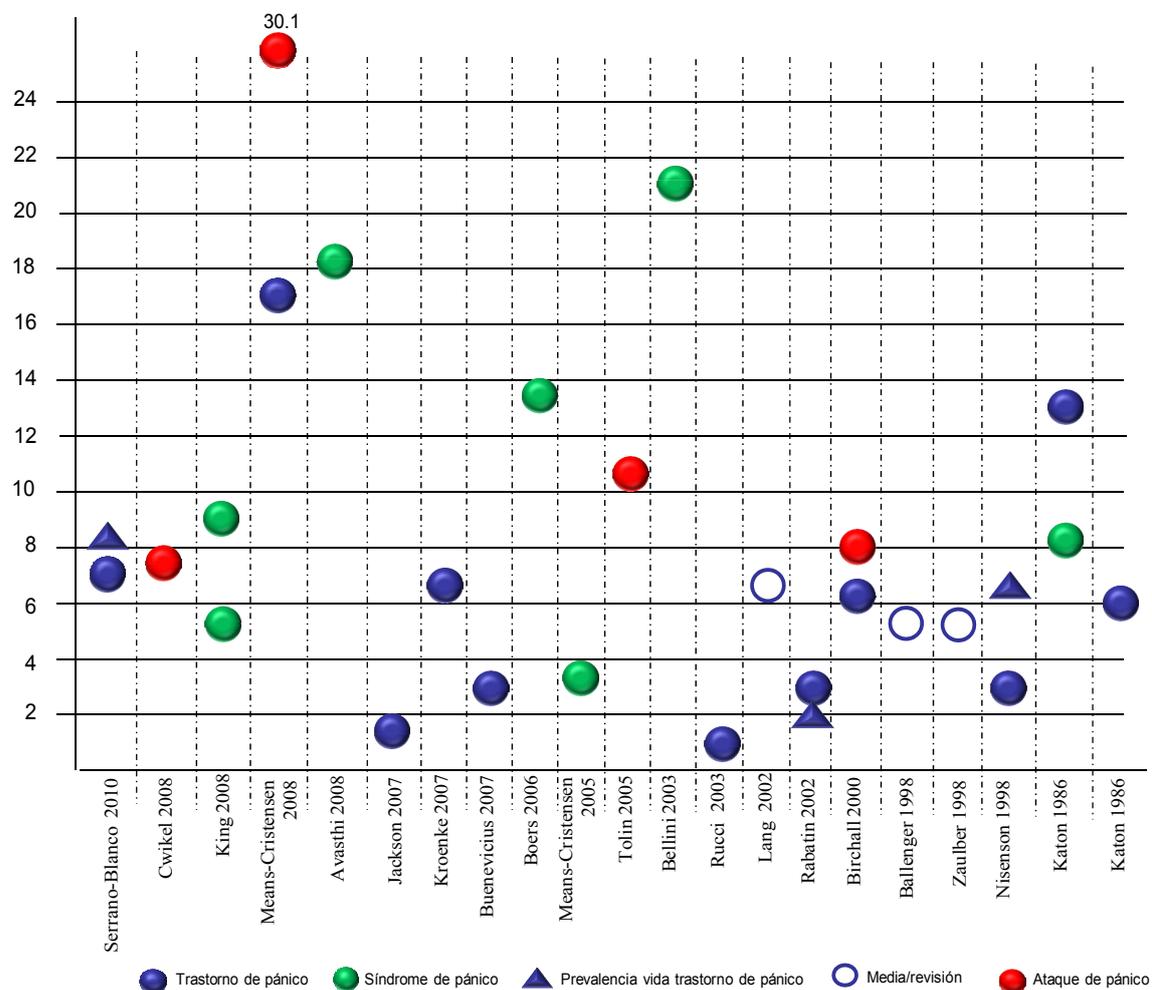
Tabla 9. Prevalencia del trastorno, ataque y síndrome de pánico en atención primaria.

Estudio	Tipo estudio	Instrumento	Prevalencia (%) / n	Hombres	Mujeres
Serrano-Blanco et al 2010	Transversal n=3815	SCID-I	Trastorno de Pánico 12 meses 7.0% Prevalencia a lo largo de la vida 8.8%	12 meses 3.9% Prevalencia de la vida 5.5%	12 meses 8.8% Prevalencia de la vida 10.8%
Cwikel et al 2008	Transversal n=976	CIDI-SF	Ataque de Pánico 7.4% Subclínico 4.4%	4.1% Subclínico 3.4%	9.2% Subclínico 5%
King et al 2008	Transversal n=7209	PHQ	Síndrome de Pánico 9.2%	5.6%	9.2%
Means-Christensen et al 2008	Transversal n=113	CIDI	Ataque de Pánico= 30.1% Trastorno de Pánico = 17.7%		
Avasthi et al 2008	Transversal n=500	PHQ	Síndrome de Pánico 18.4%		
Jackson et al 2007	Prospectivo n=500 - 387	PRIME-MD	Trastorno de Pánico 1.8%		
Kroenke et al 2007	Transversal n=965	GAD-7	Trastorno de Pánico 6.8%		
Bunevicius et al 2007	Transversal n=503	HADS	Trastorno de Pánico 3%		
Broers et al 2006	Transversal n=1574	PHQ	Síndrome de pánico 13.7%		
Means-Christensen 2005	Transversal n=246	PHQ	Síndrome de Pánico 3.7%	2,6%	4.6%
Tolin et al 2005	Transversal n=303	CIDI-SF	Ataque de Pánico 10.5%	9.4%	11.2%

Tabla 9. Continuación

Estudio	Tipo estudio	Instrumento	Prevalencia (%) / n	Hombres	Mujeres
Bellini et al 2003	Transversal n=305	GHQ-12 STAI PAAS	21.3% Síntomas de Pánico Prevalencia en un mes		
Rucci et al 2003	Transversal n=554	CIDI-PHC	Trastorno de Pánico 1.4% Trastorno subclínico 1.9%		
Lang 2002	Comentario / editorial		Trastorno de Pánico 3.0% - 11%		
Rabatin et al 2002	Revisión		Trastorno de Pánico prevalencia 12 meses 3.5% prevalencia a lo largo de la vida 2.3%		
Birchall et al 2000	Transversal n=1152	SCID	Ataque de Pánico 8.6% Trastorno de Pánico 6.2 Prevalencia a lo largo de la vida		
Ballenger 1998	Editorial		Trastorno de Pánico 3-8%		
Zaubler et al 1998	Revisión		Trastorno de Pánico 3-8%		
Nisenson 1998	Transversal en dos facetas n=425	SCID	Trastorno de Pánico prevalencia vida 6.7%, prevalencia puntual 3.1%		
Katon et al 1986	Transversal n=195	DIS	13% Trastorno de Pánico 8.7% Pánico		
Katon 1986	Revisión		Trastorno de Pánico 6%		

Figura 6. Prevalencia de los trastornos de pánico en atención primaria



6. Epidemiología Analítica

La etiología del trastorno de pánico actualmente es un tema que presenta bastante controversia. Numerosos estudios (véase resumen en la Tabla 10) exploran diversos factores de riesgo como posibles agentes que pudiesen tener una relación causal con la presencia del pánico. Los factores asociados a la presencia del pánico y los estudios de comorbilidad, revisados en el apartado cuatro de este capítulo, no siempre son suficientes para establecer una relación causal entre dichos factores y la presencia del pánico. En el presente apartado se revisan aquellos estudios que permiten establecer este tipo de relación otorgando un valor predictivo a las variables analizadas.

Bryant y sus colaboradores realizaron un estudio prospectivo con una muestra total de 1084 pacientes ingresados en cuatro hospitales de traumatología en Australia. El propósito de este estudio consistió en averiguar cómo las lesiones traumáticas pueden afectar al desarrollo de las enfermedades psiquiátricas. Utilizando la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), los investigadores encontraron que 12 meses después de la lesión, el 31% de los pacientes estudiados decía padecer un trastorno psiquiátrico. Los pacientes tenían un riesgo 2,01 veces mayor de desarrollar un trastorno de pánico si habían sufrido una lesión traumática (Bryant *et al*, 2010b).

Bienvenu y colaboradores (Bienvenu, O. J., Stein, M. B., Samuels, J. F., Onyike, C. U., Eaton, W. W., and Nestadt, G., 2009) quisieron determinar cómo los rasgos de personalidad y los trastornos de pánico y/o agorafobia se relacionaban

longitudinalmente para comprender la etiología del pánico y la agorafobia. De una muestra tomada en 1981 evaluada con la DIS 432 participantes se evaluaron en dos ocasiones. Se pudo comprobar que el rasgo de timidez, que implica evitación, dependencia y otros rasgos relacionados, predecía el comienzo del trastorno de pánico durante el seguimiento confiriendo un riesgo 1,4 veces mayor que las personas que presentaban falta de escrúpulos, animación u otros rasgos como desconfianza o frialdad.

Amstadter y colaboradores (Amstadter *et al*, 2009d) retomaron una muestra de 798 participantes, tras el tifón Xangsane en Vietnam; esta muestra procedía de un estudio acerca de necesidades sanitarias en este país, pero posteriormente se utilizó para determinar los factores de riesgo asociados con el trastorno de pánico, entre otros trastornos psiquiátricos, después del tifón. Se encontraron como factores de riesgo asociados el estado de salud, el género, la alta exposición a tifones, eventos traumáticos anteriores y un pobre estado de salud mental, siendo el más importante factor de riesgo el estado de salud, con una odds ratio de 4,10.

En la revisión de Yates (Yates, 2009b) acerca de la fenomenología y epidemiología del trastorno de pánico, se reflejan datos provenientes del Epidemiologic Catchment Area en Estados Unidos, que se refieren al traumatismo cráneo-encefálico como factor de riesgo para trastorno de pánico entre otros trastornos de ansiedad, de hecho se estima que la Odds Ratio conferida para este factor es de 2,8 para las personas con una lesión cerebral.

En un estudio transversal de 920 participantes (Iverach *et al*, 2009) llevado a cabo en siete clínicas afiliadas a las Universidades de Australia y Nueva Zelanda, se exploró la presencia de trastornos de ansiedad en personas que buscaban terapia para tartamudez. Utilizando como instrumento diagnóstico la Entrevista Estructurada CIDI-auto 2.1, se encontró que estas personas tenían 6 veces más probabilidades de padecer trastorno de pánico que los controles.

Zvolensky (Zvolensky *et al*, 2008b) en su estudio sobre el uso, abuso y dependencia de cannabis en relación con el desarrollo del trastorno de pánico y los ataques de pánico, evaluaron a 1709 adolescentes con una edad media de 16 años aproximadamente, que fueron evaluados en tres momentos. La muestra procede del Proyecto para la Depresión en Adolescentes de Oregon. Las evaluaciones en el primer momento del estudio se realizaron con la escala Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS). En el tiempo dos y tres, los participantes fueron entrevistados con la Entrevista Longitudinal Interval Follow-up Evaluation (LIFE). Los resultados mostraron que el uso de cannabis incrementaba el riesgo de desarrollar trastorno de pánico 2.6 veces que quienes no utilizaban cannabis (IC 95% 1.4-6.5). Mientras que la dependencia del cannabis incrementaba este riesgo 4.9 veces (IC 95% 1.7-14.0)

Means-Christensen examinó la relación entre dolor ansiedad y depresión en una muestra de 1319 pacientes de atención primaria, debido a la frecuente presentación de estos síntomas en este nivel de la atención sanitaria. 113 pacientes recibieron diagnóstico psiquiátrico, de los cuales, el 17,7% cumplía criterios DSM-IV para

trastorno de pánico, evaluados con la Entrevista Estructurada CIDI. Utilizando el método de regresión logística, se encontró que, aquellos pacientes que presentan síntomas de dolor muscular, dolor de cabeza o dolor de estomago, evaluados con los cuestionarios SF-12 y PCS para salud física, tienen aproximadamente entre 4.24 y 4.34 veces más probabilidades de dar positivo para trastorno de pánico (Means-Christensen *et al*, 2008b).

Pickering (Pickering *et al*, 2007) realizaron un estudio en Estados Unidos, a nivel nacional, sobre la epidemiología del alcohol y patologías relacionadas. En este trabajo exploraron las asociaciones entre el sobrepeso, la obesidad, la obesidad extrema con características sociodemográficas y trastornos DSM-IV de los ejes 1 y 2 en hombres y mujeres. El método de evaluación fueron las entrevistas cara a cara realizadas entre 2001 y 2002. Los investigadores encontraron que el trastorno de pánico se relacionaba con sobrepeso en hombres incrementando el riesgo de padecer este trastorno en 1.5 veces.

Otro estudio que examina la relación entre obesidad y un conjunto de trastornos del ánimo, ansiedad y uso de sustancias, es el realizado por Simon (Simon *et al*, 2006). En este estudio un total de 9125 participantes respondieron a la entrevista estructurada CIDI para evaluar los trastornos psiquiátricos, e informando personalmente sobre la altura y el peso. Sus resultados sugieren que la obesidad definida como un índice de masa corporal igual o superior a 30, estaba asociado con incrementos significativos en el diagnóstico de trastorno de pánico (odds ratio 1.27; IC 95% 1.01-1.60).

Biederman (Biederman *et al*, 2007) realizó un estudio longitudinal para evaluar el curso de los trastornos psiquiátricos durante la temprana y tardía infancia en hijos de padres con y sin trastorno de pánico y depresión mayor. 233 hijos de 151 familias fueron evaluados en un seguimiento de 5 años. A los padres y a los hijos de se les evaluó con la Entrevista CIDI para DSM-III-R, al inicio del estudio y en el seguimiento se les evaluó con el K-SADS-E a los menores de 18 años y con la SCID a los mayores de 18 años. El riesgo para trastorno de pánico era más alto para los participantes con ansiedad de separación al inicio del estudio que para quienes no la padecían, siendo el riesgo 9,2 veces mayor para los primeros.

En otro estudio más reciente (Low *et al*, 2008) de características similares, realizado por la Universidad de Yale, también se examinó la transmisión familiar de la ansiedad. Se utilizaron 225 probandos y 1053 de sus parientes de primer grado, quienes fueron examinados con la Escala de Trastornos Afectivos y Esquizofrenia SAD-S. Sus resultados sugieren especificidad en la agregación familiar del trastorno de pánico, en el cual se identificó una odds ratio de 3.7 para el trastorno de pánico en los familiares de probandos con trastornos de ansiedad social y pánico.

Tolin y colaboradores (Tolin *et al*, 2005b) examinaron la frecuencia y comorbilidad de trastornos de ansiedad en una muestra de puertorriqueños mayores de 50 años, usuarios de seis servicios de atención primaria en ciudades del noreste de Estados Unidos. Con una muestra de 303 participantes evaluados con la entrevista CIDI-SF, encontraron que la fobia social, ansiedad generalizada y depresión mayor funcionaban como factores de riesgo de padecer ataques de pánico, siendo la ansiedad

generalizada el factor de riesgo más importante con una odds ratio de 13.5, seguido por fobia social con una odds ratio de 9.9 y en último lugar depresión mayor con una odds ratio de 6.0.

Con respecto al abuso físico en la infancia Goodwin y colaboradores (Goodwin *et al*, 2005b), realizaron un estudio longitudinal inserto en el Christchurch Health and Development Study, para comprobar la relación entre exposición a abusos en la infancia y violencia interparental y el posterior desarrollo de ataques de pánico y trastorno de pánico, en una cohorte de 1265 participantes de Nueva Zelanda estudiados hasta la edad de 21 años. Los ataques de pánico se evaluaron utilizando la entrevista CIDI, el abuso físico y sexual a través de entrevistas personales y la violencia interparental con la Escala de Tácticas de Conflicto (CTS). Sus resultados mostraban que para actuar de pánico el haber sufrido abusos sexuales en la infancia incrementaba el riesgo 4.1 veces, mientras que el abuso físico incrementaba el riesgo para ataques de pánico 2.3 veces. Por otra parte, el haber sufrido abuso físico en la infancia incrementaba el riesgo 3.0 veces de desarrollar trastorno de pánico.

Watanabe (Watanabe *et al*, 2005c) realizó un estudio con una muestra de trabajadores de oficina profesionales, acerca del inicio de los ataques de pánico en Japón, con un diseño de cohortes abierto durante 5 años. Se le evaluó con entrevistas personales y con la Zoom Self Rating Depression Scale (SDS). De las múltiples variables estudiadas que incluían: género, edad, sobreprotección parental, factores de personalidad, historia de depresión y acontecimientos vitales estresantes recientes, se encontró que la única variable que confería mayor riesgo de desarrollar ataques de

pánico era tener una historia previa de depresión mayor, con una odds ratio de 5.31 ($p < 0.001$).

Isensee y colaboradores (Isensee *et al*, 2003) examinaron prospectivamente las asociaciones bidireccionales entre fumar, pánico y otros trastornos de ansiedad en una muestra comunitaria de adolescentes y jóvenes adultos, insertado dentro del estudio Early Developmental Stages of Psychopathology Study, en Múnich. Los participantes fueron evaluados con la CIDI-Múnich para identificar: conducta de fumar, dependencia nicotínica, ataques de pánico, trastorno de pánico y otros trastornos mentales. Sus resultados sugieren que la dependencia previa de nicotina puede incrementar el riesgo de desarrollar trastorno de pánico (odds ratio 3.3; 95% CI 1.0-10.5). Fumar previamente de forma regular también podría incrementar el riesgo de desarrollar ataques de pánico (odds ratio 3.6; 95% CI 1.0-8.4).

Un estudio anterior que también ha examinado la asociación entre la conducta de fumar y los trastornos de ansiedad es el de Johnson y colaboradores (Johnson *et al*, 2000), realizado sobre una muestra de adolescentes y jóvenes adultos. Este trabajo es parte del estudio The Children in the Community Study, realizado en Nueva York entre 1985 y 1986 y entre 1991 y 1993. Los 688 jóvenes que conformaron la muestra fueron evaluados con la entrevista DIS. Los resultados mostraron que fumar 20 cigarrillos o más al día, estaba asociado con trastorno de pánico, aumentando el riesgo 15.58 veces (IC 95%; 2.31-105.14).

Goodwin y Eaton (Goodwin, R. D. and Eaton, W. W., 2003) diseñaron un estudio para determinar la asociación entre asma autoinformado y el riesgo persistencia y severidad de ataques de pánico en adultos en la comunidad, este estudio es parte de ECA, en Baltimore con una muestra de 2768 participantes, evaluados con el National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule (NIMHDIS). Los resultados ajustados por edad y sexo mostraron que haber sido tratado previamente por asma incrementaba el riesgo de padecer ataques de pánico en 5.88 veces con un intervalo de confianza de 95%, entre 2.21-15.62.

Otro estudio más reciente es que examina los mismos factores de riesgo es el de Hasler (Hasler *et al*, 2005), en el que se ha seguido una cohorte de participantes durante 20 años. 591 personas de edades comprendidas entre los 19 y los 40 años, aportaron información el seis momentos diferentes a través de entrevistas semiestructuradas conducidas por profesionales (SCL-90-R). Este estudio es parte del Zurich Cohort Study. Los resultados indican que existe una asociación entre asma y trastorno de pánico, en la que el riesgo para padecer el trastorno se ve incrementado hasta 4 veces a causa de la presencia del asma (IC 95%; 1.7-9.3).

Faravelli y colaboradores (Faravelli *et al*, 2007) realizaron una investigación para conocer el impacto de los eventos vitales estresantes sobre la aparición de los trastornos psiquiátricos. Para ello evaluaron a una amplia muestra de personas en la comunidad (n=2363) en Sesto Fiorentino, en el centro de Italia. Los diagnósticos psiquiátricos se obtuvieron a través de la Entrevista Neuropsiquiática Internacional (MINI) y los eventos vitales recientes se evaluaron con la Entrevista de Paykel para

eventos vitales recientes. Los eventos vitales los dividieron en dos tipos: 1) eventos vitales severos ocurridos en el último año, 2) eventos vitales severos independientes ocurridos en el último año, estos son específicamente aquellos eventos vitales incontrolables para el paciente. Se encontró que ambos tipos de eventos incrementaban el riesgo de padecer trastornos psiquiátricos, y que en particular en riesgo de padecer trastorno de pánico se veía incrementado hasta tres veces, dependiendo del tipo de evento vital estresante, para los eventos severos la probabilidad estaba incrementada 2.8 veces (IC 95% 1.11-6.9) y para los eventos severos independientes la probabilidad era aún mayor (Odds Ratio 3.1; IC 95% 1.2-8.3).

Venturello y colaboradores (Venturello *et al*, 2002b) investigaron las diferencias entre condiciones pre mórbidas y eventos desencadenantes en el comienzo del trastorno de pánico. Sobre una muestra de 241 pacientes con trastorno de pánico, referidos a la unidad de psiquiatría de la Universidad de Turín. Los diagnósticos de eje I se realizaron con la SCID, los eventos vitales estresantes se evaluaron a través los criterios de la Entrevista de Paykel para eventos vitales recientes. También se evaluó la historia psiquiátrica familiar utilizando la entrevista Family History Research Diagnostic Criteria (FHRDC). También se utilizaron las escalas Sheehan Clinician Rated Anxiety Scale (SCRAS) para determinar ansiedad, las escalas HAM-A y HAM-D de Hamilton para depresión y ansiedad y la GAF para funcionamiento. Los resultados mostraron que la ansiedad de separación incrementaba el riesgo en 9.95 veces de desarrollar trastorno de pánico, así como el haber sufrido al menos un evento vital severo (Odds Ratio 7.4; 95% CI 1.11-7.53).

Bandelow (Bandelow, B., Spath, C., Tichauer, G. A., Broocks, A., Hajak, G., and Ruther, E., 2002) examinó la relación entre trastorno de pánico, eventos traumáticos tempranos, actitudes parentales, historia familiar y factores de riesgo en el nacimiento. La muestra utilizada fue de 151 pacientes con trastorno de pánico tratados en la Unidad de Trastornos de Ansiedad de la Universidad de Göttingen. Para evaluar la presencia del trastorno de pánico y excluir otros trastornos psiquiátricos se utilizó la SCID. Los controles fueron reclutados de entre los visitantes a edificios oficiales, como por ejemplo hospitales y ayuntamientos. En el cuestionario utilizado se incluyeron preguntas acerca de eventos traumáticos durante la infancia actitudes parentales, trastornos psiquiátricos en miembros de su familia y finalmente factores de riesgo en el nacimiento. Los factores que se encontraron asociados al trastorno de pánico fueron haber sufrido eventos traumáticos durante la infancia (odds ratio 1.58), las actitudes parentales (odds ratio 1.05) y tener un familiar de primer grado con un trastorno de ansiedad (odds ratio 4.25).

En un estudio de Manicavasagar y colaboradores (Manicavasagar *et al*, 1998) se quiso explorar la posibilidad de identificar subpoblaciones clasificadas según sus niveles de ansiedad de separación y cómo esto influía en la aparición posterior de trastornos de ansiedad. La muestra que se estudió estaba compuesta de 1800 participantes. Tanto de pacientes atención primaria como de personas en la comunidad. Todos ellos completaron el cuestionario Separation Anxiety Symptom Inventory (SASI) que recoge datos acerca de síntomas y frecuencia de ansiedad de separación durante la infancia. Los participantes fueron divididos en diferentes grupos, dependiendo de sus puntuaciones fueron asignados a grupos de baja ansiedad de separación y alta ansiedad

de separación. Estos últimos tenían 5.9 veces más probabilidades de desarrollar un trastorno de pánico ($p < 0.0001$).

Beekman (Beekman *et al*, 1998b) en su estudio longitudinal realizado en Holanda con una muestra de 3107 adultos mayores de municipios de tres regiones, fueron evaluados con la DIS para diagnosticar trastornos de ansiedad, se estudiaron varios factores de riesgo: vulnerabilidad (ser mujer, bajos niveles de educación, haber sufrido experiencias extremas durante la segunda guerra mundial y tener un locus de control externo), otro factor de riesgo era el estrés (perdidas recientes y enfermedad crónica), variables relacionadas con el entorno social (número de relaciones personales, apoyo instrumental y apoyo social). En los resultados de este estudio se encuentra que la salud subjetiva mediana o pobre incrementa más de 10 veces el riesgo de padecer pánico, otro factor de riesgo que también está asociado son los eventos vitales tempranos, que incrementan el riesgo de padecer pánico más de tres veces.

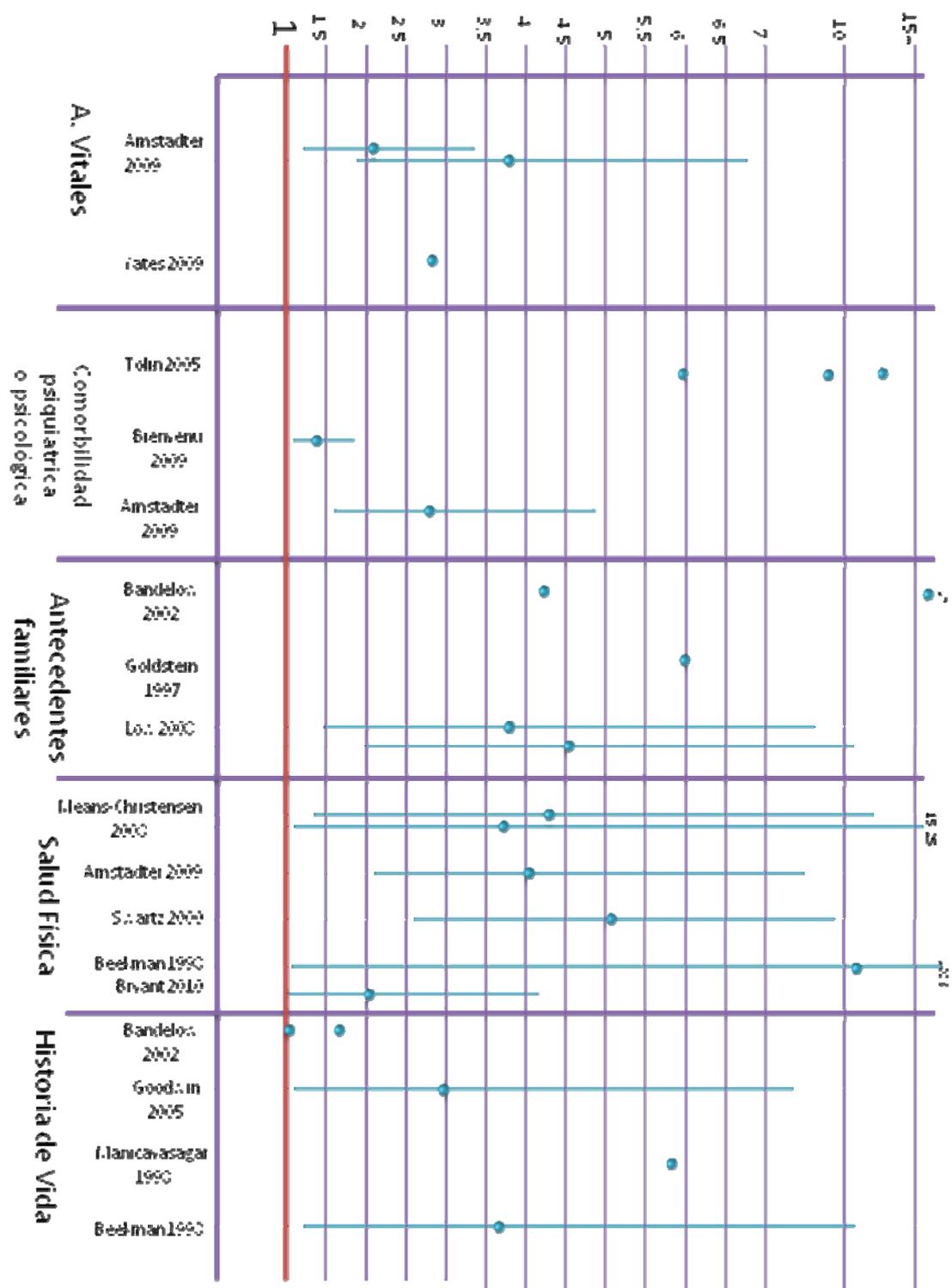
Otro de los factores de salud física que se han examinado son las migrañas. Uno de los estudios más importantes en esta área es el de Swartz (Swartz *et al*, 2000) que se inserta en el Epidemiologic Catchment Area (ECA) en Estados Unidos, en el que se evaluaron factores psicopatológicos entre 1981 y 1996. En este trabajo se utilizó una muestra de 1343 participantes, de los cuales 118 eran pacientes de migraña. Se encontró que el trastorno de pánico mostraba una de las asociaciones más fuertes (odds ratio 5.09; IC 95% 2.65-9.79), aunque al realizar los análisis de regresión logística no se pueda establecer una relación causal entre ambos factores.

Tabla 10. Estudios sobre los factores de riesgo para los trastornos de pánico.

Autor/Año	Factor de Riesgo	Riesgo Conferido (Odds Ratio)
Bryant et al, 2010	Lesiones traumáticas	2.01 (1.03-4.14)
Bouchard et al, 2009	Elevados niveles de plomo en sangre	4.9 (1.32-18.48)
Bienvenu et al, 2009	Timidez	1.4 (1.1-1.8)
Amstadter et al, 2009	Alta exposición a tifones	2.08 (1.26-3.46)
	Evento traumático anterior	3.80 (1.97-7.33)
	Estado de salud	4.10 (2.06-8.16)
	SRQ-20 (estado de salud mental)	2.87 (1.68-4.89)
Yates, 2009	Traumatismo craneoencefálico	2.8
Iverach et al, 2009	Tartamudeo	6
Zvolensky et al, 2008	Uso de cannabis	2.6 (1.04-6.5)
	Dependencia de cannabis	4.9 (1.7-14.0)
Low et al 2008	Tener un familiar con pánico	3.7 (1.5-9.3)
	Tener un familiar con ansiedad social	4.6 (2.1-10.3)
Means-Christensen et al, 2008	Dolor muscular	4.24 (1.18-15.25)
	Dolor de estómago	4.34 (1.31-14.43)
Faravelli et al, 2007	Eventos vitales severos de la lista de Paykel en el pasado año	2.8 (1.1-6.9)
	Eventos vitales severos e incontrolados en el pasado año	3.1 (1.2-8.3)
Pickering et al, 2007	Sobrepeso en hombres	1.5
Biederman et al 2007	Ansiedad de separación	9.2 (2.3-36.9)
Simon et al, 2006	Obesidad	1.27 (1.01-1.60)
Hasler et al, 2005	Asma	4.0 (1.7- 9.3)

Autor/Año	Factor de Riesgo	Riesgo Conferido (Odds Ratio)
Tolin et al, 2005	Fobia social	9.9
	Ansiedad generalizada	13.5
	Depresión mayor	6.0
Goodwin et al, 2005	Abuso físico en la infancia	3.0 (1.1-7.9)
	Abuso sexual en la infancia	4.1 (2.3-7.2)
Watanabe et al, 2005	Historia previa de depresión mayor	5.31 (2.25-12.55)
Isensee et al, 2003	Dependencia nicotínica previa	3.3 (1.0-10.5)
	Fumar regularmente	2.9 (1.0-8.4)
Goodwin et al, 2003	Tratamiento por asma	5.88 (2.21-15.68)
Venturello et al 2002	Ansiedad de separación	9.95 (1.32-11.2)
Bandelow et al, 2002	Eventos traumáticos severos en la infancia	1.58
	Actitudes de los padres	1.05
	Familiares de 1er grado con trastornos de ansiedad	4.25
Johnson et al, 2000	Fumar cigarrillos	15.58 (2.31-105.14)
Swartz et al, 2000	Migraña	5.09 (2.65-9.79)
Manicavasagar et al, 1998	Alta ansiedad de separación temprana	5.9
Beekman et al, 1998	Salud subjetiva mediana/pobre	10.7 (1.1-100.3)
	Eventos vitales tempranos	3.6 (1.2-10.7)

Figura 7. Estudios sobre los factores de riesgo para los trastornos de pánico



II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

- 1) Múltiples factores ambientales y psicosociales pueden determinar un mayor riesgo de padecer síndrome de pánico.

- 2) La identificación de un paquete de factores potenciales de riesgo para síndrome de pánico puede ayudar a identificar perfiles personales de riesgo de padecer síndrome de pánico y consecuentemente ayudar a seleccionar medidas preventivas.

2. OBJETIVOS

- 1) Identificar el modelo explicativo más parsimonioso de posibles factores de riesgo asociados con el padecimiento del síndrome de pánico en una muestra representativa de atención primaria.

- 2) Delinear un perfil de riesgo para padecer síndrome de pánico.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. CONTEXTO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio se llevó a cabo en el contexto del estudio PREDICT-D, en concreto de su rama española dirigida por el Prof. Francisco Torres. Este estudio consiste en un seguimiento longitudinal de una cohorte de individuos usuarios de los servicios de atención primaria de distintos centros de salud del país, con el objetivo de establecer perfiles de vulnerabilidad a la depresión y analizar posibles interacciones entre factores genéticos y ambientales determinantes en la aparición de episodios depresivos (Bellon *et al*, 2008; Cervilla *et al*, 2006; King *et al*, 2006; King, M., Nazareth, I., Levy, G., Walker, C., Morris, R., Weich, S., Bellon-Saameno, J. A., Moreno, B., Svab, I., Rotar, D., Rifel, J., Maaros, H. I., Aluoja, A., Kalda, R., Neeleman, J., Geerlings, M. I., Xavier, M., de Almeida, M. C., Correa, B., and Torres-Gonzalez, F., 2008).

El diseño del estudio PREDICT corresponde al de un estudio prospectivo, en el cual usuarios de atención primaria se han reclutado en un primer tiempo, y seguido a los 6 y a los 12 meses. Se evaluó la prevalencia de la depresión al comienzo y en cada punto. Participaron 6 centros europeos y un centro latinoamericano. (5 centros del reino Unido 9 centros de Andalucía, 74 centros en Eslovenia, 23 centros en Estonia, 7 centros en Utrecht (Holanda), 2 centros Urbano y rural en Portugal, 78 centros en Chile). Estos centros se ubicaban en lugares tanto urbanos como rurales, con una variación considerable socioeconómica y étnica de la población.

Los resultados de esta tesis se corresponden al análisis transversal de la muestra en tiempo cero de uno de los centros participantes de España, concretamente, de la

provincia de Málaga en Andalucía. Esta tesis es, además, parte del trabajo previo dentro de la línea de investigación de redefinición de fenotipos de trastornos de ansiedad insertada en el grupo de investigación de los directores y ya explicitada como parte de una publicación del doctorando (Cervilla et al., 2009).

2. MUESTRA

2.1. Procedimiento de muestreo

La selección de los casos se realizó de forma aleatoria entre los pacientes que estaban en el listado de citas de cada día, de cada médico que participó en el estudio. El médico de familia invitó al paciente seleccionado a participar, y los entrevistadores facilitaron las explicaciones necesarias sobre el estudio, la confidencialidad de los datos y el consentimiento informado para aquellos pacientes que aceptaron participar.

La Muestra utilizada en este estudio se conformó por un total de 1275 personas entre 18 y 75 años que asistieron a los centros de salud de Málaga entre abril de 2003 y septiembre de 2004. La forma de reclutamiento se realizó de manera consecutiva según los pacientes se presentaban en los respectivos centros de salud. Se excluyeron a) los mayores de 75 años debido a que la prevalencia de deterioro cognitivo aumenta después de esa edad, otro criterio de exclusión fue, b) no comprender las principales lenguas locales, en este caso el castellano, c) enfermedad mental orgánica grave y enfermedad terminal. Dos semanas después de que los participantes entregaron el consentimiento informado fueron entrevistados por primera vez.

3. MEDICION DE LA VARIABLE DE RESULTADO:

3.1. Síndrome de pánico

Se evaluaron los participantes para “síndrome de pánico” como está definido en las secciones específicas del cuestionario de salud del paciente “Patient Health Questionnaire” (PHQ), un breve instrumento diseñado para la evaluación de síntomas psiquiátricos. (King, M., Nazareth, I., Levy, G., Walker, C., Morris, R., Weich, S., Bellon-Saameno, J. A., Moreno, B., Svab, I., Rotar, D., Rifel, J., Maaros, H. I., Aluoja, A., Kalda, R., Neeleman, J., Geerlings, M. I., Xavier, M., de Almeida, M. C., Correa, B., and Torres-Gonzalez, F., 2008; Spitzer *et al*, 1999) El PHQ es un instrumento desarrollado para la detección de la patología mental en contexto de la Atención Primaria, tomando en consideración que los trastornos mentales en atención primaria son frecuentes, incapacitantes, costosos y tratables (Satcher, 1993). Sin embargo, con frecuencia no son reconocidos y por lo tanto no tratados. (Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., and Patient Hlth, Questionnaire Primary, 1999).

Se clasificó a los participantes bajo el rotulo “síndrome de pánico” (Patient Health Questionnaire) mediante el uso de algoritmos de decisión que buscaban aquellos datos mínimos omitidos que, incluso si se hubiesen respondido de manera positiva, no habrían dado lugar a un diagnóstico. (King, M., Nazareth, I., Levy, G., Walker, C., Morris, R., Weich, S., Bellon-Saameno, J. A., Moreno, B., Svab, I., Rotar, D., Rifel, J., Maaros, H. I., Aluoja, A., Kalda, R., Neeleman, J., Geerlings, M. I., Xavier, M., de Almeida, M. C., Correa, B., and Torres-Gonzalez, F., 2008)

3.2. PRIME-MD y PHQ

El estudio original PRIME-MD, ha demostrado que los médicos de atención primaria podrían hacer diagnósticos psiquiátricos válidos con la ayuda de breves entrevistas estructuradas. El estudio de validación del PHQ demuestra que un cuestionario-informe auto-administrado y bien diseñado, también puede proporcionar diagnósticos comparativamente válidos. El original PRIME-MD se ha utilizado ampliamente en la investigación en atención primaria. El PHQ además puede ofrecer una ventaja en los estudios epidemiológicos en psiquiatría debido a su validez comparable pero con una mayor eficiencia. Con una integración adecuada en la práctica clínica en atención primaria, el PHQ podría convertirse en un complemento clínico útil para mejorar el reconocimiento y manejo de los trastornos mentales.

El PRIME-MD fue el primer instrumento diseñado para su uso en la atención primaria para el diagnóstico de trastornos mentales específicos en función de los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, tercera edición revisada (DSM-III-R) y el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, Cuarta Edición (DSM-IV).

El PRIME-MD es un sistema de dos fases el cual el paciente primero completa un cuestionario auto-administrado de 26 ítems que discrimina los 5 grupos de trastornos más comunes en atención primaria. En el estudio original, la cantidad media de tiempo dedicado por el médico para administrar la guía de evaluación clínica a los pacientes que tuvieron una calificación positiva en el cuestionario del paciente fue de 8,4 minutos.

Sin embargo, esta sigue siendo una cantidad considerable de tiempo en la atención primaria, donde la mayoría de las visitas son de 15 minutos o menos (Bellón, 2000). Por lo tanto, aunque PRIME-MD se ha utilizado ampliamente en la investigación clínica, 12-28 su uso en entornos clínicos aparentemente sido limitada.

Los dos componentes del PRIME-MD original, el cuestionario del paciente y la guía de evaluación clínica, se combinaron en un solo cuestionario que puede ser completamente auto-administrado por el paciente (también puede ser leído al paciente, si es necesario). El médico examina el cuestionario completado, verifica las respuestas positivas y aplica los algoritmos de diagnóstico que se abrevian en la parte inferior de cada página. La versión Breve del PHQ cubre el estado de ánimo y trastornos de pánico (Figura x).

El original PRIME-MD se evalúan 18 trastornos mentales. A diferencia del PRIME-MD, el PHQ simplifica enormemente el diagnóstico diferencial mediante la evaluación de sólo 8 trastornos. Al igual que el original PRIME-MD, estos trastornos se dividen en trastornos del umbral (que corresponde a los diagnósticos DSM-IV, como el trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad, y bulimia nerviosa) y los trastornos subliminales (en el que los criterios para los trastornos abarcan menos síntomas de los que son necesarios para cualquier diagnósticos DSM-IV).

Un elemento se añadió al final de la parte de diagnóstico de la PHQ preguntando al paciente, en el caso de haber marcado algún problema en el cuestionario: “¿estos

problemas le han supuesto dificultades para hacer su trabajo, sus tareas domésticas, o para relacionarse con los demás?”

Idealmente el PHQ debería ser administrado en la práctica clínica a todos los pacientes nuevos, pacientes en los que se sospecha la existencia de un diagnóstico psiquiátrico y establecer una evaluación de forma periódica (por ejemplo, anuales), como se hace con otros procedimientos de detección. Por el contrario y debido al tiempo necesario para administrar la PRIME-MD original, ha sido utilizado principalmente como una herramienta de investigación, los médicos lo han utilizado predominantemente sólo con los pacientes en los que ya se sospecha de un diagnóstico psiquiátrico en lugar de utilizarlo rutinariamente para detectar los casos no reconocidos.

3.2.1. Validación del PHQ como instrumento de diagnóstico para el Pánico.

El estudio “*Validation and Utility of a Self-report Version of PRIME-MD*”, realizado por (Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., and Patient Hlth, Questionnaire Primary, 1999), tuvo como objetivo determinar si el cuestionario auto-administrado PRIME-MD Patient Health Questionnaire (PHQ) tiene validez y utilidad para el diagnóstico de los trastornos mentales en atención primaria, comparables a los que presenta el original PRIME-MD de administración clínica.

El propósito del estudio era poner a prueba la validez y utilidad de la PHQ en una muestra multicéntrica de pacientes de medicina interna, de medicina familiar y de práctica general, respondiendo a las siguientes preguntas:

- a) “¿Son los diagnósticos realizados por el PHQ tan precisos como los diagnósticos realizados por el PRIME-MD original, utilizando diagnósticos independientes realizados por profesionales de la salud mental (MHP) como criterio estándar?”

- b) “¿Son las frecuencias de los trastornos mentales que se han encontrado con el PHQ, comparables a los datos obtenidos en otros estudios de atención primaria?”

- c) “¿Es la validez de constructo de la PHQ comparable a la PRIME-MD original en términos de deterioro funcional y el uso de atención médica?”

- d) “¿Es el PHQ tan eficaz como el original PRIME-MD para aumentar el reconocimiento de los trastornos mentales en pacientes de atención primaria?”

- e) “¿Qué valoración hacen los médicos de atención primaria sobre el hecho de encontrar información de diagnóstico en el PHQ?”

- f) “¿Que tan comfortable se sienten los pacientes para responder a las preguntas sobre el PHQ y con qué frecuencia creen que sus respuestas serán útiles a sus médicos para comprender y tratar sus problemas?”

El artículo antes mencionado describe el desarrollo, la validación y la utilidad del cuestionario auto-administrado que deriva de la versión original de la PRIME-MD, y que adopta el nombre de PRIME-MD Patient Health Questionnaire, en adelante, el PHQ. En la descripción que se desarrolla a continuación, se omitirán los datos referidos

a otros trastornos, destacando principalmente su validez para el diagnóstico del síndrome de pánico.

3.2.2. Contexto en que se realiza la validación del PHQ

El estudio se llevó a cabo en 8 centros de atención primaria (5 de medicina general interna y 3 de medicina de familia), en Estados Unidos, con posterioridad a la aprobación del protocolo por la junta de revisión institucional de cada centro. Un total de 62 médicos participaron en el estudio (21 de medicina general interna, 41 de medicina familiar [19 de los cuales eran residentes de medicina familiar]). La edad media fue de 37 años, y el 63% eran varones.

3.2.2.1. Participantes en la validación del PHQ como instrumento diagnóstico

Desde mayo de 1997 a noviembre de 1998, un total de 3.890 pacientes, mayores de 18 años, fueron invitados a participar en el estudio. Hubo 190 pacientes que se negaron a participar, 266 que iniciaron el proceso, pero no completaron el cuestionario, y 434 cuyos cuestionarios no fueron incluidos en el conjunto de datos.

Un total de 3000 casos (1578 de medicina familiar y 1422 medicina interna), fueron evaluados por 62 médicos de atención primaria (21 de medicina interna, 41 de medicina familiar), 585 pacientes tuvieron una entrevista con un profesional de salud mental dentro de 48 horas siguientes después de haber completado el PHQ.

La media de edad de los pacientes fue de 46 años con una desviación típica de (17,2) y con un rango de edad de 18 a 99 años. El 66% eran mujeres, el 79% de los participantes se clasificó como blancos (no hispanos) y el 13% Afro-Americanos. El 4% eran hispanos. El 48% estaban casados, 12% eran divorciados, el 23% nunca se casaron, y el 25% eran graduados universitarios. Hubo una considerable variabilidad entre unos centros y otros (rangos de centros: la edad media, 40-62 años, mujeres, 54% -89% y graduados universitarios, el 2% -50%).

Para la recopilación de datos, todos los pacientes, antes de ver a sus médicos, completaron PHQs, respondieron acerca de su conformidad con responder a las preguntas PHQ, y lo valioso que creían que el PHQ sería para sus médicos a efectos de comprender y tratar los problemas que estaban teniendo. Se obtuvo además información sobre las características socio-demográficas de los participantes. Estos incluyen el género, edad, educación, situación laboral, ingresos, origen étnico, condición de vida y el tipo de ocupación.

Los médicos, después de evaluar a cada paciente, pero antes de revisar el PHQ, observaron si el paciente era nuevo o no, si tenía cualquier trastorno mental actual y los actuales trastornos físicos (hipertensión, cardiopatía, diabetes, enfermedades del hígado, enfermedad renal, artritis, enfermedades pulmonares, cáncer, u otros). Y actuales tratamientos de trastornos mentales. A mitad del estudio, los médicos observaron cuánto tiempo les llevó revisar cada PHQ y hacer preguntas aclaratorias. Por último, en la conclusión del estudio, todos los médicos completaron cuestionarios confidenciales que les preguntaba acerca del valor y la utilidad de la PHQ.

En los resultados, se encontró un total de 825 (28%) de las 3000 personas y 170 (29%) de los 585 tenían un diagnóstico PHQ. Hubo una buena concordancia entre el diagnóstico PHQ y el los de los profesionales independientes de salud mental (para el diagnóstico de cualquier trastorno de 1 o más PHQ = 0,65; precisión global, el 85%, la sensibilidad, 75%, especificidad 90%), similar a la original PRIME-MD.

Los autores concluyen que este estudio sugiere que el PHQ tiene validez diagnóstica comparable al original PRIME-MD, de administración clínica y es más eficiente de utilizar.

Respondiendo a las preguntas e) y f), se describe la reacción de los médicos y de los pacientes al PHQ en los siguientes términos:

Con respecto a la percepción de los médicos acerca del valor del PHQ como instrumento diagnóstico. La mayoría reportó que la información de diagnóstico proporcionada por el PHQ era "muy" (46%) o "algo" (41%) de utilidad en la gestión y planificación del tratamiento. La mayoría (80%) informó también que sería útil si se administra rutinariamente a todos los pacientes nuevos, a aquellos que no hayan sido encuestados en los últimos años y para cualquier paciente para quien parezca indicado en el momento de la visita. Antes del estudio, casi la mitad (48%) de los médicos reconoció que sólo "ocasionalmente" preguntaban a sus pacientes acerca de muchos de los síntomas de diagnóstico incluidos en el PHQ, cuando su principal queja no sugería un trastorno mental. Aunque el 80% de los médicos reportaron que el uso rutinario de la PHQ sería útil, se iniciaron nuevas o previstas acciones de gestión para sólo 117 (32%)

de los 363 pacientes con uno o más diagnósticos entregados por el PHQ que no habían sido reconocidos anteriormente.

La mayoría de los pacientes (88%) dijeron que estaban "muy" o "algo" cómodos respondiendo las preguntas sobre el PHQ. Asimismo, el 89% cree que las preguntas fueron "muy" o "algo" útil para lograr que sus médicos puedan entender o tratar mejor los problemas que estaban teniendo.

3.3. Profesionales de la Salud Mental

Para determinar el acuerdo de los diagnósticos PHQ con los diagnósticos de los Profesionales de Salud Mental (PSM), un psicólogo clínico doctorado o 1 de 3 trabajadores sociales psiquiátricos superiores, entrevistó posteriormente por teléfono a todos los sujetos que tenían un teléfono, todos accedieron a ser entrevistados dentro de las 48 horas siguientes. Todos, excepto un centro participó en estas entrevistas de validación. Los PSM no estaban en conocimiento de los resultados de la PHQ. La entrevista telefónica utilizada fue la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-III-R y de diagnóstico de la PRIME-MD original.

3.3.1. Precisión: Acuerdo con los Profesionales de Salud Mental

Los 585 sujetos que tenían una entrevista PSM dentro de las 48 horas de terminar el PHQ fueron, en cada lugar, similares a los pacientes no re-entrevistados en términos de perfil demográfico, el estado funcional y la frecuencia de los diagnósticos

psiquiátricos. Una modificación del algoritmo de la PRIME-MD original era necesario. El conjunto de respuesta PHQ se amplió desde el simple “sí” o “no” de la PRIME-MD original a 4 niveles de frecuencia, bajó el umbral PHQ de "casi todos los días" a "más de la mitad de los días" mejora considerablemente la sensibilidad (de 37% a 73%), mientras que mantiene una alta especificidad (94%).

Las características de funcionamiento de la PHQ son en general satisfactorias y comparables a aquellas obtenidas en el estudio PRIME-MD original (Tabla 1). Al igual que en el estudio original, las prevalencias de los diagnósticos y los diagnósticos PHQ y PSM eran prácticamente idénticos, lo que indica que el PHQ no tienen una tendencia sistemática a sobre-diagnosticar o sub-diagnosticar cualquier trastorno psiquiátrico.

En general, el 28% de los sujetos tenían un diagnóstico PHQ, de los cuales 15% tenían un diagnóstico de umbral y el 13% de un diagnóstico sub-clínicos (Tabla 2).

La prevalencia global de trastornos psiquiátricos fue algo menor que en el estudio original (28% vs 39%). La proporción de pacientes con un trastorno psiquiátrico que tenía más de 1 trastorno también fue algo inferior (36% vs 56%).

Respecto del reconocimiento de los trastornos mentales, de los 803 pacientes con un diagnóstico PHQ, el 46% (n = 368) no había sido reconocido por sus médicos. La capacidad de la PHQ para detectar un número considerable de casos no reconocidos es comparable a la de la PRIME-MD original. El PHQ en su aplicación auto-administrada tiene validez diagnóstica comparable al instrumento original

administrados por un médico. Esto se demostró tanto de acuerdo con una entrevista PSM independiente (validez de criterio). Así como por la fuerte asociación de los diagnósticos PHQ con los índices de deterioro funcional y de uso médico (validez de constructo). Como en el original PRIME-MD, la mayoría de los pacientes se sintieron cómodos al momento de responder a las preguntas y juzgaron la información como útil para sus médicos. La mayoría de los médicos también encontraron que esta información fue útil y pensó que sería útil si se utiliza de forma rutinaria. El PHQ es eficiente y requiere de mucho menos tiempo que la PRIME-MD original para su aplicación.

El PHQ es el primer instrumento de diagnóstico completamente auto-administrado diseñado para su uso en atención primaria. Un resultado especialmente interesante en nuestro estudio es el valor predictivo fuerte de la cuestión en el final del PHQ: "¿Qué tan difícil tener estos problemas hicieron para que usted pueda hacer su trabajo, cuidar de las cosas en casa, o bien con otras personas? Esta auto-evaluación global del grado de deterioro asociado a los síntomas psicológicos del paciente es un indicador potente de la probabilidad de un diagnóstico psiquiátrico y de deterioro funcional. En la tabla 10 se muestran las preguntas del PHQ en las que se basa el diagnóstico de síndrome de pánico, tal y como constituye la variable dependiente o de resultado de esta tesis. A partir de las preguntas de PHQ explicitadas en la tabla 10, se puede establecer el diagnóstico de síndrome de pánico usando el algoritmo que se describe en la tabla 11 y que sigue la metodología validada por Spitzer (Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., and Patient Hlth, Questionnaire Primary, 1999).

Tabla 11. Diagnóstico de Síndrome de Pánico con PHQ (Spitzer, 1999)

Cuestionario PHQ para establecer diagnóstico de Síndrome de Pánico		
1. Preguntas sobre ansiedad	NO	SI
a. En los <u>últimos 6 meses</u> ¿ha tenido usted una crisis de ansiedad sintiendo miedo o pánico de repente?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Si usted señala "NO", vaya a la pregunta #3.		
b. ¿Le había pasado esto alguna vez antes?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
c. ¿Surge la crisis a veces de repente y sin razón? Si no está claro: ¿en situaciones donde no esperaba sentirse nervioso o incómodo?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
d. ¿Le ha preocupado mucho la posibilidad de tener otra crisis o de que le pasara algo? Señale como SI, si le ocurrió alguna vez	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
2. Piense en la última crisis realmente mala	NO	SI
a. ¿Le faltaba la respiración?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
b. ¿Le latía el corazón más aprisa, más fuerte o a saltos?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
c. ¿Sentía dolor en el pecho o presión?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
d. ¿Sudaba?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
e. ¿Sentía como si se estuviese ahogando?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
f. ¿Sentía sofocos o escalofríos?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
g. ¿Tenía náuseas o el estómago revuelto o la sensación de que le iba a dar diarrea?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
h. ¿Se sentía mareado, inestable o desfallecido?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
i. ¿Sentía hormigueo o adormecimiento en alguna parte del cuerpo?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
j. ¿Temblaba o se estremecía?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
k. ¿Tenía miedo de estarse muriendo?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Tabla 12. Codificación del síndrome de pánico según Spitzer et al (1999)

Códigos para síndrome de pánico:
<ul style="list-style-type: none"> • si todas las respuestas de 1-a hasta la 1-d son ‘SI’ • y cuatro o más de 2-a hasta la 2-k son ‘SI’

Nota: El algoritmo original en la versión inglesa de Spitzer et al (1999) es: Panic syndrome: if all of #3a-d are ‘YES’ and four or more of #4a-k are ‘YES’. En la versión española, adaptada para este estudio, el número #1 corresponde al #3 en la versión inglesa.

4. Medición de Variables Independientes

Se estudian como variables independientes, aquellos factores de riesgo que posiblemente estén asociados con la presencia del pánico, derivados de los factores de riesgo estudiados para depresión en el diseño original del estudio PREDICT, utilizando un conjunto de instrumentos heteroadministrados de conocida fiabilidad y validez. En algunas ocasiones las preguntas fueron desarrolladas para el estudio o adaptadas desde instrumentos estandarizados. La selección de los ítems a incluir como probables factores de riesgo, se basa en el trabajo previo realizado para el estudio antes mencionado y por una revisión sistemática de la literatura. Se pretende que este inventario de riesgo cubra factores sociodemográficos, ambientales y clínicos. Los posibles factores de riesgo, o factores asociados, se clasificaron en factores del individuo y factores sociales, teniendo en cuenta que se produciría una sobre posición de los mismos.

Tabla 13. Variables seleccionadas en el estudio PREDICT

Selección de variables independientes como posibles factores de riesgo para el síndrome de pánico
1. Suma de eventos estresantes
2. Apoyo de la familia y amigos
3. Utilización de sedantes
4. Historia familiar
5. Discriminación
6. Abuso físico en la infancia y psicológico en la infancia
7. Ansiedad generalizada
8. Depresión mayor
9. Sexo
10. Estado civil
11. satisfacción con la vida sexual
12. Situación laboral.
13. Nivel de estudios
14. Utilización de sustancias psicoactivas y/o alcohol
15. Suicidio
16. Edad

4.1. Instrumentos utilizados

Se recogieron los datos sociodemográficos durante la entrevista con preguntas directas a los participantes que se registraban en el cuestionario PREDICT (véase el anexo con los instrumentos utilizados).

Para la identificación de la depresión se utilizó la entrevista diagnóstica internacional compuesta CIDI (*Composite Internacional Diagnostic Interview*) (Robins

et al, 1988). La entrevista fue aplicada por entrevistadores entrenados y certificados en la aplicación de la misma. También se utilizó una adaptación específica para este estudio de la parte correspondiente al consumo de drogas de esta misma entrevista.

Los Acontecimientos Vitales Estresantes se midieron utilizando “*La lista de experiencias amenazantes: un conjunto de 12 categorías de eventos vitales, con un considerable contexto de amenaza a largo plazo*” (Brugha *et al*, 1985).

La historia familiar de problemas psicológicos se valuó a través de un instrumento que recoge información sobre la historia psiquiátrica familiar, diseñado específicamente para atención primaria. También evalúa el suicidio en los familiares de primer grado (Qureshi *et al*, 2005)

El abuso en la infancia se midió con un instrumento multidimensional específico validado para la medida del trauma interpersonal en la infancia (Fink *et al*, 1995).

La satisfacción de la vida sexual se midió con el Breve Cuestionario sobre Funcionamiento Sexual para hombres, validado en un estudio de la función sexual en hombres con depresión mayor ambulatoria en comparación con hombres sanos y en una muestra clínica que padece de disfunción eréctil. El principal componente del análisis factorial de este cuestionario breve de la función sexual, confirma las diferencias en los aspectos clínicos de la actividad sexual, el rendimiento, el interés, la satisfacción y la capacidad fisiológica. Estos cuatro factores explican el 72% de la varianza en el análisis. El Test-retest, proporcionó la validez de constructo y la validez concurrente

frente al Inventario de Derogatis la Función Sexual y un auto-informe de registro de comportamiento (Reynolds *et al*, 1988).

Para la medida de la discriminación si utilizó un instrumento diseñado sobre la base de la discriminación de edad, género, discapacidad, apariencia, color de la piel, origen étnico y orientación sexual, validado en la población alemana (n = 4076) (Janssen *et al*, 2003).

La situación laboral se evaluó con un instrumento diseñado para determinar si la pobreza y la el desempleo aumenta la probabilidad de retraso o de la recuperación de los trastornos mentales comunes, y si estas asociaciones podrían ser explicadas por carga financiera subjetiva. La validación se llevó a cabo por medio de un estudio prospectivo de cohortes realizado en Inglaterra, Gales y Escocia, con una muestra de 7726 adultos mayores. La pobreza y el desempleo (odds ratio: 1,86; Intervalo de confianza 95%: 1,18 a 2,94) se asociaron con el mantenimiento, pero no la aparición de episodios de los trastornos mentales comunes, sin embargo aumentó la duración de los episodios de trastornos mentales comunes. La estrechez financiera fue el mejor predictor de morbilidad psiquiátrica (Weich and Lewis, 1998).

Para la medida de los problemas de salud física se utilizó el cuestionario SF-12, una forma abreviada del cuestionario SF-36. El SF-12 es una medida general de salud física que tiene dos componentes, el componente de salud física y el componente salud mental (Gandek *et al*, 1998).

Las escalas del SF-36 que se han incluido en el SF-12 son 8: Funcionamiento físico, Rol físico, Dolor corporal y salud general en las medidas de Salud Física (PCS); Vitalidad, Funcionamiento Social, Rol emocional y Salud Mental en las medidas de Salud Mental (MCS).

La forma de puntuar estas escalas es la misma que en el SF-36, donde los ítems y las escalas están puntuadas de forma que a mayor puntuación mejor es el estado de salud. Por ejemplo, las escalas de función son puntuadas de forma que una puntuación alta indica una mejor función; y la escala Dolor es puntuada de forma que una puntuación alta indica estar libre de dolor. Después de la introducción de los datos, los ítems y las escalas se puntúan en tres pasos: (1) recodificación de los ítems, para los 10 ítems que requieran recodificación. (2) cálculo de la puntuación de las escalas sumando los ítems en la misma escala (puntuación cruda de la escala), y (3) transformación de las puntuaciones crudas de las escalas a una escala de 0-100 (puntuaciones transformadas de la escala) (Gandek, B., Ware, J. E., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bjorner, J. B., Brazier, J. E., Bullinger, M., Kaasa, S., Leplege, A., Prieto, L., and Sullivan, M., 1998).(Para ver los instrumentos utilizados revisar anexo).

Para la medida de la ansiedad generalizada se utilizó el PHQ, explicado en detalle anteriormente.

5. Análisis Estadístico

Se estudió, mediante cálculo de frecuencias y porcentajes, la distribución de las variables incluidas en los análisis. Se usó como variable dependiente o de resultados (outcome) una definición validada de Síndrome de pánico establecida mediante administración directa de cuestionario PHQ y algoritmización de sus respuestas siguiendo la metodología validada previamente (Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., and Patient Hlth, Questionnaire Primary, 1999). Se realizaron análisis de tipo univariante para establecer las asociaciones crudas entre los diferentes factores potenciales de riesgo en estudio (variables independientes) y la variable dependiente. Para ello se usó, según fuese apropiado, pruebas paramétricas (t de Student, ANOVA) o no paramétricas (χ^2 o Mann-Whitney, Kruskal-Wallis), empleando tablas de contingencia y de frecuencias para inspección visual de direccionalidad de las asociaciones. Posteriormente se empleó regresión logística binaria, usando síndrome de pánico como variable dependiente, y se construyó de manera “step-wise” el modelo más parsimonioso que diese un mayor grado de explicación de la varianza para la presencia de síndrome de pánico en esta muestra transversal. De este modo se pudo establecer un modelo multivariante explicativo de Síndrome de pánico con ajuste de unas co-variables sobre la influencia de las otras también incluidas en el modelo.

IV. RESULTADOS

1. Descriptivos de la muestra

La muestra consta de un total de 1275 participantes, de los cuales el 70,4% son mujeres (898) y el 29,6% restante son hombres (337) (ver figura 8). El 69% de los entrevistados estaba casado (incluyendo hombres y mujeres), y el 97,3% de los participantes vivía con otras personas, quedando sólo un 6,3% de la muestra que vive sólo (ver figuras 9 y 10). Con respecto a su situación laboral, se observa que más del 30% de los individuos evaluados se encontraba trabajando, contratado o autónomo, mientras otro 30% se encontraba al cuidado de la familia o el hogar, un dato relevante es que casi el 13% de los entrevistados se encuentra incapacitado para trabajar (ver figura 11). Sobre el 40% había cursado estudios primarios y el 25% no tenía estudios formales de ningún tipo (ver figura 12). El 86% de los participantes vivía en casa propia de los cuales 63% no tenía hipoteca (ver figura 13).

Finalmente el 9,9% de los participantes en este estudio presentaba síndrome de pánico (ver figura 14) (ver tabla 14 con la descripción detallada de la muestra).

Figura 8. Distribución por géneros en la muestra (N=1275)



Tabla 14. Perfil sociodemográfico y clínico de la muestra

VARIABLES	FRECUENCIAS
Sexo	
Hombres	337 (29,6%)
Mujeres	898 (70,4%)
Edad media	
	49,10 años (Desv. Srd.) 15,4
Nivel de estudios	
Superiores o universitarios	163 (12%)
Secundaria	287 (20%)
Primaria	553 (41,1%)
Sin estudios/analfabeto	320 (25,2%)
Estado civil	
Casado/pareja	880 (69,0%)
Separado/a	40 (3,1%)
Viudo/a	91 (7,1%)
Divorciado/a	33 (2,6%)
Soltero	231 (18,1%)
Vive	
Sólo	80 (6,3%)
Con otros	1195 (93,7%)
Situación Laboral	
Contratado o autónomo	394 (30,9%)
Cuidando de la familia/hogar	380 (29,8%)
Jubilado	209 (16,4)
Incapacitado para trabajar	163 (12,8%)
En paro/buscando empleo	80 (6,3%)
Estudiante	42 (3,3%)
Otros	6 (0,5%)
Clase social por última ocupación remunerada	
Directores, técnicos y profesionales	97 (7,7%)
Personal de servicios ventas y administración	207 (16,2%)
Trabajadores cualificados	184 (14,4%)
Trabajadores no cualificados	130 (10,8%)
Perdidos	657 (51,5%)
Vivienda	
Hipotecada	296 (23,2%)
Propiedad sin hipoteca	810 (63%)
Alquilada	128 (10%)
Otros	38 (3%)
Ataques de Pánico	
Con ataques de pánico	126 (9,9%)
Sin ataques de pánico	1149 (90,1%)

Figura 9. Distribución por estado civil en la muestra.

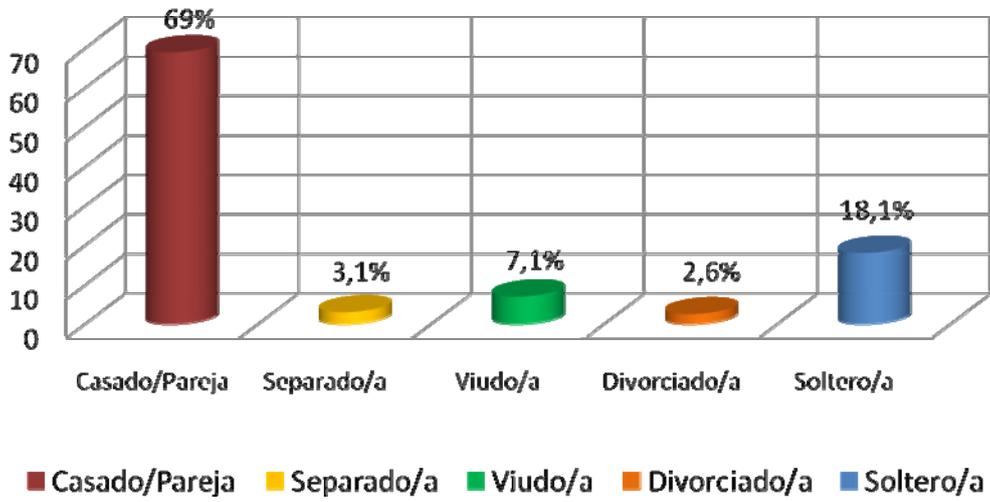


Figura 10. Estado de convivencia entre los participantes del estudio

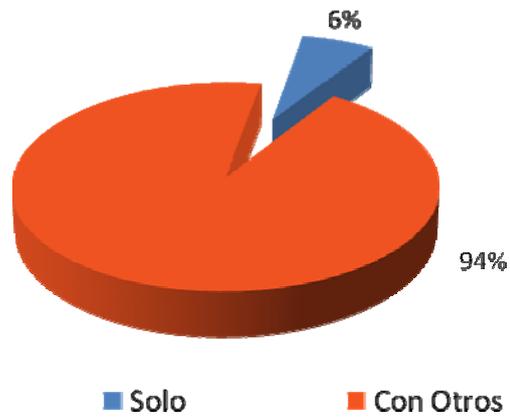


Figura 11. Situación laboral de los participantes del estudio

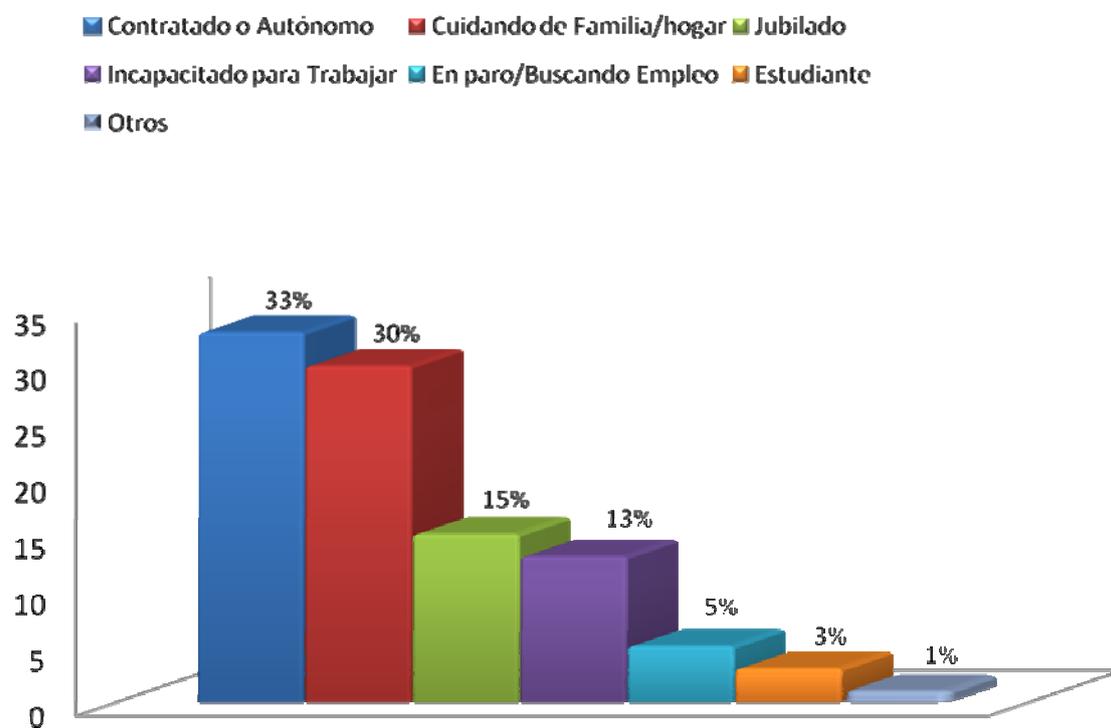


Figura 12. Nivel de estudios de la muestra

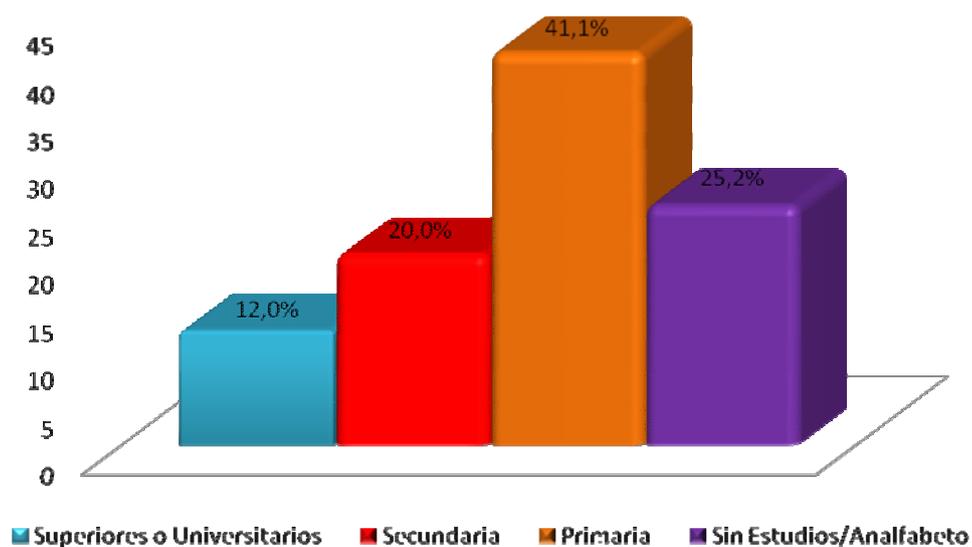


Figura 13. Situación de la vivienda de los participantes en el estudio

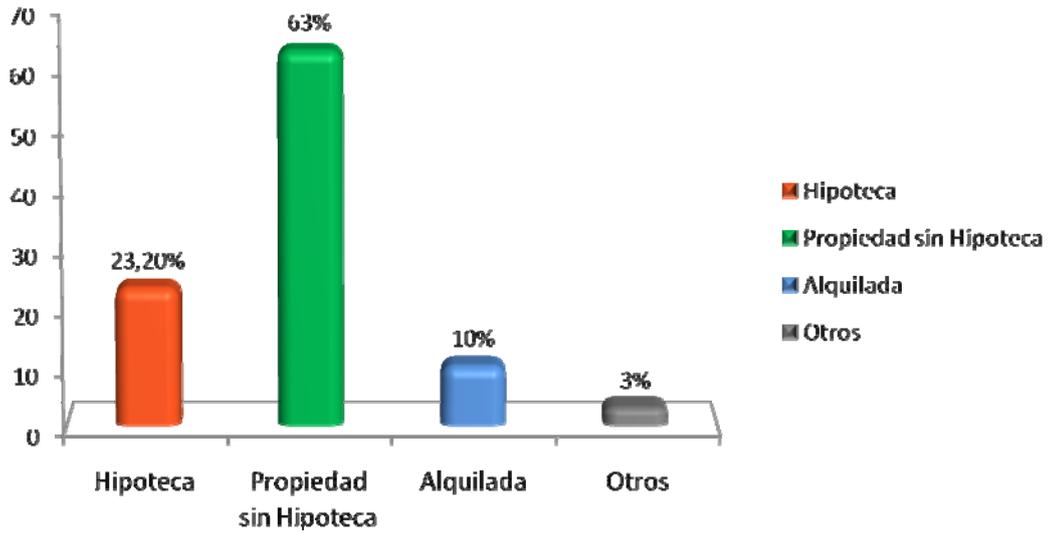
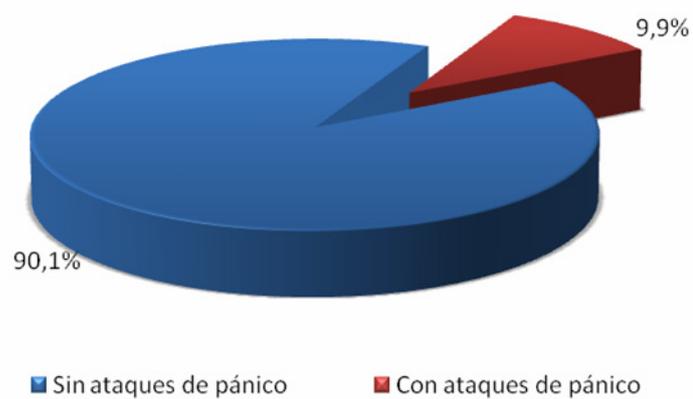


Figura 14. Prevalencia de síndrome de pánico



2. Asociaciones univariantes con síndrome de pánico:

El ataque de pánico se encontró que estaba asociado de manera significativa con variables sociodemográficas como el género ($\chi^2 = 9.84$; $p = 0.001$). El 82% de los sujetos que presentaban ataque de pánico eran mujeres (ver figura 15). También se asoció con la edad más joven en el momento de la entrevista ($F = 5.573$; $p = 0.18$) y con el estado civil (más frecuente en separados o divorciados y menos en casados o solteros) ($\chi^2 = 10.32$; $p = 0.035$). De un total de 126 sujetos que padecían ataques de pánico, el 69 % estaban casados (ver figura 9).

Figura 15. Comparación por género de individuos con y sin síndrome de pánico

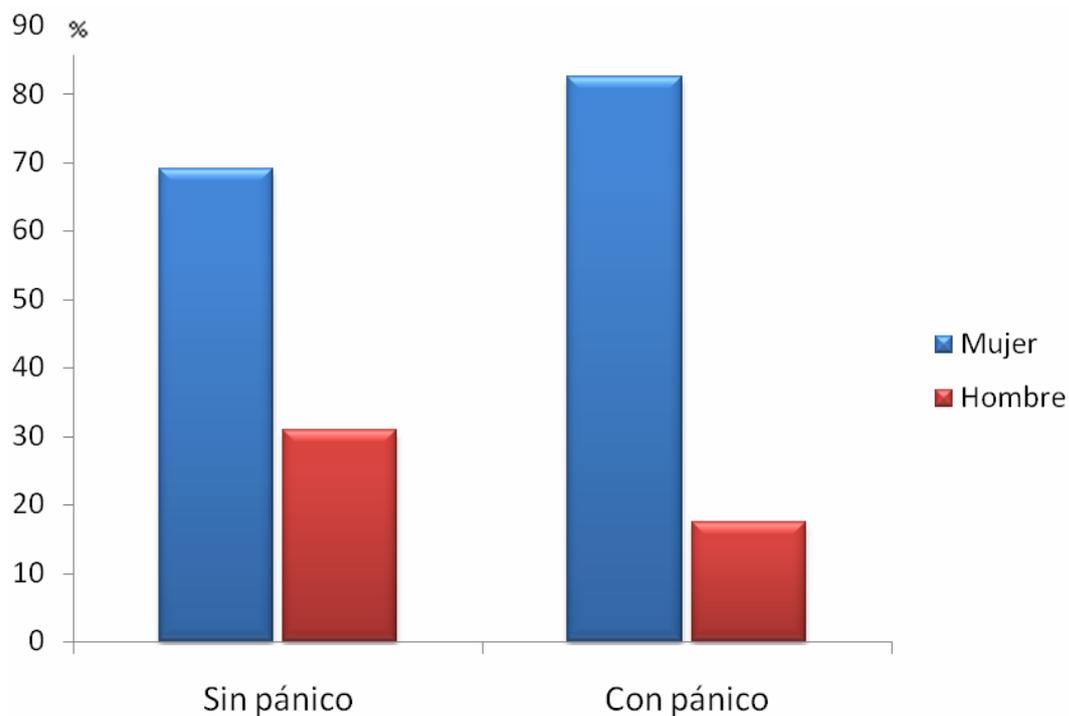


Figura 16. Comparación por edad de individuos con y sin síndrome de pánico.

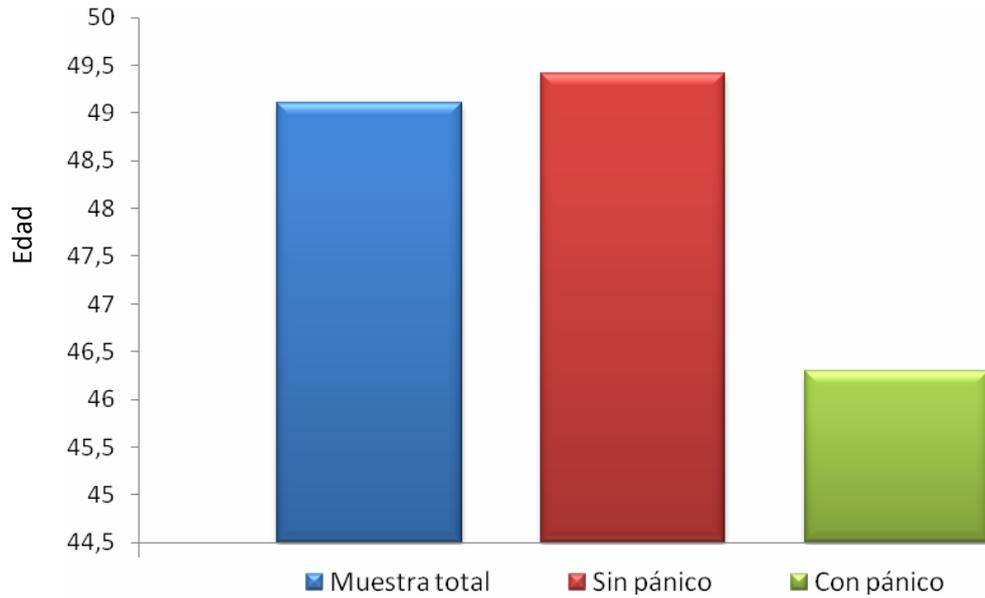
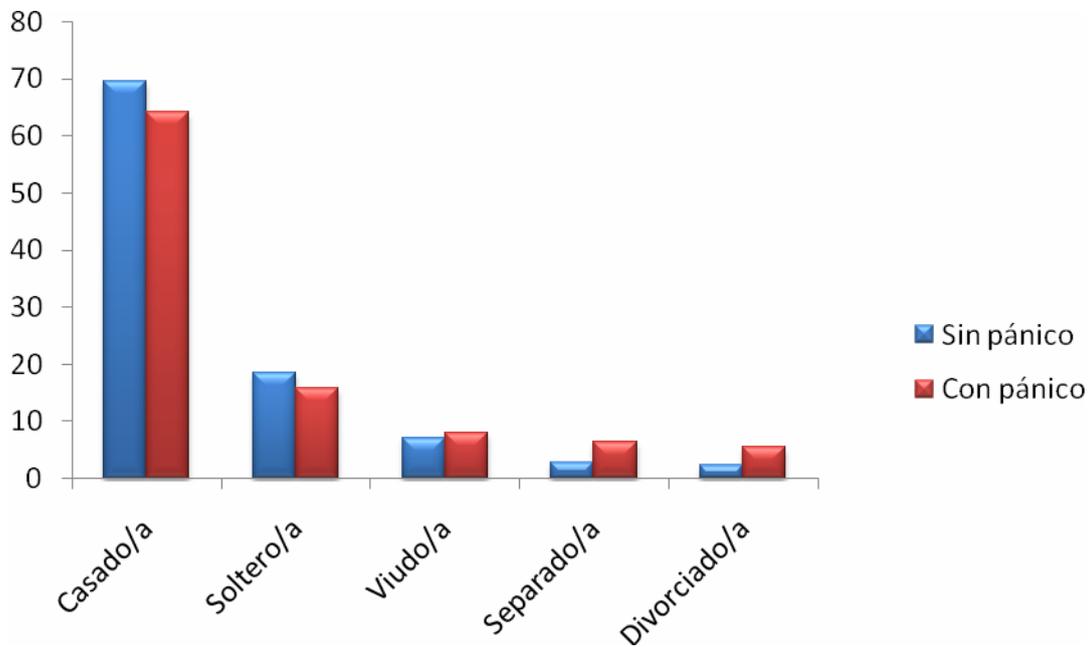


Figura 17. Comparación por estado civil de individuos con y sin síndrome de pánico



Asimismo el pánico se encontró que estaba asociado significativamente con variables de carácter psico-social como la situación laboral ($\chi^2 = 21,21$; $p = 0.002$), la discriminación ($\chi^2 = 35.84$; $p = 0.000$) y el apoyo de la familia y los amigos ($\chi^2 = 20,66$; $p = 0.000$). Sin embargo, no se encontró asociado con el nivel de estudios.

Figura 18. Comparación por situación laboral de individuos con y sin síndrome de pánico

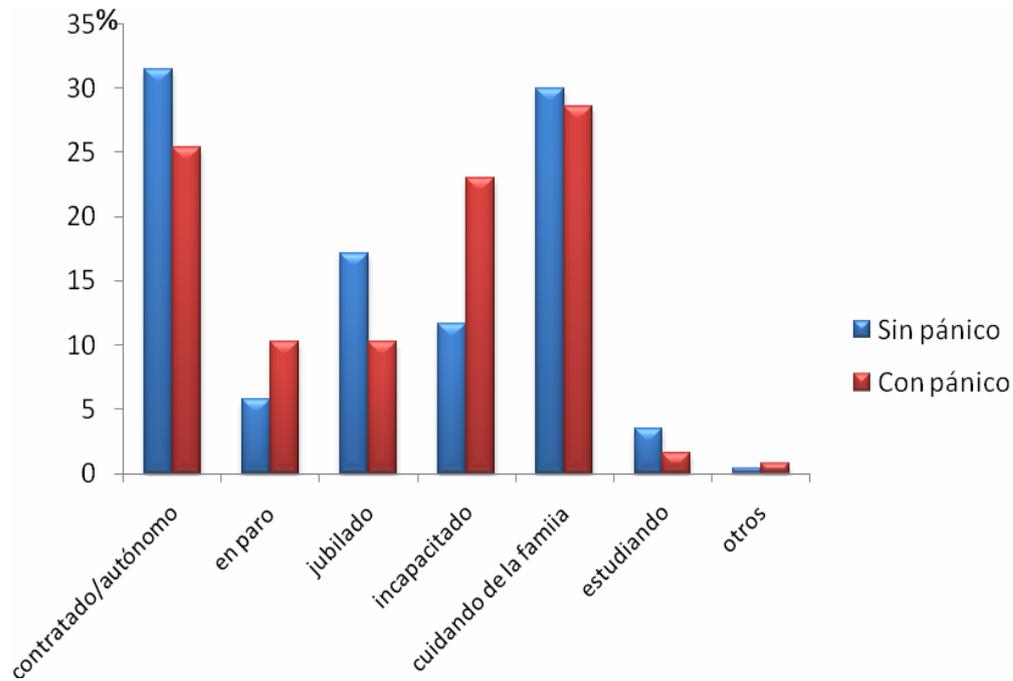
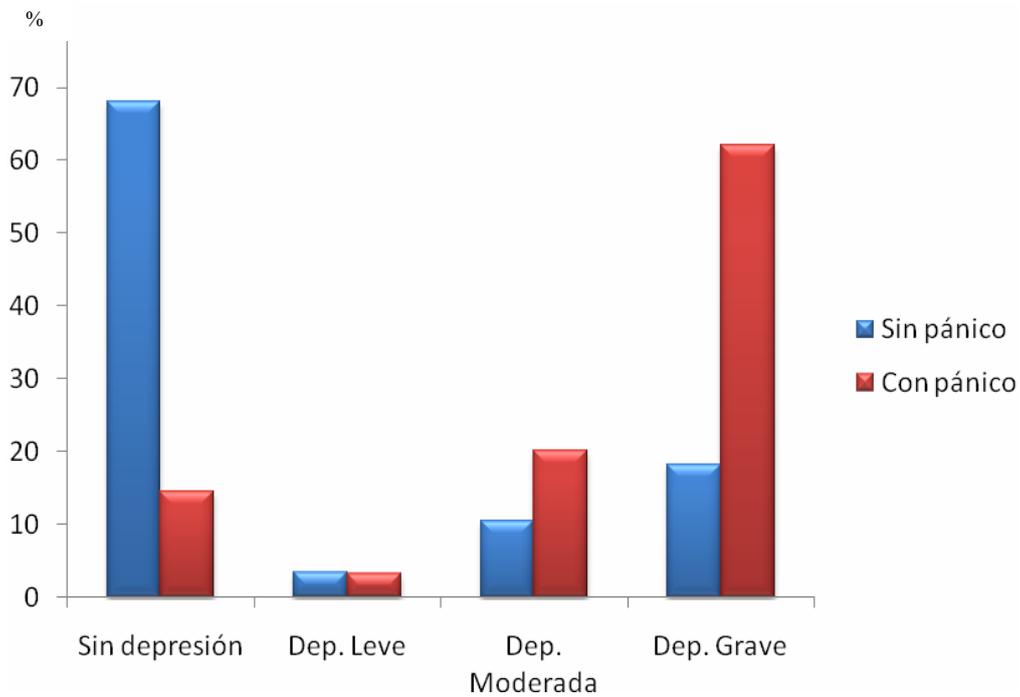
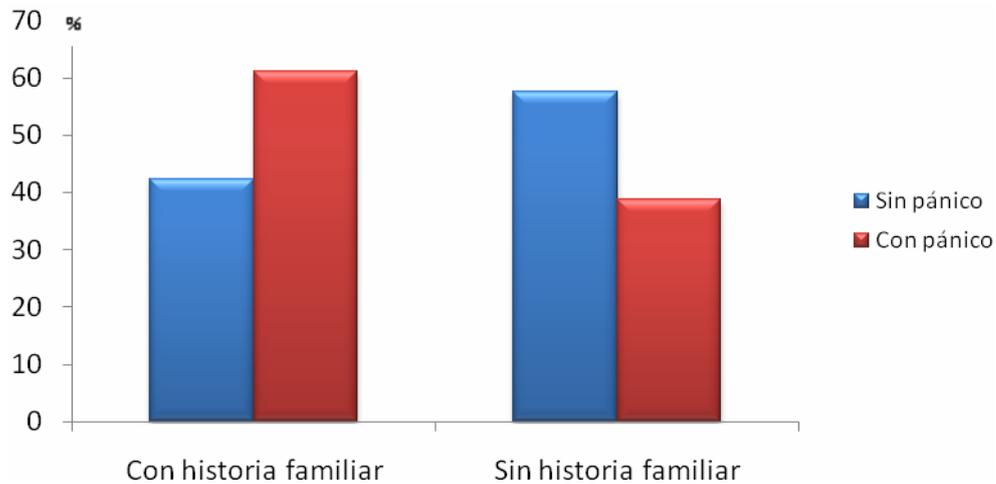


Figura 19. Comparación de individuos con y sin síndrome de pánico comorbido con depresión



Por otra parte, se encontró que el ataque de pánico estaba asociado significativamente con la presencia de trastornos de ansiedad en la familia de origen ($\chi^2=15,04$; $p=0.000$), así como con la presencia de Trastorno de Ansiedad Generalizada ($\chi^2= 38.77$; $p=0.000$), con la utilización de sedantes ($\chi^2= 26.30$; $p=0.000$) y con salud física ($F= 3.065$; $p=0.000$). Sin embargo no se encontró asociación con el uso de cannabis, alcohol o heroína, ni con la utilización de otras drogas estimulantes, cocaína o alucinógenos.

Figura 20. Comparación de individuos con y sin síndrome de pánico y presencia o ausencia de historia familiar de trastornos de ansiedad.



Con respecto a factores de carácter psicológico, el pánico se encontró asociado de manera significativa con la suma de eventos estresantes ($\chi^2 = 40.50$; $p = 0.000$). El abuso físico, psicológico y sexual en la infancia y con la satisfacción con la vida sexual. También se encontró que el pánico estaba significativamente asociado con depresión, pero no con intento ni ideación suicida. (Ver tablas 2 y 3)

Figura 21. Comparación de individuos con y sin síndrome pánico con respecto al abuso psicológico, físico y sexual en la infancia.

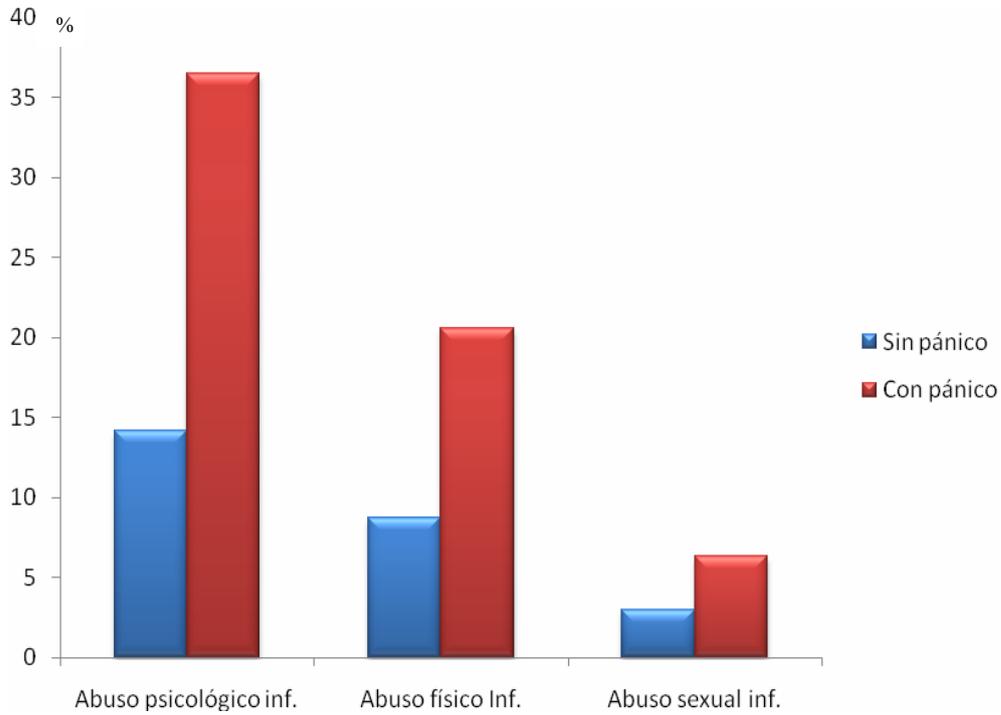


Figura 22. Comparación de individuos con y sin síndrome de pánico y número de acontecimientos vitales estresantes

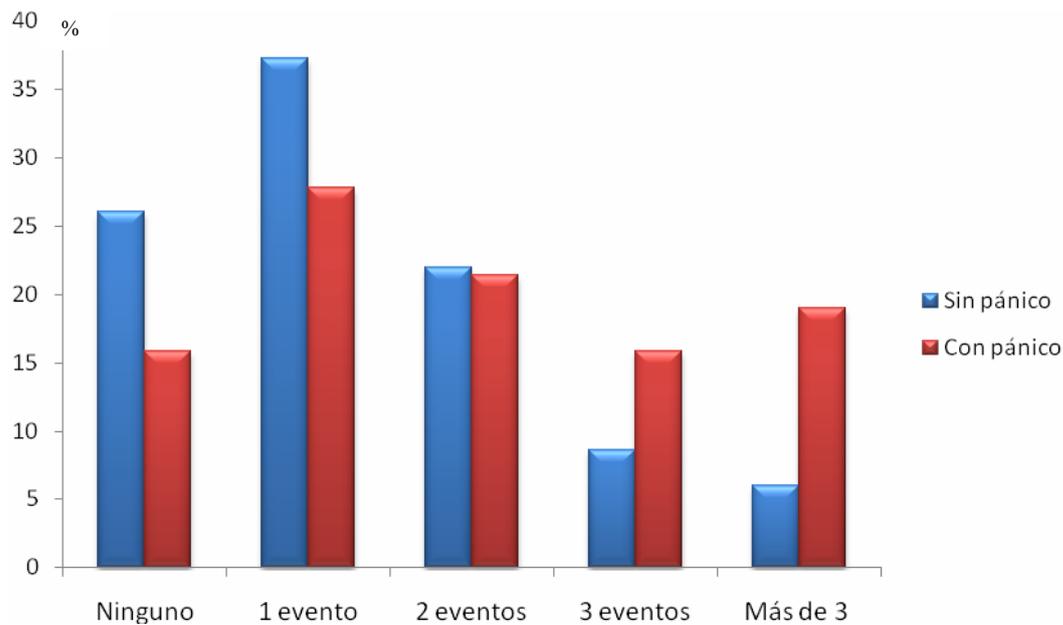


Tabla 15. Posibles Factores de riesgo asociados con Pánico

FACTOR DE RIESGO	ESTADISTICO χ^2/ F	SIGNIFICANCIA
Menor Edad	5,573	P= 0.18
Suma de eventos estresantes	40.505	P= 0.000
Apoyo Familia amigos	20.665	P= 0.000
Sedantes	26.304	P= 0.000
Salud Física	3.065	P=0.000
Historia familiar	15.044	P= 0.000
Discriminación	35.843	P= 0.000
Abuso físico en la infancia	18.077	P= 0.000
Abuso psicológico Infancia	41.131	P= 0.000
Abuso sexual en la infancia	4.077	P= 0.048
Ansiedad generalizada	38.774	P= 0.000
Depresión T0	155.465	P= 0.000 (asintótica)
Genero	9.843	P= 0.001
Divorciado o Separado	10.322	P= 0.035
Satisfacción vida sexual	3.624	P= 0.038
Situación laboral	21.213	P= 0.002

Tabla 16. Posibles Factores de riesgo NO asociados con Pánico

FACTOR DE RIESGO	ESTADISTICO χ^2	SIGNIFICANCIA
Nivel de estudios	1.756	P= 0.625
Alguna vez cannabis	0.164	P= 0.686
Alguna vez estimulantes	0.007	P= 0.559
Alguna vez heroína	0.153	P= 0.518
Alguna vez cocaína	2.245	P= 0.112
Alguna vez pcp	0.110	P= 0.901
Alguna vez alucinógenos	1.440	P= 0.257
Alguna vez inhalantes- disolventes	0.330	P= 0.731
Suicidio	0.902	P= 0.565
Alguna vez otras drogas	0.435	P= 0.296
Alcohol categorías	0.024	P= 0.988

3. Asociaciones multivariantes con síndrome de pánico

Las asociaciones entre el ataque de pánico y las variables independientes identificadas como posibles factores de riesgo en el análisis univariante, se integraron en un modelo multivariante utilizando la técnica de regresión logística con el propósito de identificar la fuerza de la asociación de cada una de las variables que influyen como factores de riesgo para la aparición del ataque de pánico.

En el modelo de regresión logística arroja como variables con más fuerte asociación la presencia de un trastorno depresivo mayor (OR= 3.69 IC 95% 2.4-5.7), consumo de tranquilizantes (OR = 2.79 IC 95% 1.41-5.4) y el abuso psicológico en la infancia (OR = 1.94 IC 95% 2.22-3.1).

Un segundo grupo de variables asociadas lo constituye: Acontecimientos vitales estresantes (OR= 1.23 IC 95% 1.04-1.44) y salud física (OR = 0.97 IC 95% 0.96-0.99). Un tercer grupo se compone de apoyo social y familiar (OR= 0.67 IC 95% 0.51-0.88) y el género femenino (OR = 1.89 IC 95% 1.11-3.18). El modelo es homogéneo y válido tal y como demuestra la prueba de Hosmer y Lemeshow ($p=0,284$) y con una R cuadrado de Nagelkerke de 0,217.

Figura 23. Modelo Predictor Multivariante de Síndrome de Pánico.



Tabla 17. Asociaciones independientes con síndrome de pánico

Variables Independientes en el Modelo	B	Wald	Sig.	Odds ratio	I.C. 95,0% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Género Femenino	-,638	5,642	,018	1.88	,312	,894
Acontecimientos Vitales	,206	6,074	,014	1,229	1,043	1,448
Problemas Amigos	-,402	8,995	,003	,669	,514	,870
Salud Física	-,031	11,305	,001	,969	,952	,987
Consumo de Tranquilizantes	1,018	8,921	,003	2,768	1,419	5,398
Abuso Psicológico en Infancia	,665	7,847	,005	1,944	1,221	3,095
Depresión Mayor DSM IV	1,305	35,219	,000	3,688	2,396	5,674
Constante	-,199	,109	,742	,819		

V. DISCUSIÓN

1. Aspectos Generales

Nuestro principal objetivo en esta tesis fue, en una muestra de atención primaria, identificar posibles factores predictores para el pánico, utilizando una definición amplia del trastorno de pánico, como es el Síndrome de Pánico (Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., and Patient Hlth, Questionnaire Primary, 1999). Con este objetivo, destacamos que nuestro modelo explicativo más parsimonioso para síndrome de pánico incluye los siguientes factores: depresión mayor (Tolin, D. F., Robison, J. T., Gaztambide, S., and Blank, K., 2005a), consumo de tranquilizantes (Becker *et al*, 2007a), abuso psicológico en la infancia (Bandelow, B., Spath, C., Tichauer, G. A., Brooks, A., Hajak, G., and Ruther, E., 2002; Goodwin, R. D., Faravelli, C., Rosi, S., Cosci, F., Truglia, E., de Graaf R., and Wittchen, H. U., 2005a), acontecimientos vitales estresantes (Amstadter *et al*, 2009c; Yates, 2009a), salud física (Amstadter *et al*, 2009b; Bryant *et al*, 2010a; Means-Christensen, A. J., Roy-Byrne, P. P., Sherbourne, C. D., Craske, M. G., and Stein, M. B., 2008a), apoyo social (Batinic and Trajkovic, 2008a) y género femenino (Angst and Doblermikola, 1985b; Bruce, S. E., Yonkers, K. A., Otto, M. W., Eisen, J. L., Weisberg, R. B., Pagano, M., Shea, M. T., and Keller, M. B., 2005; Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S. Y., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U., and Kendler, K. S., 1994).

Los hallazgos, dentro de las limitaciones propias de un estudio transversal, son, a nuestro juicio, muy relevantes y constituyen uno de los pocos trabajos que, directamente, exploran qué grupo de factores socio-ambientales y psicológicos pueden asociarse a la aparición del síndrome de pánico (SP). En este sentido, en global,

nuestros hallazgos son congruentes con los de otros trabajos anteriores, como por ejemplo el de Amstadter (Amstadter *et al*, 2009e) el cual incluye como factores de riesgo la edad, genero, estado de salud, eventos traumaticos previos y el grado de exposicion al evento, o el estado de salud mental del individuo (un hallazgo compatible con el nuestro, más específico, de mayor riesgo entre los pacientes con trastorno depresivo mayor).

Otro estudio que examina factores de riesgo para la aparición del trastorno de pánico es el de Eaton (Eaton *et al*, 1994a), que incluye, sexo, edad, raza, años de educación ingresos anuales, estatus laboral, estado civil, cohabitación, religión, lugar de residencia (urbano o rural) y región; donde encuentra que para trastorno de pánico, los factores de riesgo estadísticamente significativos son: ser mujer (OR 2,48 IC 95% 1.40-4-39), tener menos de 12 años de educación (OR 10.38 IC 95% 2.78-38.7) y ser estudiante (OR 2.48 IC 95% 1.19-5-16). Los hallazgos de este estudio son congruentes con el nuestro, excepto por la variable de estudios, posiblemente explicado, porque la muestra que examina este autor no es una muestra de atención primaria sino una muestra de la comunidad y en otro país. Cwikel (Cwikel *et al*, 2008c) realizó un estudio similar en una muestra de atención primaria incluyendo edad, educación, estado, civil, ingresos y estatus laboral como factores de riesgo. Los resultados de este trabajo contrastan con los nuestros, ya que encuentra que el estado civil y los ingresos son factores de riesgo significativos para el pánico, a diferencia de los resultados de nuestro estudio que incluye factores psicológicos y sociales, donde el mayor peso lo tienen la presencia de otros trastornos mentales.

Según Yates (Yates, 2009c), los factores de riesgo más conocidos para la presencia del pánico son: ser mujer, tener un estatus socioeconómico bajo, estar soltero o divorciado, tener una edad comprendida entre los 18 y los 45 años, haber sufrido un traumatismo craneoencefálico, haber tenido inhibición comportamental en la infancia o alta reactividad emocional, haber sufrido problemas respiratorios en la infancia y comienzo temprano en el uso frecuente del tabaco. A diferencia de nuestro trabajo que identifica como posibles factores de riesgo la presencia de otros trastornos mentales (ansiedad generalizada y depresión), acontecimientos vitales estresantes, salud física, apoyo social y consumo de sedantes, aparte del ser mujer, y no identifica como asociados, la edad el estatus marital o los ingresos.

En general, nuestro modelo explica un 21% de la varianza de síndrome de pánico en la muestra, representando así, hasta donde llega nuestro conocimiento y dentro de sus limitaciones, el trabajo que describe un modelo más comprehensivo de riesgo para el síndrome de pánico. En general, nuestro estudio demuestra además que la prevalencia del síndrome de pánico es alta y que se pueden identificar perfiles psicológicos y socio-ambientales de riesgo potencial, sobre los que el médico de primaria podría estar atento para intentar modificar dicho patrón de riesgo y /o aplicar medidas preventivas.

2. Sobre la Prevalencia del Síndrome de Pánico

A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio, es posible señalar que la prevalencia encontrada para el síndrome de pánico en atención primaria, con una

amplia muestra representativa de dicha población, se encuentra dentro de los rangos de prevalencia encontrados en otros estudios epidemiológicos que estudian los distintos trastornos de pánico. Así, a pesar de que existe gran variabilidad en la metodología empleada en distintos estudios y en las herramientas de valoración, así como en la propia calidad y cualidad de las muestras, se puede confirmar, en nuestra población andaluza, que los trastornos mentales que cursan con ataques de pánico son frecuentes en atención primaria. Los estudios previos incluyen variables dependientes como ataque de pánico (Birchall, H., Brandon, S., and Taub, N., 2000;Tolin, D. F., Robison, J. T., Gaztambide, S., and Blank, K., 2005a), trastorno de pánico (Serrano-Blanco *et al*, 2010a;Tolin, D. F., Robison, J. T., Gaztambide, S., and Blank, K., 2005a) o síndrome de pánico (King, M., Nazareth, I., Levy, G., Walker, C., Morris, R., Weich, S., Bellon-Saameno, J. A., Moreno, B., Svab, I., Rotar, D., Rifel, J., Maaros, H. I., Aluoja, A., Kalda, R., Neeleman, J., Geerlings, M. I., Xavier, M., de Almeida, M. C., Correa, B., and Torres-Gonzalez, F., 2008;Tolin, D. F., Robison, J. T., Gaztambide, S., and Blank, K., 2005a), y se han venido realizando desde 1980 hasta la fecha, al incluirse el trastorno de pánico en las principales clasificaciones internacionales de los trastornos mentales. Se recuerda al lector que la tabla 9 y la figura 6 resumen otros estudios de este campo.

En resumen, tres estudios que han encontrado prevalencias más altas en atención primaria para ataque y trastorno de pánico son: el de Means-Cristensen (Means-Christensen, A. J., Roy-Byrne, P. P., Sherbourne, C. D., Craske, M. G., and Stein, M. B., 2008a), en el que se ha utilizado un breve cuestionario en la sala de espera como cribaje y otro instrumento disgnóstico más específico (CIDI) que fue administrado por

teléfono. Anteriormente Katon (Katon, 1986d) también encuentra prevalencias que superan la encontrada en nuestro estudio, un 13% para trastorno de pánico y Tolin et al (2005) que encuentra una prevalencia de 10.5% para ataque de pánico.

De los cuatro estudios que utilizan el PHQ como instrumento diagnóstico para identificar el síndrome de pánico en atención primaria, dos de ellos (Avasthi, A., Varma, S. C., Kulhara, P., Nehra, R., Grover, S., and Sharma, S., 2008; Broers *et al*, 2006a), encuentran prevalencias bastante más altas que nuestro estudio para la presencia del síndrome de pánico. No obstante, ambos estudios tienden también a sobreestimar relativamente otros trastornos de ansiedad, aparte del síndrome de pánico, reportando prevalencias de aquellos que incluso superan a las del propio trastorno depresivo. Otro de los estudios con la PHQ, el estudio de King (King, M., Nazareth, I., Levy, G., Walker, C., Morris, R., Weich, S., Bellon-Saameno, J. A., Moreno, B., Svab, I., Rotar, D., Rifel, J., Maarros, H. I., Aluoja, A., Kalda, R., Neeleman, J., Geerlings, M. I., Xavier, M., de Almeida, M. C., Correa, B., and Torres-Gonzalez, F., 2008), encuentra una prevalencia prácticamente igual que este estudio en los centros de atención primaria a nivel europeo, destacando que se encuentra una prevalencia más alta en las mujeres, lo que resulta congruente con los resultados de nuestro estudio. No en vano, nuestros hallazgos contribuyen a dicho estudio y la congruencia en cifras de prevalencia indica que el síndrome de pánico puede ser un trastorno de prevalencia homogénea a lo largo de los diversos países europeos. Así, cuando se utiliza la misma metodología y muestreo homogéneo, se obtienen resultados similares, dándose validez así al propio constructo de síndrome de pánico que parece estable, y frecuente, en su presentación en atención primaria en Europa. Finalmente, sólo un estudio (Means-Christensen *et al*, 2005b) que

utiliza el PHQ para medir el pánico en atención primaria, encuentra una prevalencia menor a la de nuestro estudio, no obstante este estudio usó tamaños muestrales muy pequeños, lo cual puede haber sesgado sus hallazgos (n= 246). No obstante, hay otros estudios, eso sí con metodologías ya distintas, que también infravaloran la prevalencia de trastornos mentales con ataques de pánico (Bunevicius, A., Peceliuniene, J., Mickuviene, N., Valius, L., and Bunevicius, R., 2007; Jackson *et al*, 2007a; Nisenson *et al*, 1998b; Rabatin, J. and Keltz, L. B., 2002; Rucci *et al*, 2003b) son debidas al uso de outcomes de pánico diferentes (trastorno de pánico) y al uso de metodologías y muestreos diferentes.

La principal relevancia del hallazgo de prevalencia (9.9%) en nuestro estudio consiste en demostrar empíricamente la frecuencia tan elevada de trastornos de ansiedad, y en particular de uno tan incapacitante como el síndrome de pánico, en la población a la que atiende al médico de familia en nuestro entorno. Ello debe hacer plantear la necesidad de programas específicos de detección, particularmente en pacientes identificados como portadores de factores de riesgo, para así poder aplicar mecanismos de minimización del impacto funcional que este trastorno pueda inducir. Nuestros hallazgos de prevalencia son, no obstante, elevados dado que la muestra es de primaria, si se compara con lo esperable en cuanto a prevalencia de estos trastornos en la población general que raramente pasa del 2-3% (véase la tabla 8 y figura 5). En todo caso, se sugiere que el médico de familia y profesionales clínicos fuera de la salud mental tengan presente la posible aparición de estos trastornos, no infrecuentemente atribuidos a patología somática, dado el nivel de sufrimiento relativamente elevado que pueden provocar en el/la paciente, al menos en su presentación aguda.

3. Sobre las asociaciones univariantes

Nuestro estudio, en su análisis univariante, encontró una serie de posibles factores de riesgo asociados con síndrome de pánico (tabla 15) y otros que no lo estaban (tabla 16). Resulta inesperado que algunos factores, como el consumo de cannabis (Zvolensky *et al*, 2008a) o el de alcohol (Segui, J., Salvador, L., Canet, J., Herrera, C., and Aragon, C., 1994), no aparecen asociados en nuestra muestra. La principal explicación de nuestros hallazgos negativos en este campo debe buscarse en la naturaleza de nuestra muestra, que es de frequentadores de atención primaria, fundamentalmente mujeres que ya de por sí consumen menos sustancias, y que tienen una edad media donde el abuso de las mismas es particularmente infrecuente, al menos en nuestro país (Observatorio Nacional de Drogas, 2009). Esta misma explicación puede servir para la no asociación con otras drogas de abuso que tampoco se relacionan significativamente con el síndrome de pánico en este trabajo. En todo caso, y más teniendo en cuenta el hallazgo de un consumo de tranquilizantes con síndrome de pánico, es posible que los pacientes que consumieran drogas y que, no obstante, van al médico de familia y cumplen con el tratamiento en el grado de llegar a acceder a colaborar en un estudio como este, sean personas que, en caso de haber consumido sustancias ilícitas, habrían sustituido dicho consumo por el de tranquilizantes, el cual sí se asocia de manera independiente al síndrome de pánico (véase siguiente apartado). Es posible también, que la no asociación se deba a que el método de evaluación de consumo de drogas usado en el estudio es de informe por parte del paciente que puede, ocasionalmente, haber minimizado o incluso ocultado si toma sustancias ilícitas o alcohol (King, M., Nazareth, I., Levy, G., Walker, C., Morris, R., Weich, S., Bellon-

Saameno, J. A., Moreno, B., Svab, I., Rotar, D., Rifel, J., Maaros, H. I., Aluoja, A., Kalda, R., Neeleman, J., Geerlings, M. I., Xavier, M., de Almeida, M. C., Correa, B., and Torres-Gonzalez, F., 2008). En definitiva, siendo este trabajo transversal y de una población relativamente seleccionada (atención primaria), los anteriores argumentos son compatibles con el cierto grado de posible sesgo de selección que dicha muestra y dicho diseño podrían conllevar.

Los otros dos posibles factores de riesgo que se mostraron como no asociados al síndrome de pánico son el nivel educacional y la ideación suicida. En cuanto al nivel educacional Eaton (Eaton *et al*, 1994b) encontró que sí está asociado. Las personas con menos de 12 años de educación tenían una probabilidad cuatro veces mayor de padecer ataques de pánico, unas 10 veces mayor de tener trastorno de pánico y unas 7 veces mayor de tener trastorno de pánico con agorafobia, que aquellas personas que habían ido a la universidad, es decir, que quienes tenían más de 16 años de educación. Si embargo la relación que este autor encuentra no es lineal, en el sentido que, quienes no finalizaron los estudios universitarios tienen probabilidades similares que aquellos que sí terminaron los estudios universitarios, y las personas que no completan la educación secundaria tienen probabilidades similares a las personas que completan la educación secundaria pero que no continúan estudiando. No obstante, este hallazgo pertenece a otra población (Estados Unidos) y, además, son de población general, no de primaria.

En cuanto a la ideación suicida Cogle (Cogle *et al*, 2009), en un estudio realizado con datos del National Comorbidity Survey Replication, en una amplia

muestra de 9282 casos, ha encontrado que el trastorno de pánico se encuentra asociado tanto a la ideación como al intento de suicidio. Sus datos muestran que en las personas con trastorno de pánico es 4 veces más probable que aparezca ideación suicida y en cuanto a los intentos de suicidio, estos son 5 veces más probables en personas que padecen el trastorno de pánico. Su estudio concluye que los trastornos de ansiedad, incluido el trastorno de pánico, pueden ser predictivos de la ideación suicida. De nuevo, el hecho de ser este un estudio en población general americana, usando distintos métodos de caracterización del trastorno de pánico y de la ideación suicida, hace difícilmente comparable sus resultados con los de un estudio transversal en primaria en población Europea.

También se encontraron, en el análisis univariante, algunas asociaciones positivas que apuntaban a posibles factores de riesgo pero que no mantuvieron robustez de asociación al testarlas en los modelos multivariantes. Así, el síndrome de pánico se asoció a una edad más joven, estar separado o divorciado (por el contrario de estar casado), tener una historia familiar de trastorno psicológico, discriminación, abuso físico/sexual y ansiedad generalizada.

Comparando nuestros resultados con los del importante estudio NCS citado anteriormente (Eaton *et al*, 1994c), en el cual se analizaron varios de estos factores entre otros, constatamos que tampoco se encuentra asociada la edad al trastorno, ni al ataque de pánico, excepto para pánico con agorafobia, donde las personas de entre 35 y 44 años tienen más de 5 veces probabilidades de padecer pánico con agorafobia que las personas con edades comprendidas entre 45 y 54 años. Del mismo modo no se encuentra

asociación entre el estado civil y el pánico (ataques, trastorno y trastorno con agorafobia), no habiendo diferencias entre casados, divorciado/viudos y solteros. En este sentido, los resultados obtenidos en nuestro estudio, concuerdan con los de Eaton (Eaton *et al*, 1994d), al no aparecer asociadas estas variables como posibles factores de riesgo en el análisis multivariante.

La variable de historia familiar de trastorno psicológico sugiere en principio un componente hereditario que podría estar participando en la presencia del pánico. En la literatura existe importante evidencia de un factor genético en la presencia de la crisis de pánico (Crowe *et al*, 2001; van den Heuvel, O. A., van de Wetering, B. J. M., Veltman, D. J., and Pauls, D. L., 2000), estudios de epidemiología genética sugieren también un componente genético (Fyer, A. J., Mannuzza, S., Chapman, T. F., Martin, L. Y., and Klein, D. F., 1995; Fyer *et al*, 1996; Noyes, R., Crowe, R. R., Harris, E. L., Hamra, B. J., Mcchesney, C. M., and Chaudhry, D. R., 1986). Los resultados de este estudio concuerdan con la idea de que un componente hereditario pudiese influir en la presencia del pánico, como lo demuestra la asociación en el modelo univariante, sin embargo no mantiene la fuerza de la asociación en el modelo multivariante de potencial riesgo para el síndrome de pánico. Ello es congruente con que el síndrome de pánico puede deber su componente hereditario a una global vulnerabilidad a padecer trastornos de ansiedad y/o afectivos, que no sea específica del pánico, tal y como sugiere el modelo explicativo poligénico multifactorial soportado por hallagos previos de nuestro grupo (Molina, 2009).

La discriminación se ha estudiado más escasamente como factor de riesgo para el padecimiento de las enfermedades mentales que como consecuencia de estas y enfocados principalmente en el trastorno mental grave (Lopez *et al*, 2008). Sin embargo, los estudios que incluyen esta variable, se centran en la discriminación racial exclusivamente, a causa de la relevancia de este factor en la sociedad norteamericana, donde se realizan la mayoría de los estudios (Gilvarry *et al*, 1999; Landrine, 1996), a diferencia de nuestro estudio que considera varios tipos de discriminación, dentro de los cuales, la discriminación racial corresponde sólo a un ítem. El estudio de Landrine encontró que el haber sufrido eventos racistas recientes o eventos racistas a lo largo de la vida, se encuentra asociado significativamente al padecimiento de todos los trastornos de la Lista de Síntomas de Hopkins (HSCL-58) (síntomas de trastorno obsesivo compulsivo, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad y somatización) ($p=0.001$). Resulta difícil la comparación de estos resultados con los nuestros por las razones antes mencionadas y porque no guardan directa relación con el pánico. Una posible explicación de la asociación de esta variable en el análisis univariante y no en el multivariante, es que pueda haber una cierta colinealidad entre discriminación y variables que la pueden conllevar parcialmente como acontecimientos vitales estresantes o el abuso psicológico en la infancia.

El abuso físico y sexual en la infancia, se ha encontrado asociado significativamente en otros estudios, particularmente el de Safren (Safren, S. A., Gershuny, B. S., Marzol, P., Otto, M. W., and Pollack, M. H., 2002), en una muestra de 149 pacientes ($p = 0.02$ χ^2 7.90). Esta asociación se mantiene incluso después de controlar las posibles variables confusoras como depresión y otros trastornos de

ansiedad. Los resultados de nuestro estudio, son congruentes con estos datos sólo parcialmente, ya que en nuestros resultados, el abuso físico y sexual en la infancia se encuentra asociado con el pánico de modo univariante, pero no se mantiene dicha asociación en el ajuste final del modelo multivariante. La principal posible explicación para esto viene dada de la posible colinealidad del abuso físico y sexual con el de tipo psicológico, que sí aparece como un factor independientemente asociado con el pánico. Otra razón, radica en la posible poca capacidad de poder estadístico obtenido dado el bajo número de casos absolutos con abuso sexual.

Finalmente es importante señalar que el pánico y otros trastornos de ansiedad sí aparecen asociados en otros estudios (Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., De, Girolamo G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J. M., Katz, S. J., Kessler, R. C., Kovess, V., Lepine, J. P., Ormel, J., Polidori, G., Russo, L. J., Vilagut, G., Almansa, J., Rbabzadeh-Bouchez, S., Autonell, J., Bernal, M., Buist-Bouwman, M. A., Codony, M., Domingo-Salvany, A., Ferrer, M., Joo, S. S., Martinez-Alonso, M., Matschinger, H., Mazzi, F., Morgan, Z., Morosini, P., Palacin, C., Romera, B., Taub, N., and Vollebergh, W. A., 2004; Garvey, M. J., Cook, B., and Noyes, R., Jr., 1988; Kikuchi, M., Komuro, R., Oka, H., Kidani, T., Hanaoka, A., and Koshino, Y., 2005; Segui, J., Salvador, L., Canet, J., Aragon, C., and Herrera, C., 1995b). Kessler (Kessler, R. C., Chiu, W. T., Jin, R., Ruscio, A. M., Shear, K., and Walters, E. E., 2006) en el estudio más amplio sobre el tema (National Comorbidity Survey), encuentra que el ataque de pánico con o sin agorafobia y el trastorno de pánico con o sin agorafobia, está asociado con todos los trastornos de ansiedad (ver tabla 4). Particularmente el trastorno de ansiedad generalizada se ve asociado a los ataques de

pánico (odd ratio 2.4 IC 95% 1,7-3.2) y al trastorno de pánico (4.4 IC 95% 2.9-6.8). Contrastando estos datos con los resultados de nuestro estudio, en el cual se encuentra asociado, el síndrome de pánico con la ansiedad generalizada, sólo en el modelo univariante ($p = 0.000$), se observa que nuestros resultados sólo apoyan parcialmente los hallazgos previos. Esto puede deberse a que nuestro modelo multivariante sí incluye ajustes por trastorno depresivo mayor que, a su vez, está fuertemente asociado con trastorno de ansiedad generalizada (Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., De, Girolamo G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J. M., Katz, S. J., Kessler, R. C., Kovess, V., Lepine, J. P., Ormel, J., Polidori, G., Russo, L. J., Vilagut, G., Almansa, J., rhabzadeh-Bouchez, S., Autonell, J., Bernal, M., Buist-Bouwman, M. A., Codony, M., Domingo-Salvany, A., Ferrer, M., Joo, S. S., Martinez-Alonso, M., Matschinger, H., Mazzi, F., Morgan, Z., Morosini, P., Palacin, C., Romera, B., Taub, N., and Vollebergh, W. A., 2004), el cual aparecería aquí como un posible factor confusor.

Así, en general, nuestra explicación de por qué algunas de estas variables están claramente asociadas en el análisis crudo o univariante pero no pasan a mantenerse asociadas de forma independiente o multivariante, es que existe una colinealidad, un efecto “by-proxy”, con otras variables que transfieren su fuerza asociativa al modelo multivariante o que simplemente actúan como confusoras. Así, ansiedad generalizada es muy comórbida con depresión y pueden tratarse de los mismos trastornos con caras o intensidades diferentes (Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., De, Girolamo G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J. M., Katz, S. J., Kessler, R. C., Kovess, V., Lepine, J. P., Ormel, J., Polidori, G.,

Russo, L. J., Vilagut, G., Almansa, J., rhabzadeh-Bouchez, S., Autonell, J., Bernal, M., Buist-Bouwman, M. A., Codony, M., Domingo-Salvany, A., Ferrer, M., Joo, S. S., Martinez-Alonso, M., Matschinger, H., Mazzi, F., Morgan, Z., Morosini, P., Palacin, C., Romera, B., Taub, N., and Vollebergh, W. A., 2004), mientras que la historia familiar o el abuso en el plano físico se pueden coalinear con el maltrato psicológico en un modelo multivariante por transportar la misma carga de riesgo. En el caso del abuso sexual se trata de un factor de riesgo claro en el que la no significación se debe sobre todo a los escasos números de pacientes expuestos en la muestra, es decir, puede deberse a un error de significación tipo b, o falta de poder muestral.

4. Sobre los posibles factores asociados y sobre el modelo explicativo.

El modelo final que mejor explica la varianza de síndrome de pánico en la muestra identifica 7 factores que influyen, de forma independiente de las otras variables en estudio, en la co-ocurrencia de síndrome de pánico. Dado que el análisis es de una muestra estudiada transversalmente, insistimos en que se debe interpretar la prospectividad potencial de estos hallazgos con cautela. En todo caso, nuestro modelo es plausible y estadísticamente válido como “instantánea” del perfil de posible riesgo/protección frente al síndrome de pánico. En resumen, hay 5 factores que aumentan las posibilidades de síndrome de pánico (tener depresión, estar usando sedantes, ser mujer, haber estado expuesto a acontecimientos vitales estresantes en los seis meses previos y haber tenido abuso psicológico en la infancia) y dos factores que pueden ser considerados como potencialmente protectores (presentar una buena salud física general y tener un buen nivel de apoyo social por parte de familiares y amigos).

Entre los factores que parecen aumentar el riesgo, la co-ocurrencia del síndrome de pánico con **depresión mayor** emerge como el principal factor asociado multiplicando cerca de 4 veces las posibilidades de presentar síndrome de pánico. Otros autores han encontrado que la co-ocurrencia de la depresión mayor aumenta hasta 6 veces las probalidades de padecer el síndrome de pánico (Tolin, D. F., Robison, J. T., Gaztambide, S., and Blank, K., 2005a) y quienes presentaban una historia previa de depresión mayor, tenían unas 5 veces más probablidades (Watanabe *et al*, 2005b). Cabe destacar el estudio de Aragonés (Aragones *et al*, 2008), que encuentra una odds ratio de 18 (IC 95%; 5.8-56.2), bastante más alta que los otros estudios y que el nuestro. Con la excepción de este último estudio, con amplios intervalos de confianza que denotan escasa capacidad muestral para el hallazgo, nuestros resultados resultan coherentes con los hallazgos encontrados por el resto de autores de los principales estudios previos.

Considerando la coherencia de los resultados de este estudio con los resultados de estudios anteriores, es posible afirmar que la asociación del pánico con la depresión en atención primaria, no se debe al azar ni a otras variables intervinientes, sino que frecuentemente se presentan de manera comorbida. La alta prevalencia de la depresión en atención primaria (King, M., Nazareth, I., Levy, G., Walker, C., Morris, R., Weich, S., Bellon-Saameno, J. A., Moreno, B., Svab, I., Rotar, D., Rifel, J., Maaros, H. I., Aluoja, A., Kalda, R., Neeleman, J., Geerlings, M. I., Xavier, M., de Almeida, M. C., Correa, B., and Torres-Gonzalez, F., 2008; Simon, G. E., Fleck, M., Lucas, R., Bushnell, D. M., and Grp, L. I. D. O., 2004), y los estudios de comorbilidad entre ambos

trastornos (Ballenger, J. C., 1998;Gorman, J. M. and Coplan, J. D., 1996;Johnson, M. R. and Lydiard, R. B., 1998;Reich, J., Warshaw, M., Peterson, L. G., White, K., Keller, M., Lavori, P., and Yonkers, K. A., 1993;Roy-Byrne, P. P., Stang, P., Wittchen, H. U., Ustun, B., Walters, E. E., and Kessler, R. C., 2000), así como la coocurencia de ambos trastornos a los largo de la vida (Andrade, L., Eaton, W. W., and Chilcoat, H., 1994), avalan esta asociación, aún cuando hasta hoy no se pueda afirmar con certeza que una preceda a la otra.

Una de las posibles explicaciones de esta asociación es que la presencia comórbida de un trastorno de ansiedad tan específico como el pánico con el trastorno depresivo mayor, pudiese responder a la teoría del espectro ansioso-depresivo como un continuo o como manifestaciones sintomáticas de extremos dentro de una misma entidad clínica (Zinbarg *et al*, 1994). Desde el punto de vista neuroquímico, el hecho de que el tratamiento principal del trastorno de pánico sea el mismo que sirve para tratar las depresiones, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, argumenta a favor de un nexo neurobiológico en ambos trastornos, y en global con los trastornos de ansiedad (Sthal, 2009). Esta noción también viene apoyada por otros hallazgos neurobiológicos como la mencionada genética común en los trastornos afectivos y neuróticos (Molina, E., 2009). Desde el punto de vista psicológico, el hecho de que la gran mayoría de estos pacientes presentan síntomas comunes como miedo, preocupación, aprehensión, irritabilidad, agitación e inquietud (Agudelo *et al*, 2007), así como a su vez, estos pacientes son descritos como individuos disgustados, tensos estresados, preocupados, agitados y con dificultades para dormir, así como el afecto negativo y los síntomas cognitivos (Joiner *et al*, 1996), son características que se

identifican en ambos cuadros diagnósticos y que también constituyen un apoyo para avalar los hallazgos de nuestro estudio. Por otra parte existen manifestaciones cognitivas, emocionales, vegetativo-fisiológicas y motivacionales que aparecen de manera conjunta en los cuadros de ansiedad, como el pánico, y en los cuadros depresivos (Down, 2003). En un cuadro comparativo de la sintomatología clínica de ambos trastornos, propuesta en el apéndice B del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), como criterios y ejes para estudios posteriores, se encuentran: ansiedad y preocupación excesiva, inquietud e impaciencia, fatigabilidad fácil, dificultad para concentrarse, para tomar decisiones o para tener la mente en blanco, irritabilidad, alteraciones del sueño (sueño no reparador, insomnio hipersomnia, baja autoestima (sentirse poco interesante o inútil), sentimientos de desesperanza, pesimismo crónico (tristeza desánimo) llorar fácilmente, como los síntomas comunes de ambos cuadros clínicos agrupados en una sola categoría diagnóstica, incluida ya en el borrador del DSM V (2010), <http://www.Dsm5.org/>) en el capítulo de trastornos del humor descrita de la siguiente manera: “El paciente tiene *tres o cuatro* de los síntomas de la depresión mayor (que debe incluir el estado de ánimo deprimido y/o anhedonia), y se acompaña de malestar ansioso. Los síntomas deben haber durado al menos 2 semanas, y ningún otro diagnóstico del DSM de la ansiedad o la depresión debe estar presente, y los dos están ocurriendo al mismo tiempo.”

Una de las posibles hipótesis psicológicas es que los síntomas de ansiedad y depresión ocurren conjuntamente cuando un individuo lleva a cabo atribuciones negativas inciertas (inseguras), sobre eventos negativos (Alloy *et al*, 1990). Finalmente cabe destacar que la terapia cognitiva o la terapia cognitivo-conductual ha demostrado

ser efectiva tanto en el tratamiento de la expresión “pura” de la depresión, así como en el tratamiento del trastorno mixto de ansiedad y depresión (Echeburúa *et al*, 2000), lo que refuerza la noción del nexo entre ambas entidades clínicas.

Con respecto al **consumo de tranquilizantes**, se ha visto que está asociado con pánico así como con la mayoría de los trastornos de ansiedad. El uso de psicofármacos en atención primaria en todo el mundo está bien documentado (Ruiz *et al*, 1993). En Estados Unidos se ha encontrado que los ansiolíticos, sedantes e hipnóticos son la medicación psicotrópica más frecuentemente utilizada en atención primaria con una prevalencia de 3,2% (De las Cuevas *et al*, 1999b; Paulose-Ram *et al*, 2004). En España se ha encontrado que casi el 25% de las personas que se atienden en atención primaria consume benzodiacepinas (De las Cuevas *et al*, 1999a). Becker (Becker *et al*, 2007b) realiza un estudio sobre el uso, abuso y dependencia de sedantes y tranquilizantes en adultos de Estados Unidos, en el cual encontró que las personas que padecían de trastorno de pánico recurrían con mayor frecuencia a la utilización de sedantes que las personas que no padecían este trastorno, con una odds ratio de 1.3 (IC 95% 1.0-1.6). Estos hallazgos contrastan con nuestro estudio, en el cual hemos encontrado una odds ratio más alta (2.78) que en el estudio de Becker. Como una posible explicación sobre la asociación de este factor de riesgo con el pánico en nuestro estudio, se puede considerar que el consumo de sedantes probablemente sea parte del tratamiento psicofarmacológico de la ansiedad/depresión, considerando el contexto del estudio. Por otra parte, esta asociación se puede explicar, teniendo en consideración que las mujeres tienen una mayor prevalencia de síndrome de pánico, así como de consumo de sedantes. En un estudio realizado en consultorios urbanos y rurales se encontró un 47,6% de

consumo de tranquilizantes entre mujeres consultantes y un 25% eran consumidoras crónicas (Olivera, 2009). En España se encontró que 29.7% de las mujeres que frecuentaban los centros de atención primaria consumían benzodiazepinas (De las Cuevas *et al*, 1999c).

El **abuso psicológico en la infancia** es uno de los potenciales factores de riesgo para el padecimiento del pánico que se encuentra asociado con más frecuencia en otros estudios similares (Bandelow, B., Spath, C., Tichauer, G. A., Broocks, A., Hajak, G., and Ruther, E., 2002; Beekman *et al*, 1998a; Goodwin, R. D., Faravelli, C., Rosi, S., Cosci, F., Truglia, E., de Graaf R., and Wittchen, H. U., 2005a). Otros estudios coinciden en que las personas que padecen trastornos de pánico en la vida adulta, se han desarrollado en ambientes severamente perturbados durante la infancia (Raskin, M., Peeke, H. V., Dickman, W., and Pinsker, H., 1982). Los resultados de nuestro estudio, no nos permiten hacer afirmaciones tan específicas, ya que no hemos medido la ansiedad de separación, el abandono en la infancia y tampoco se han revisado las historias clínicas de manera que permita identificar el tipo de abuso padecido en la infancia.

Una de las posibles razones por las cuales esta asociación se presenta de manera tan frecuente, y por la cual, el abuso psicológico en la infancia constituye un potencial factor de riesgo importante, no sólo para el pánico, sino para la gran mayoría de los trastornos de ansiedad, es a causa de la vulnerabilidad que presenta el individuo en el proceso de desarrollo, vulnerabilidad psicológica, física y social que genera una percepción de incapacidad de respuesta, ya que el niño está en una posición más

vulnerable para afrontar el abuso del adulto, la autoevaluación de las capacidades de afrontamiento percibidas, deriva en la percepción de “autoeficacia”. En términos de Beck sería: *“la percepción de la persona sobre sí misma como sujeta a peligros externos e internos sobre los cuales le falta control o éste es insuficiente para proporcionarle un sentido de seguridad”* (Casey, L. M., Oei, T. P. S., and Newcombe, P. A., 2004)

El niño, frente a una relación distante y severa con los padres o un ambiente familiar o social desestructurado o amenazante, podría generar un estado permanente de ansiedad. El tipo de relación con los padres durante la infancia podría influir sobre el desarrollo de cuadros clínicos en la vida adulta (Alnaes, R. and Torgersen, S., 1989). También el abuso psicológico puede ser derivado de otros tipos de abuso como el abuso sexual o experiencias tempranas adversas, en pacientes que padecen de trastorno se han encontrado estos antecedentes (Moisan, D. and Engels, M. L., 1995). Otros factores como la violencia en la familia, las disputas entre los padres o enfermedades graves de los padres también se han identificado como eventos adversos que influyen en la presencia de trastorno de pánico en la vida adulta (Aoki, Y., Fujihara, S., and Kitamura, T., 1994), por encima del trastorno de ansiedad generalizada (Safren, S. A., Gershuny, B. S., Marzol, P., Otto, M. W., and Pollack, M. H., 2002).

Con respecto al **genero femenino** existe sustancial cantidad de evidencia de que las mujeres tienen mayor probabilidad de padecer trastorno de pánico, así como cualquier otro trastorno de ansiedad (Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S. Y., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U., and Kendler, K. S., 1994),

tanto en muestras tomadas en la comunidad (Angst, J. and Doblernikola, A., 1985b), así como en muestras clínicas (Bruce, S. E., Yonkers, K. A., Otto, M. W., Eisen, J. L., Weisberg, R. B., Pagano, M., Shea, M. T., and Keller, M. B., 2005). Un amplio estudio epidemiológico en la comunidad, arroja datos que ponen de manifiesto esta diferencia de genero. Angst (Angst, J. and Doblernikola, A., 1985b), encontró en las mujeres una prevalencia de 9.3% frente a un 2.1 en los hombres y más recientemente Bruce (Bruce, S. E., Yonkers, K. A., Otto, M. W., Eisen, J. L., Weisberg, R. B., Pagano, M., Shea, M. T., and Keller, M. B., 2005), en un estudio de seguimiento en una muestra clínica, con trastornos de ansiedad, mostró que del 12% de los pacientes que padecían trastorno de pánico el 58% eran mujeres; lo que permite sostener que el sexo es un correlato demográfico del trastorno de pánico. En la misma línea argumentativa Kessler (Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S. Y., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U., and Kendler, K. S., 1994) encontró que el 5% de las mujeres presenta trastorno de pánico frente al 2% en los hombres en prevalencia a lo largo de la vida. Mientras que para prevalencia a 12 meses, se presenta en un 3,2 % de la mujeres y sólo en un 1.3% de los hombres. Según este mismo estudio, la mujeres tienen un riesgo casi 2 veces mayor que los hombres de padecer cualquier trastorno de ansiedad.

Los resultados de nuestro estudio son congruentes con estos resultados anteriores, ya que la prevalencia del síndrome de pánico es más alta en las mujeres, quienes a su vez tienen 2 veces más probabilidades que los hombres de padecer síndrome de pánico. Cabe mencionar que en general, y también en nuestro estudio, es mayor el numero de mujeres que de hombres, que frecuentan los centros de atención primaria, como se demuestra en el análisis descriptivo de la muestra (70.4% de mujeres

> 29.6% de hombres). Probablemente esta asociación pueda ser entendida al examinar los factores etiológicos relacionados con la ansiedad, como por ejemplo los factores biológicos hormonales, factores asociados específicamente a cada trastorno, afectividad negativa, rasgos de ansiedad, estrés y trauma, evitación conductual y factores ambientales como las influencias socioculturales y la socialización por generos (Mclean and Anderson, 2009).

Los **acontecimientos vitales estresantes** constituyen un factor de riesgo para el padecimiento de los trastornos de pánico que ha sido ampliamente revisado y documentado en la literatura científica (Klauke *et al*, 2010b). Los estudios que identifican los eventos vitales estresantes en la vida adulta y dentro de los últimos 12 meses, difieren en su metodología, ya que unos se enfocan en el número de los eventos estresantes ocurridos y otros en la evaluación individual que cada persona hace de estos eventos, la forma de afrontarlo y el impacto, así como en los métodos de análisis de los datos. En estudios similares al nuestro se ha encontrado que eventos vitales estresantes, medidos en su conjunto, pueden incrementar el riesgo para padecer trastorno de pánico aproximadamente en 3 veces (2.8 veces (IC 95% 1.1-6.9) (Faravelli *et al*, 2007), 2.96 (IC 95% 1.18-7.44) (Watanabe *et al*, 2005a), 3.80 (IC 95% 1.97-7.33) (Amstadter *et al*, 2009a). Venturello (Venturello *et al*, 2002a), también examinó el efecto de los eventos vitales estresantes en el desarrollo del trastorno de pánico. En este estudio se encuentra que el riesgo de padecer trastorno de pánico se ve incrementado 7.4 veces (IC 95% 1.11-7.53).

Estos datos, van en la misma línea, pero son acaso excesivos para compararlos con los de nuestro estudio, donde se multiplica sólo 1.23 veces la probabilidad de padecer síndrome de pánico. Una de las posibles explicaciones para estas diferencias es la metodología utilizada en los estudios, como lo avala Klauke (Klauke *et al*, 2010a) en su revisión, en la que encuentra grandes diferencias entre la metodología de los estudios que evalúan el efecto de los eventos vitales estresantes en el desarrollo del trastorno de pánico. Este autor sugiere que para aumentar la claridad de los datos y que aumente la comparabilidad de los estudios, es necesario hacer distinciones basadas en el fenotipo investigado en los diferentes estudios y diferenciar entre los estudios que comparan la evaluación de múltiples eventos vitales con aquellos que estudian uno en específico o varios de manera independiente. También las cualidades de la muestra son difícilmente comparables entre estudios, pero es importante resaltar el hecho de que, independientemente de todas estas diferencias, el hallazgo de la influencia de los acontecimientos vitales estresantes como factor de riesgo para el síndrome de pánico es bastante sólido y se puede considerar como confirmado por nuestro estudio.

También encontramos circunstancias que parecen prevenir o minimizar el riesgo de síndrome de pánico, destacadamente el **tener una buena trama social de amigos y familiares** reduce en un 33%, en nuestra muestra, las posibilidades de ser diagnosticado por el PHQ como paciente con síndrome de pánico. Otros autores han encontrado, en sintonía con nuestros hallazgos, que los déficits en apoyo social son más frecuentes en pacientes con pánico que en quienes no padecían el trastorno. Así, Batinic (Batinic and Trajkovic, 2008b) encontró diferencias significativas entre controles y pacientes con pánico con respecto al apoyo social, medido por el Social Support Index (SSI)

($p < 0.001$). Math (Math *et al*, 2008) encontró que las personas que habían perdido el apoyo social después de un evento vital estresante, presentaban en un 17,6% trastorno de pánico, mientras que los que habían podido mantener su redes sociales, presentaban el trastorno en un 6.1%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Estos resultados son congruentes con los resultados encontrados por nosotros para este factor de riesgo y su asociación con el pánico. Se avala, pues en nuestro estudio, la línea argumentativa de que el apoyo social es un factor protector para el padecimiento del síndrome de pánico. Una de las posibles explicaciones para esta asociación podría ser la capacidad protectora del apoyo social, no sólo para el síndrome de pánico, sino para todos los trastornos de ansiedad (Landman-Peeters *et al*, 2005). Más específicamente, cabe considerar que el apoyo social protege a las personas de los efectos potencialmente patogénicos de los estresores cuando este es definido como la disponibilidad percibida de los recursos sociales. En contraste, el apoyo social es beneficioso para la salud independientemente de los niveles de estrés, cuando el apoyo se define como estar integrado en una red social (Cohen and Wills, 1985).

También tener una buena **salud física** medida en la escala SF-12 disminuye, por cada punto creciente de salud física en la escala, un 3% el riesgo de síndrome de pánico. Otro autor (Birchall, H., Brandon, S., and Taub, N., 2000) ha encontrado que una pobre salud general es un factor de riesgo para el trastorno de pánico, encontrando puntuaciones más elevadas en las personas que padecían pánico que en las que no lo padecían, medido con la SCID. Kroenke (Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Monahan, P. O., and Lowe, B., 2007) encontró que la salud general y la salud física estaba disminuida en los pacientes con pánico, con respecto a los que no presentaban

ningún trastorno de ansiedad. Nuestros hallazgos resultan congruentes con los de estos autores aún cuando los instrumentos de medición no han sido los mismos. Una de las posibles razones que podrían explicar esta asociación se podrían encontrar en los estudios de comorbilidad, ya que los pacientes con enfermedades medicas crónicas presentan frecuentemente más trastornos de ansiedad (Sareen *et al*, 2005; Sherbourne *et al*, 1996). Desde el punto de vista de la etiología psicologica del pánico, se podría establecer una relación entre el malestar físico y el miedo producto de la percepción de vulnerabilidad e incapacidad de respuesta ante la situación conforme con la hipótesis de interpretación catastrófica delas sensaciones corporales de Clark (Clark, D. M., 1986).

5. Fotalezas y limitaciones del estudio

La muestra utilizada en este estudio es una muestra suficientemente amplia como para ser considerada respresentativa de la población de usuarios de los servicios de atención primaria en España. Por otra parte, es una muestra hetereogenia que incluye hombres y mujeres, así como personas que provienen de sectores rurales como urbanos y de distintos niveles socio-económicos. La edad promedio de los entrevistados es representativa de los usuarios de atención primaria, así como la desviación típica otorga una suficiente amplitud como para representar los distintos segmentos etarios.

El diseño de este estudio presenta los mismos inconvenientes que todos los estudios transversales, principalmente la dificultad para identificar relaciones causales entre los factores de riesgo y la variable de resultado. Particularmente en psiquiatría o salud mental, la dificultad radica en la determinación de cuál es la situación estudiada

que antecede a la otra, por esta razón hemos preferido llamar posibles factores o potenciales factores de riesgo a las variables independientes estudiadas, ya que se ha medido simultáneamente el efecto, la variable dependiente, o variable de resultado, en este caso el síndrome de pánico y las variables asociadas o de exposición, es decir, las variables independientes, lo que no permite establecer la direccionalidad de asociaciones. Sin embargo permite, de manera general, describir varias condiciones que pueden ser factores de riesgo y de esta manera se pueden establecer las bases para futuros estudios de seguimiento, considerando estos mismos factores.

Como fortaleza destacamos que la variable dependiente ha sido medida con un instrumento ampliamente validado para detectar la presencia del pánico en atención primaria (Avasthi, A., Varma, S. C., Kulhara, P., Nehra, R., Grover, S., and Sharma, S., 2008). El concepto amplio de síndrome de pánico nos ha permitido operar con un instrumento altamente sensible para la identificación del fenómeno en estudio en este contexto asistencial con una entrevista corta de fácil comprensión para el participante, así como una fácil aplicación y corrección por parte del entrevistador. Del mismo modo, consideramos que el costo del estudio es una fortaleza ya que no ha sido necesario realizar gastos elevados en instrumentos diagnósticos y el soporte tecnológico para el análisis de los datos estaba cubierto por nuestro grupo de investigación. Como limitación cabe mencionar que el PHQ no es una entrevista clínica estructurada para la realización del diagnóstico DSM o CIE para trastorno de pánico, lo que podría significar que existe un número de falsos positivos en la muestra.

Sobre las variables independientes, es necesario destacar que han sido medidas con cuestionarios que han mostrado una buena fiabilidad. La administración de los instrumentos por parte de un entrevistador entrenado, ha hecho posible que todas las preguntas hayan sido contestadas y que las respuestas no esten sujetas a interpretaciones diferentes de las preguntas por parte de los participantes, reduciendo así el factor subjetivo y eliminando las posibles diferencias socio-culturales o que el nivel de estudios introduzca un sesgo en la recogida de datos, como podría suceder con los cuestionarios autoadministrados. Finalmente, el método estadístico es sólido ya que contempla el estudio no sólo individual (univariante) de cada factor con el síndrome de pánico, sino que afronta las posibles interacciones y efectos confusores de otras variables para depurar, mediante el método de regresión logística binaria, qué factores son los que independientemente de los otros, realmente, se asocian con mayor o menor ocurrencia del síndrome de pánico.

6. Discusión global

Los resultados encontrados en la tesis dan respuesta a la pregunta de investigación, así como a las hipótesis planteadas, y responden adecuadamente a los objetivos de este trabajo. La figura 24 describe gráficamente el modelo final de factores asociados al síndrome de pánico que se han detectado en nuestro estudio. Cabe destacar que dos importantes factores asociados con la presencia del pánico en este estudio, fueron la presencia otros trastornos psiquiátricos, trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada, ambos son hallazgos que sostienen la línea argumentativa anteriormente mencionada sobre el nexo entre ambos cuadros clínicos. En la misma dirección, es menester señalar que otros factores fuertemente asociados con la presencia del pánico, fueron la suma de eventos estresantes, así como el abuso psicológico en la infancia. Estos resultados concuerdan con los resultados de estudios científicos similares que avalan esta asociación. La consecuencia posible de destacar estos hallazgos es la apertura de la reflexión sobre la identificación y abordaje de estos trastornos en el contexto asistencial de nivel primario, lo que podría desembocar en el refuerzo de la formación psiquiátrica del practicante general o en la inclusión de programas específicos de entrenamiento en medidas preventivas para los problemas de salud mental en el nivel primario de atención, con el propósito de garantizar no sólo la identificación del fenómeno de manera precisa y exhaustiva, sino además el abordaje terapéutico y preventivo conforme a los factores asociados o de riesgo, y de esta manera, reducir o evitar el deterioro en el funcionamiento social y laboral, la baja autoestima y el consumo de sedantes, así como la cronificación de la ansiedad, las

conductas hipocondríacas y el uso excesivo de los servicios de salud de manera innecesaria.

Figura 24. Gráfica del modelo final de riesgo/protección para el pánico



VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- I. Los trastornos de ansiedad con sintomatología de angustia o pánico, medidos de forma válida y definidos como síndrome de pánico, tienen una prevalencia punto cercana al 10%, entre pacientes consecutivamente atendidos por el médico de familia en centros de Málaga.

- II. Este estudio transversal demuestra que hay una serie de factores asociados de forma independiente al síndrome de pánico y que pueden ser considerados como factores de riesgo potenciales para dicho síndrome. Así:
 - a. El síndrome de pánico también se asocia independientemente a consumo de tranquilizantes
 - b. Las mujeres tienen casi el doble de riesgo de de presentar síndrome de pánico.
 - c. Igualmente, el haber sufrido abuso psicológico en la infancia, también prácticamente duplica el riesgo de tener síndrome de pánico.
 - d. Haber sufrido otros acontecimientos vitales estresantes importantes durante los seis meses previos, también multiplica en 1,23 veces el riesgo de síndrome de pánico.
 - e. El síndrome de pánico es cerca de cuatro veces más frecuente en pacientes que también sufren depresión mayor.

- III. Finalmente, se identifican al menos dos posibles factores protectores contra la ocurrencia del síndrome de pánico. Así, medido transversalmente, tener un buen nivel de apoyo social disminuye un 33% el riesgo de padecer síndrome de pánico, mientras que tener una buena salud física también disminuye dicho riesgo a razón de un 3% menos por cada punto creciente en la escala de salud física empleada (SF-12).

VII. BIBLIOGRAFÍA

Reference List

1. www.Dsm5.org (2010).
2. **Agudelo, D., Buela-Casal, G., and Spielberger, C. D. (2007)** Anxiety and depression: the problem of the differentiation through the symptoms. *Salud Mental*, **30**, 33-41.
3. **Albert, C. M., Chae, C. U., Rexrode, K. M., et al (2005)** Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation*, **111**, 480-487.
4. **Albus, M., Zahn, T. P., and Breier, A. (1992)** Anxiogenic Properties of Yohimbine .1. Behavioral, Physiological and Biochemical Measures. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **241**, 337-344.
5. **Alexander, P. J., Prabhu, S. G. S., Krishnamoorthy, E. S., et al (1994)** Mental-Disorders in Patients with Noncardiac Chest Pain. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **89**, 291-293.
6. **Alloy, L. B., Kelly, K. A., Mineka, S., et al (1990)** Comorbidity in Anxiety and Depressive disorders: A helplessness. hopelessness, perspective. Washington. DC: American Psychiatric Press.
7. **Alnaes, R. and Torgersen, S. (1989)** Clinical differentiation between major depression only, major depression with panic disorder and panic disorder only. Childhood, personality and personality disorder. *Acta Psychiatr Scand.*, **79**, 370-377.
8. **Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., et al (2004)** 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl*, 28-37.
9. **American Psychiatric Association (1980)** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-III. Washington DC: APA Press.
10. ----- (1994) Diagnostic and statistic manual of mental disorders DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association.
11. **American Psychiatric Association. (1987)** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III-R. Washington DC: APA Press.
12. **Ampollini, P., Marchesi, C., Signifredi, R., et al (1997)** Temperament and personality features in panic disorder with or without comorbid mood disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **95**, 420-423.

13. **Ampollini, P., Marchesi, C., Signifredi, R., et al (1999)** Temperament and personality features in patients with major depression, panic disorder and mixed conditions. *Journal of Affective Disorders*, **52**, 203-207.
14. **Amstadter, A. B., Acierno, R., Richardson, L. K., et al (2009a)** Posttyphoon Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder, Major Depressive Disorder, Panic Disorder, and Generalized Anxiety Disorder in a Vietnamese Sample. *Journal of Traumatic Stress*, **22**, 180-188.
15. ----- **(2009e)** Posttyphoon Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder, Major Depressive Disorder, Panic Disorder, and Generalized Anxiety Disorder in a Vietnamese Sample. *Journal of Traumatic Stress*, **22**, 180-188.
16. ----- **(2009b)** Posttyphoon Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder, Major Depressive Disorder, Panic Disorder, and Generalized Anxiety Disorder in a Vietnamese Sample. *Journal of Traumatic Stress*, **22**, 180-188.
17. ----- **(2009c)** Posttyphoon Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder, Major Depressive Disorder, Panic Disorder, and Generalized Anxiety Disorder in a Vietnamese Sample. *Journal of Traumatic Stress*, **22**, 180-188.
18. ----- **(2009d)** Posttyphoon Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder, Major Depressive Disorder, Panic Disorder, and Generalized Anxiety Disorder in a Vietnamese Sample. *Journal of Traumatic Stress*, **22**, 180-188.
19. **Andrade, L., Eaton, W. W., and Chilcoat, H. (1994)** Lifetime comorbidity of panic attacks and major depression in a population-based study. Symptom profiles. *Br.J Psychiatry*, **165**, 363-369.
20. **Angst, J. and Doblermikola, A. (1985a)** The Zurich Study .5. Anxiety and Phobia in Young-Adults. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **235**, 171-178.
21. ----- **(1985b)** The Zurich Study .5. Anxiety and Phobia in Young-Adults. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **235**, 171-178.
22. **Aoki, Y., Fujihara, S., and Kitamura, T. (1994)** Panic attacks and panic disorder in Japanese non-patient population: epidemiology and psychosocial correlates. *J Affect.Disord.*, **32**, 51-59.
23. **Aragones, E., Lopez-Cortacans, G., Badia, W., et al (2008)** Improving the role of nursing in the treatment of depression in primary care in Spain. *Perspectives in Psychiatric Care*, **44**, 248-258.
24. **Avasthi, A., Varma, S. C., Kulhara, P., et al (2008)** Diagnosis of common mental disorders by using PRIME-MD Patient Health Questionnaire. *Indian Journal of Medical Research*, **127**, 159-164.
25. **Ballenger, J. C. (1998)** Comorbidity of panic and depression: implications for clinical management. *Int.Clin.Psychopharmacol.*, **13 Suppl 4**, S13-S17.

26. **Bandelow, B., Spath, C., Tichauer, G. A., et al (2002)** Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Compr.Psychiatry*, **43**, 269-278.
27. **Bandura, A. (1997)** self efficacy: the exercise of control. New York, NY, US: WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co.
28. **Barlow D.H. (1988)** Anxiety and its disorder the nature and treatment of anxiety and panic. New York: Guilford.
29. **Batinic, B. and Trajkovic, G. (2008a)** Assessment of social support in the course of manifestation of panic disorder with agoraphobia. *European Psychiatry*, **23**, S210-S211.
30. ----- **(2008b)** Assessment of social support in the course of manifestation of panic disorder with agoraphobia. *European Psychiatry*, **23**, S210-S211.
31. **Beauclair, L., Fontaine, R. (1986)** Epileptiform abnormalities in panic disorder. pp. 148.
32. **Beck, A. T. (1985)** Anxiety Disorders and Phobias: A Cognitive Perspective. New York: Basic Books.
33. **Becker, W. C., Fiellin, D. A., and Desai, R. A. (2007a)** Non-medical use, abuse and dependence on sedatives and tranquilizers among US adults: Psychiatric and socio-demographic correlates. *Drug and Alcohol Dependence*, **90**, 280-287.
34. ----- **(2007b)** Non-medical use, abuse and dependence on sedatives and tranquilizers among US adults: Psychiatric and socio-demographic correlates. *Drug and Alcohol Dependence*, **90**, 280-287.
35. **Beekman, A. T., Bremmer, M. A., Deeg, D. J., et al (1998b)** Anxiety disorders in later life: a report from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Int.J.Geriatr.Psychiatry*, **13**, 717-726.
36. ----- **(1998a)** Anxiety disorders in later life: a report from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Int.J.Geriatr.Psychiatry*, **13**, 717-726.
37. **Bellini, M. and Galaverni, E. (2003a)** [Panic symptoms among general physicians' patients]. *Epidemiol.Psichiatr.Soc.*, **12**, 198-204.
38. ----- **(2003b)** [Panic symptoms among general physicians' patients]. *Epidemiol.Psichiatr.Soc.*, **12**, 198-204.
39. **Bellodi, L., Perna, G., Caldirola, D., et al (1998)** CO2-induced panic attacks: A twin study. *American Journal of Psychiatry*, **155**, 1184-1188.
40. **Bellón, J. A. (2000)** Los 1.500 pacientes por médico y los 10 minutos por paciente. *El Médico*, 12-15.

41. **Bellon, J. A., Moreno-Kustner, B., Torres-Gonzalez, F., et al (2008)** Predicting the onset and persistence of episodes of depression in primary health care. The predictD-Spain study: Methodology. *Bmc Public Health*, **8**.
42. **Bernstein, A., Zvolensky, M. J., Sachs-Ericsson, N., et al (2006)** Associations between age of onset and lifetime history of panic attacks and alcohol use, abuse, and dependence in a representative sample. *Compr.Psychiatry*, **47**, 342-349.
43. **Bernstein, A., Zvolensky, M. J., Schmidt, N. B., et al (2007)** Developmental course(s) of lifetime cigarette use and panic attack comorbidity: an equifinal phenomenon? *Behav.Modif.*, **31**, 117-135.
44. **Biederman, J., Petty, C. R., Hirshfeld-Becker, D. R., et al (2007)** Developmental trajectories of anxiety disorders in offspring at high risk for panic disorder and major depression. *Psychiatry Res*, **153**, 245-252.
45. **Bienvenu, O. J., Stein, M. B., Samuels, J. F., et al (2009)** Personality disorder traits as predictors of subsequent first-onset panic disorder or agoraphobia. *Compr.Psychiatry*, **50**, 209-214.
46. **Bijl, R. V., Ravelli, A., and van Zessen, G. (1998)** Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, **33**, 587-595.
47. **Birchall, H., Brandon, S., and Taub, N. (2000)** Panic in a general practice population: prevalence, psychiatric comorbidity and associated disability. *Soc.Psychiatry Psychiatr Epidemiol.*, **35**, 235-241.
48. **Bisaga, A., Katz, J. L., Antonini, A., et al (1998)** Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, **155**, 1178-1183.
49. **Blanchard, E. B., Scharff, L., Schwarz, S. P., et al (1990)** The Role of Anxiety and Depression in the Irritable-Bowel-Syndrome. *Behaviour Research and Therapy*, **28**, 401-405.
50. **Boshuisen, M. L., Ter Horst, G. J., Paans, A. M. J., et al (2002)** rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biological Psychiatry*, **52**, 126-135.
51. **Brandt, C. A., Meller, J., Keweloh, L., et al (1998)** Increased benzodiazepine receptor density in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *Journal of Neural Transmission*, **105**, 1325-1333.
52. **Bremner, J. D. (2000)** SPECT [I-123]Iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder (vol 47, pg 96, 2000). *Biological Psychiatry*, **47**, 850.

53. **Broers, T., Hodgetts, G., Batic-Mujanovic, O., et al (2006a)** Prevalence of mental and social disorders in adults attending primary care centers in Bosnia and Herzegovina. *Croat.Med.J.*, **47**, 478-484.
54. ----- **(2006b)** Prevalence of mental and social disorders in adults attending primary care centers in Bosnia and Herzegovina. *Croat.Med.J.*, **47**, 478-484.
55. ----- **(2006c)** Prevalence of mental and social disorders in adults attending primary care centers in Bosnia and Herzegovina. *Croat.Med.J.*, **47**, 478-484.
56. **Bruce, S. E., Yonkers, K. A., Otto, M. W., et al (2005)** Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: A 12-year prospective study. *American Journal of Psychiatry*, **162**, 1179-1187.
57. **Brugha, T., Bebbington, P., Tennant, C., et al (1985)** The List of Threatening Experiences - A Subset of 12 Life Event Categories with Considerable Long-Term Contextual Threat. *Psychological Medicine*, **15**, 189-194.
58. **Bryant, R. A., O'Donnell, M. L., Creamer, M., et al (2010b)** The Psychiatric Sequelae of Traumatic Injury. *American Journal of Psychiatry*, **167**, 312-320.
59. ----- **(2010a)** The Psychiatric Sequelae of Traumatic Injury. *American Journal of Psychiatry*, **167**, 312-320.
60. **Bunevicius, A., Peceliuniene, J., Mickuviene, N., et al (2007)** Screening for depression and anxiety disorders in primary care patients. *Depress.Anxiety.*, **24**, 455-460.
61. **Bystritsky, A., Pontillo, D., Powers, M., et al (2001)** Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport*, **12**, 3953-3957.
62. **Cannon, W. B. (1927)** The James-Lange Theory of Emotion: A critical examination and an alternative theory. *American Journal of Psychology*, **39**, 106-124.
63. **Carlbring, P., Gustafsson, H., Ekselius, L., et al (2002)** 12-month prevalence of panic disorder with or without agoraphobia in the Swedish general population. *Soc.Psychiatry Psychiatr Epidemiol.*, **37**, 207-211.
64. **Carney, R. M., Freedland, K. E., Ludbrook, P. A., et al (1990)** Major Depression, Panic Disorder, and Mitral-Valve Prolapse in Patients Who Complain of Chest Pain. *American Journal of Medicine*, **89**, 757-760.
65. **Carter, C., Maddock, R., Amsterdam, E., et al (1992)** Panic Disorder and Chest Pain in the Coronary-Care Unit. *Psychosomatics*, **33**, 302-309.
66. **Carter, C., Maddock, R., Zoglio, M., et al (1994)** Panic Disorder and Chest Pain - A Study of Cardiac Stress Scintigraphy Patients. *American Journal of Cardiology*, **74**, 296-298.

67. **Casey, L. M., Oei, T. P. S., and Newcombe, P. A. (2004)** An integrated cognitive model of panic disorder: The role of positive and negative cognitions. *Clinical Psychology Review*, **24**, 529-555.
68. **Cervilla, J. A., Rivera, M., Molina, E., et al (2006)** The 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: the PREDICT-gene study. *Am.J.Med.Genet.B Neuropsychiatr.Genet.*, **141B**, 912-917.
69. **Chappa, H. (2006)** *Tratamiento Integrativo del Trastorno de Pánico*. Buenos Aires: Paidós.
70. **Cía A.H. (2002)** La ansiedad y sus trastornos: Manual diagnóstico y terapéutico. pp. 83-157. Buenos Aires: Editorial Panamericana.
71. **Clark, D. M. (1986)** A Cognitive Approach to Panic. *Behaviour Research and Therapy*, **24**, 461-470.
72. **Clark, D. M. (1996)** Panic disorder: From theory to therapy. *Frontiers of cognitive therapy*, 318-344.
73. **Clarke, M. A. (1903)** MEMOIR OF J. M. Da COSTA, M.D. *The American Journal of the Medical Sciences*, **125**.
74. **Cohen, M. E., Badal, D. W., Kilpatrick, A., et al (1951)** The High Familial Prevalence of Neurocirculatory Asthenia (Anxiety Neurosis, Effort Syndrome). *American Journal of Human Genetics*, **3**, 126-158.
75. **Cohen, S. and Wills, T. A. (1985)** Stress, Social Support, and the Buffering Hypothesis. *Psychological Bulletin*, **98**, 310-357.
76. **Cormier, L. E., Katon, W., Russo, J., et al (1988)** Chest Pain with Negative Cardiac Diagnostic Studies - Relationship to Psychiatric-Illness. *Journal of Nervous and Mental Disease*, **176**, 351-358.
77. **Cougle, J. R., Keough, M. E., Riccardi, C. J., et al (2009)** Anxiety disorders and suicidality in the National Comorbidity Survey-Replication. *Journal of Psychiatric Research*, **43**, 825-829.
78. **Crowe, R. R., Goedken, R., Samuelson, S., et al (2001)** Genomewide survey of panic disorder. *American Journal of Medical Genetics*, **105**, 105-109.
79. **Crowe, R. R., Noyes, R., Pauls, D. L., et al (1983)** A Family Study of Panic Disorder. *Archives of General Psychiatry*, **40**, 1065-1069.
80. **Cwikel, J., Zilber, N., Feinson, M., et al (2008a)** Prevalence and risk factors of threshold and sub-threshold psychiatric disorders in primary care. *Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **43**, 184-191.

81. ----- (2008b) Prevalence and risk factors of threshold and sub-threshold psychiatric disorders in primary care. *Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **43**, 184-191.
82. ----- (2008c) Prevalence and risk factors of threshold and sub-threshold psychiatric disorders in primary care. *Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **43**, 184-191.
83. **Da Costa, J. M. (1871)** Art. I.-On Irritable Heart; a Clinical Study of a Form of Functional Cardiac Disorder and its Consequences. *The American Journal of the Medical Sciences*, **121**.
84. **Dager, S. R., Marro, K. I., Richards, T. L., et al (1994)** Preliminary Application of Magnetic-Resonance Spectroscopy to Investigate Lactate-Induced Panic. *American Journal of Psychiatry*, **151**, 57-63.
85. **Dager, S. R., Strauss, W. L., Marro, K. I., et al (1995)** Proton Magnetic-Resonance Spectroscopy Investigation of Hyperventilation in Subjects with Panic Disorder and Comparison Subjects. *American Journal of Psychiatry*, **152**, 666-672.
86. **Dammen, T., Arnesen, H., Ekeberg, O., et al (2000)** Panic disorder in chest pain patients referred for cardiological outpatient investigation. pp. 518-519.
87. **Dantendorfer, K., Prayer, D., Kramer, J., et al (1996)** High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **68**, 41-53.
88. **De las Cuevas, C., Sanz, E., De la Fuente, J. A., et al (1999c)** Prescribed daily doses and 'risk factors' associated with the use of benzodiazepines in primary care. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **8**, 207-216.
89. ----- (1999b) Prescribed daily doses and 'risk factors' associated with the use of benzodiazepines in primary care. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **8**, 207-216.
90. ----- (1999a) Prescribed daily doses and 'risk factors' associated with the use of benzodiazepines in primary care. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **8**, 207-216.
91. **Deckert, J., Catalano, M., Syagailo, Y. V., et al (1999)** Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Human Molecular Genetics*, **8**, 621-624.
92. **Decristofaro, M. T. R., Sessarego, A., Pupi, A., et al (1993)** Brain Perfusion Abnormalities in Drug-Naive, Lactate-Sensitive Panic Patients - A Spect Study. *Biological Psychiatry*, **33**, 505-512.

93. **Dick, C. L., Bland, R. C., and Newman, S. C. (1994)** Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Panic disorder. *Acta Psychiatr Scand.Suppl*, **376**, 45-53.
94. **Dolan-Sewell, R. T., Krueger, R. F., and Shea, M. T. (2001)** Co-occurrence with syndrome disorders. *Handbook of Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 84-104.
95. **Domschke, K., Ohrmann, P., Braun, M., et al (2008)** Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, **163**, 13-20.
96. **Dorland (2007)** *Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers*. Elsevier.
97. **Dorsch, F. (1994)** *Diccionario de Psicología*. Barcelona: Herder.
98. **Down, E. T. (2003)** Depression: theory, assessment, and new directions in practice. *International Journal of Clinical Health Psychology*, **4**, 413-423.
99. **DuPont, R. L. (1997)** Panic disorder and addiction: the clinical issues of comorbidity. *Bull.Menninger Clin.*, **61**, A54-A65.
100. **Eaton, W. W., Kessler, R. C., Wittchen, H. U., et al (1994a)** Panic and Panic Disorder in the United-States. *American Journal of Psychiatry*, **151**, 413-420.
101. ----- (1994b) Panic and Panic Disorder in the United-States. *American Journal of Psychiatry*, **151**, 413-420.
102. ----- (1994c) Panic and Panic Disorder in the United-States. *American Journal of Psychiatry*, **151**, 413-420.
103. ----- (1994d) Panic and Panic Disorder in the United-States. *American Journal of Psychiatry*, **151**, 413-420.
104. **Echeburúa, E., Salaberría, K., Corral, P., et al (2000)** Análisis y Modificación de Conducta, **26**, 509-535.
105. **Eren, I., Tukul, R., Polat, A., et al (2003)** Evaluation of regional cerebral blood flow changes in panic disorder with Tc99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, **123**, 135-143.
106. **Faravelli, C., Catena, M., Scarpato, A., et al (2007)** Epidemiology of life events: Life events and psychiatric disorders in the Sesto Fiorentino study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, **76**, 361-368.
107. **Faravelli, C., Cosci, F., Rotella, F., et al (2008)** Agoraphobia between panic and phobias: clinical epidemiology from the Sesto Fiorentino Study. *Compr.Psychiatry*, **49**, 283-287.

-
108. **Faravelli, C. and Pallanti, S. (1989)** Recent Life Events and Panic Disorder. *American Journal of Psychiatry*, **146**, 622-626.
 109. **Feighner JP, R. E. G. S. W. R. J. W. G. M. R. (1972)** Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric Research. *Archives of General Psychiatry*, **26**, 57-&.
 110. **Fink, L. A., Bernstein, D., Handelsman, L., et al (1995)** Initial Reliability and Validity of the Childhood Trauma Interview - A New Multidimensional Measure of Childhood Interpersonal Trauma. *American Journal of Psychiatry*, **152**, 1329-1335.
 111. **Fischer, H., Andersson, J. L. R., Furmark, T., et al (1998)** Brain correlates of an unexpected panic attack: a human positron emission tomographic study. *Neuroscience Letters*, **251**, 137-140.
 112. **Fleet, R. P., Dupuis, G., Marchand, A., et al (1996)** Panic disorder in emergency department chest pain patients: prevalence, comorbidity, suicidal ideation, and physician recognition. *Am.J Med.*, **101**, 371-380.
 113. **Fontaine, R., Breton, G., Dery, R., et al (1990)** Temporal-Lobe Abnormalities in Panic Disorder - An Mri Study. *Biological Psychiatry*, **27**, 304-310.
 114. **Freud, S. (1894)** Obras completas de Sigmund Freud. In *Manuscrito E* Buenos Aires: Amorrortu.
 115. **Fyer, A. J., Hamilton, S. P., Durner, M., et al (2006)** A third-pass genome scan in panic disorder: Evidence for multiple susceptibility loci. *Biological Psychiatry*, **60**, 388-401.
 116. **Fyer, A. J., Mannuzza, S., Chapman, T. F., et al (1996)** Panic disorder and social phobia: Effects of comorbidity on familial transmission. *Anxiety*, **2**, 173-178.
 117. **Fyer, A. J., Mannuzza, S., Chapman, T. F., et al (1995)** Specificity in Familial Aggregation of Phobic Disorders. *Archives of General Psychiatry*, **52**, 564-573.
 118. **Gandek, B., Ware, J. E., Aaronson, N. K., et al (1998)** Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: Results from the IQOLA Project. *Journal of Clinical Epidemiology*, **51**, 1171-1178.
 119. **Garcia Losa, E. (2001)** [Panic disorder: Present psychological perspectives concerning its origin and treatment.]. *Psiquis*, **22**, 13-18.
 120. **Garvey, M. J., Cook, B., and Noyes, R., Jr. (1988)** The occurrence of a prodrome of generalized anxiety in panic disorder. *Compr.Psychiatry*, **29**, 445-449.

121. **Gelernter, J., Bonvicini, K., Page, G., et al (2001)** Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *American Journal of Medical Genetics*, **105**, 548-557.
122. **George, D. T., Nutt, D. J., Dwyer, B. A., et al (1990)** Alcoholism and panic disorder: is the comorbidity more than coincidence? *Acta Psychiatr Scand.*, **81**, 97-107.
123. **Gilvarry, C. M., Walsh, E., Samele, C., et al (1999)** Life events, ethnicity and perceptions of discrimination in patients with severe mental illness. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, **34**, 600-608.
124. **Goddard, A. W., Mason, G. F., Almai, A., et al (2001)** Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with H-1-magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, **58**, 556-561.
125. **Goddard, A. W., Mason, G. F., Appel, M., et al (2004)** Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, **161**, 2186-2193.
126. **Goldstein, R. B., Weissman, M. M., Adams, P. B., et al (1994)** Psychiatric-Disorders in Relatives of Proband with Panic Disorder And/Or Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, **51**, 383-394.
127. **Goldstein, R. B., Wickramaratne, P. J., Horwath, E., et al (1997)** Familial aggregation and phenomenology of 'early'-onset (at or before age 20 years) panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, **54**, 271-278.
128. **Goodwin, R. D. and Eaton, W. W. (2003)** Asthma and the risk of panic attacks among adults in the community. *Psychol.Med.*, **33**, 879-885.
129. **Goodwin, R. D., Faravelli, C., Rosi, S., et al (2005a)** The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *Eur.Neuropsychopharmacol.*, **15**, 435-443.
130. **Goodwin, R. D., Fergusson, D. M., and Horwood, L. J. (2005b)** Childhood abuse and familial violence and the risk of panic attacks and panic disorder in young adulthood. *Psychol.Med.*, **35**, 881-890.
131. **Goodwin, R. D., Hamilton, S. P., Milne, B. J., et al (2002)** Generalizability and correlates of clinically derived panic subtypes in the population. *Depress.Anxiety*, **15**, 69-74.
132. **Goodwin, R. D. and Hoven, C. W. (2002)** Bipolar-panic comorbidity in the general population: prevalence and associated morbidity. *J Affect.Disord.*, **70**, 27-33.
133. **Gorman, J. M. and Coplan, J. D. (1996)** Comorbidity of depression and panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, **57**, 34-43.

134. **Gorman, J. M., Liebowitz, M. R., Fyer, A. J., et al (1989)** A Neuroanatomical Hypothesis for Panic Disorder. *American Journal of Psychiatry*, **146**, 148-161.
135. **Graeff, F. G. (1990)** Brain Defense System and Anxiety: In *Handbook of Anxiety, The Neurobiology of Anxiety*. (eds G. Burrows, M. Roth, & R. J. Noyes), pp. 307-354. New York: Elsevier, Science Publisher, B.V.
136. **Grant, B. F., Hasin, D. S., Stinson, F. S., et al (2006)** The epidemiology of DSM-IV panic disorder and agoraphobia in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin.Psychiatry*, **67**, 363-374.
137. **Grimal, P. (1981)** *Diccionario de Mitología Griega y Romana*. Barcelona: Paidós.
138. **Hamilton, S. P., Fyer, A. J., Durner, M., et al (2003)** Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13Q. *Biological Psychiatry*, **53**, 138.
139. **Hamilton, S. P., Slager, S. L., Heiman, G. A., et al (2002)** Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biol.Psychiatry*, **51**, 591-601.
140. **Hasler, G., Gergen, P. J., Kleinbaum, D. G., et al (2005)** Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study. *Am.J.Respir.Crit Care Med*, **171**, 1224-1230.
141. **Hattori, E., Yamada, K., Toyota, T., et al (2001)** Association studies of the CT repeat polymorphism in the 5' upstream region of the cholecystokinin B receptor gene with panic disorder and schizophrenia in Japanese subjects. *Am.J Med.Genet.*, **105**, 779-782.
142. **Health, J. E. and Rhyne, R. L. (1986)** *General and Family Practice: Panic Disorder*. *West J Med.*, **145**, 681.
143. **Heerlein, A. (2000)** *Psiquiatría Clínica*. (ed E. Jadresic), Santiago de Chile: Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía. Chile.
144. **Hernandez G. (2005)** *Ansiedad y Trastornos de Ansiedad*.
145. **Hettema, J. M., Neale, M. C., and Kendler, K. S. (2001)** A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, **158**, 1568-1578.
146. **Hettema, J. M., Prescott, C. A., Myers, J. M., et al (2005)** The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry*, **62**, 182-189.
147. **Hillman, J. (2007)** *Pan y la Pesadilla*. Girona: Atalanta.

148. **Horwath, E., Johnson, J., and Hornig, C. D. (1993)** Epidemiology of panic disorder in African-Americans. *Am.J Psychiatry*, **150**, 465-469.
149. **Horwath, E., Wolk, S. I., Goldstein, R. B., et al (1995)** Is the Comorbidity Between Social Phobia and Panic Disorder Due to Familial Cotransmission Or Other Factors. *Archives of General Psychiatry*, **52**, 574-582.
150. **Hudson, J. I., Goldenberg, D. L., Pope, H. G., et al (1992)** Comorbidity of Fibromyalgia with Medical and Psychiatric-Disorders. *American Journal of Medicine*, **92**, 363-367.
151. **Huffman, J. C. and Pollack, M. H. (2003)** Predicting panic disorder among patients with chest pain: an analysis of the literature. *Psychosomatics*, **44**, 222-236.
152. **Iketani, T., Kiriike, N., Stein, M. B., et al (2002a)** Personality disorder comorbidity in panic disorder patients with or without current major depression. *Depress.Anxiety*, **15**, 176-182.
153. ----- **(2002b)** Relationship between perfectionism, personality disorders and agoraphobia in patients with panic disorder. *Acta Psychiatr Scand.*, **106**, 171-178.
154. **Inada, Y., Yoneda, H., Koh, J., et al (2003)** Positive association between panic disorder and polymorphism of the serotonin 2A receptor gene. *Psychiatry Res.*, **118**, 25-31.
155. **Isensee, B., Wittchen, H. U., Stein, M. B., et al (2003)** Smoking increases the risk of panic: findings from a prospective community study. *Arch.Gen.Psychiatry*, **60**, 692-700.
156. **Iverach, L., O'Brian, S., Jones, M., et al (2009)** Prevalence of anxiety disorders among adults seeking speech therapy for stuttering. *Journal of Anxiety Disorders*, **23**, 928-934.
157. **Jackson, J. L., Passamonti, M., and Kroenke, K. (2007a)** Outcome and impact of mental disorders in primary care at 5 years. *Psychosomatic Medicine*, **69**, 270-276.
158. ----- **(2007b)** Outcome and impact of mental disorders in primary care at 5 years. *Psychosomatic Medicine*, **69**, 270-276.
159. **Jacobi, F., Wittchen, H. U., Holting, C., et al (2004)** Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine*, **34**, 597-611.
160. **Jenkins, R., Bebbington, P., Brugha, T., et al (1997)** The National Psychiatric Morbidity Surveys of Great Britain - strategy and methods. *Psychological Medicine*, **27**, 765-774.

161. **Johnson, J. G., Cohen, P., Pine, D. S., et al (2000)** Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA*, **284**, 2348-2351.
162. **Johnson, M. R. and Lydiard, R. B. (1998)** Comorbidity of major depression and panic disorder. *J Clin.Psychol.*, **54**, 201-210.
163. **Joiner, T., Catanzaro, S., Laurent, J., et al (1996)** Modelo tripartito sobre el afecto positivo y negativo, la depresión y la ansiedad: evidencia basada en la estructura de los síntomas y diferencias sexuales. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, **1**, 27-34.
164. **Jones, M. and Mellersh, V. (1946)** A Comparison of the Exercise Response in Anxiety States and Normal Controls. *Psychosomatic Medicine*, **8**, 180-187.
165. **Kaplan, H., Sadock, B. (1997)** Tratado de Psiquiatría. pp. 945-970. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana.
166. **Kaschka, W., Feistel, H., and Ebert, D. (1995)** Reduced Benzodiazepine Receptor-Binding in Panic Disorders Measured by Iomazenil Spect. *Journal of Psychiatric Research*, **29**, 427-434.
167. **Katerndahl, D. A. (1984)** Panic Attacks - Psychologic Response Or Medical Illness. *Postgraduate Medicine*, **75**, 261-&.
168. **Katon, W. (1986c)** Panic disorder: epidemiology, diagnosis, and treatment in primary care. *J.Clin.Psychiatry*, **47 Suppl**, 21-30.
169. ----- **(1986b)** Panic disorder: epidemiology, diagnosis, and treatment in primary care. *J.Clin.Psychiatry*, **47 Suppl**, 21-30.
170. ----- **(1986a)** Panic disorder: epidemiology, diagnosis, and treatment in primary care. *J.Clin.Psychiatry*, **47 Suppl**, 21-30.
171. ----- **(1986d)** Panic disorder: epidemiology, diagnosis, and treatment in primary care. *J.Clin.Psychiatry*, **47 Suppl**, 21-30.
172. **Katon, W., Hall, M. L., Russo, J., et al (1988)** Chest Pain - Relationship of Psychiatric-Illness to Coronary Arteriographic Results. *American Journal of Medicine*, **84**, 1-9.
173. **Katon, W. and Roybyrne, P. P. (1991)** Mixed Anxiety and Depression. *Journal of Abnormal Psychology*, **100**, 337-345.
174. **Katon, W. J. (2006)** Panic disorder. *New England Journal of Medicine*, **354**, 2360-2U20.
175. **Kecskes, I., Rihmer, Z., Kiss, K., et al (2002)** Gender differences in panic disorder symptoms and illicit drug use among young people in Hungary. *Eur.Psychiatry*, **17**, 29-32.

176. **Kennedy, J. L., Bradwejn, J., Koszycki, D., et al (1999)** Investigation of cholecystokinin system genes in panic disorder. *Mol.Psychiatry*, **4**, 284-285.
177. **Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., et al (2005)** Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. (vol 62, pg 617, 2005). *Archives of General Psychiatry*, **62**, 709.
178. **Kessler, R. C., Chiu, W. T., Jin, R., et al (2006)** The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch.Gen.Psychiatry*, **63**, 415-424.
179. **Kessler, R. C., Mcgonagle, K. A., Zhao, S. Y., et al (1994)** Lifetime and 12-Month Prevalence of Dsm-Iii-R Psychiatric-Disorders in the United-States - Results from the National-Comorbidity-Survey. *Archives of General Psychiatry*, **51**, 8-19.
180. **Kessler, R. C., Stang, P. E., Wittchen, H. U., et al (1998)** Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Arch.Gen.Psychiatry*, **55**, 801-808.
181. **Kikuchi, M., Komuro, R., Oka, H., et al (2005)** Panic disorder with and without agoraphobia: comorbidity within a half-year of the onset of panic disorder. *Psychiatry Clin.Neurosci.*, **59**, 639-643.
182. **King, M., Nazareth, I., Levy, G., et al (2008)** Prevalence of common mental disorders in general practice attendees across Europe. *British Journal of Psychiatry*, **192**, 362-367.
183. **King, M., Weich, S., Torres-Gonzalez, F., et al (2006)** Prediction of depression in European general practice attendees: the PREDICT study. *Bmc Public Health*, **6**.
184. **Kircanski, K., Craske, M. G., Epstein, A. M., et al (2009)** Subtypes of Panic Attacks: A Critical Review of the Empirical Literature. *Depression and Anxiety*, **26**, 878-887.
185. **Klauke, B., Deckert, J., Reif, A., et al (2010a)** Life events in panic disorder-an update on "candidate stressors". *Depress.Anxiety*..
186. **---- (2010b)** Life events in panic disorder-an update on "candidate stressors". *Depress.Anxiety*..
187. **Klein, D. F. and Fink, M. (1962)** Psychiatric Reaction Patterns to Imipramine. *American Journal of Psychiatry*, **119**, 432-&.
188. **Knowles, J. A., Fyer, A. J., Vieland, V. J., et al (1998)** Results of a genome-wide genetic screen for panic disorder. *American Journal of Medical Genetics*, **81**, 139-147.
189. **Koppmann, A. (1992)** Trastorno de Pánico.

190. **Kringlen, E., Torgersen, S., and Cramer, V. (2001)** A Norwegian psychiatric epidemiological study. *American Journal of Psychiatry*, **158**, 1091-1098.
191. **Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., et al (2007)** Anxiety disorders in primary care: Prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Annals of Internal Medicine*, **146**, 317-325.
192. **Krystal, J. H., Leaf, P. J., Bruce, M. L., et al (1992)** Effects of age and alcoholism on the prevalence of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand.*, **85**, 77-82.
193. **Landman-Peeters, K. M. C., Hartman, C. A., van der Pompe, G., et al (2005)** Gender differences in the relation between social support, problems in parent-offspring communication, and depression and anxiety. *Social Science & Medicine*, **60**, 2549-2559.
194. **Landrine, H. (1996)** The Schedule of Racist Events: A Measure of Racial Discrimination and a Study of Its Negative Physical and Mental Health Consequences. *The Journal of Black Psychology*, **22**, 144-168.
195. **Langs, G., Fabisch, K., and Fabisch, H. (2000)** A case of comorbidity between panic disorder and photosensitive epilepsy. *Psychopathology*, **33**, 271-274.
196. **Lauer, C. J. and Krieg, J. C. (1992)** Sleep Electroencephalographic Patterns and Cranial Computed-Tomography in Anxiety Disorders. *Comprehensive Psychiatry*, **33**, 213-219.
197. **Lauterbach, E. C., Freeman, A., and Vogel, R. L. (2003)** Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson disease. *Cogn Behav.Neurol.*, **16**, 225-233.
198. **Lawlor, B. A., Sunderland, T., Mellow, A. M., et al (1989)** Hyperresponsivity to the Serotonin Agonist Meta-Chlorophenylpiperazine in Alzheimers-Disease - A Controlled-Study. *Archives of General Psychiatry*, **46**, 542-549.
199. **Layton, M. E., Friedman, S. D., and Dager, S. R. (2001)** Brain metabolic changes during lactate-induced panic: Effects of gabapentin treatment. *Depression and Anxiety*, **14**, 251-254.
200. **Lenzenweger, M. F., Loranger, A. W., Korfine, L., et al (1997)** Detecting personality disorders in a nonclinical population - Application of a 2-stage procedure for case identification. *Archives of General Psychiatry*, **54**, 345-351.
201. **Lepola, U., Nousiainen, U., Puranen, M., et al (1990)** Eeg and Ct Findings in Patients with Panic Disorder. *Biological Psychiatry*, **28**, 721-727.
202. **Lesser, I. M. and Rubin, R. T. (1986)** Diagnostic Considerations in Panic Disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, **47**, 4-10.

203. **Lesser, I. M., Rubin, R. T., Lydiard, R. B., et al (1987)** Past and Current Thyroid-Function in Subjects with Panic Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, **48**, 473-476.
204. **Lewis T (1918)** Report in Neuro-Circulatory Asthenia and Its Management. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, **48**.
205. **Lindemann, C. G., Zitrin, C. M., and Klein, D. F. (1984)** Thyroid-Dysfunction in Phobic Patients. *Psychosomatics*, **25**, 603-606.
206. **López Galán, S. (2008)** Diccionario de Psicología y Psiquiatría. pp. 285. Jaen: Rey Alí.
207. **Lopez, G., Quaranta, A., Quaranta, T. (2007)** Trastorno de Pánico y Dolor Torácico. pp. 22-28.
208. **Lopez, M., Laviana, M., Fernandez, L., et al (2008)** La lucha contra el estigma y la discriminación en salud mental. Una estrategia compleja basada en la información disponible. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, **28**, 43-83.
209. **Low, N. C., Cui, L., and Merikangas, K. R. (2008)** Specificity of familial transmission of anxiety and comorbid disorders. *J.Psychiatr.Res*, **42**, 596-604.
210. **Lydiard, R. B., Fossey, M. D., and Ballenger, J. C. (1991)** Irritable-Bowel-Syndrome in Patients with Panic Disorder. *American Journal of Psychiatry*, **148**, 1614.
211. **Maier, W., Minges, J., and Lichtermann, D. (1995)** The Familial Relationship Between Panic Disorder and Unipolar Depression. *Journal of Psychiatric Research*, **29**, 375-388.
212. **Malizia, A. L., Cunningham, V. J., Bell, C. J., et al (1998)** Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder - Preliminary results from a quantitative PET study. *Archives of General Psychiatry*, **55**, 715-720.
213. **Manicavasagar, V., Silove, D., and Hadzi-Pavlovic, D. (1998)** Subpopulations of early separation anxiety: relevance to risk of adult anxiety disorders. *J.Affect.Disord.*, **48**, 181-190.
214. **Marazziti, D., Toni, C., Pedri, S., et al (1995)** Headache, panic disorder and depression: comorbidity or a spectrum? *Neuropsychobiology*, **31**, 125-129.
215. **Marchant, N., Monchablon Espinosa, A. (2005)** Tratado de Psiquiatría de la Asociación Argentina de Psiquiatras. pp. 235-249. Buenos Aires: Grupoguía.
216. **Mariani, L., Bulacio, J. (1992)** Trastorno por Pánico (Panic Disorder): state of art.

-
217. **Marks, L. M. and Mathews, A. M. (1979)** Brief Standard Self-Rating for phobic patients. *Behavior Research and Theory*, **19**, 263-267.
218. **Maron, E., Kuikka, J. T., Shlik, J., et al (2004)** Reduced brain serotonin transporter binding in patients with panic disorder. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, **132**, 173-181.
219. **Maron, E., Lang, A., Tasa, G., et al (2005)** Associations between serotonin-related gene polymorphisms and panic disorder. *Int.J Neuropsychopharmacol.*, **8**, 261-266.
220. **Maron, E., Toru, I., Tasa, G., et al (2008)** Association testing of panic disorder candidate genes using CCK-4 challenge in healthy volunteers. *Neurosci.Lett.*, **446**, 88-92.
221. **Marshall, J. R. (1996)** Comorbidity and its effects on panic disorder. *Bull.Menninger Clin.*, **60**, A39-A53.
222. **Massana, G., Gasto, C., Junque, C., et al (2002)** Reduced levels of creatine in the right medial temporal lobe region of panic disorder patients detected with H-1 magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimage*, **16**, 836-842.
223. **Massion, A. O., Warshaw, M. G., and Keller, M. B. (1993)** Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Am.J Psychiatry*, **150**, 600-607.
224. **Math, S. B., John, J. P., Girimaji, S. C., et al (2008)** Comparative study of psychiatric morbidity among the displaced and non-displaced populations in the Andaman and Nicobar Islands following the tsunami. *Prehosp.Disaster.Med*, **23**, 29-34.
225. **Matuzas, W., Alsaadir, J., Uhlenhuth, E. H., et al (1987)** Mitral-Valve Prolapse and Thyroid Abnormalities in Patients with Panic Attacks. *American Journal of Psychiatry*, **144**, 493-496.
226. **Mauder, R. G. (1998)** Panic disorder associated with gastrointestinal disease: Review and hypotheses. *Journal of Psychosomatic Research*, **44**, 91-105.
227. **McConnell, P., Bebbington, P., McClelland, R., et al (2002)** Prevalence of psychiatric disorder and the need for psychiatric care in Northern Ireland - Population study in the District of Derry. *British Journal of Psychiatry*, **181**, 214-219.
228. **Mclean, C. P. and Anderson, E. R. (2009)** Brave men and timid women? A review of the gender differences in fear and anxiety. *Clinical Psychology Review*, **29**, 496-505.
229. **Means-Christensen, A. J., Arnau, R. C., Tonidandel, A. M., et al (2005b)** An efficient method of identifying major depression and panic disorder in primary care. *J.Behav.Med.*, **28**, 565-572.

230. ----- (2005a) An efficient method of identifying major depression and panic disorder in primary care. *J.Behav.Med.*, **28**, 565-572.
231. ----- (2005c) An efficient method of identifying major depression and panic disorder in primary care. *J.Behav.Med.*, **28**, 565-572.
232. **Means-Christensen, A. J., Roy-Byrne, P. P., Sherbourne, C. D., et al (2008b)** Relationships among pain, anxiety, and depression in primary care. *Depression and Anxiety*, **25**, 593-600.
233. ----- (2008a) Relationships among pain, anxiety, and depression in primary care. *Depression and Anxiety*, **25**, 593-600.
234. **Mendlewicz, J., Papadimitriou, G., and Wilmotte, J. (1993)** Family Study of Panic Disorder - Comparison with Generalized Anxiety Disorder, Major Depression and Normal Subjects. *Psychiatric Genetics*, **3**, 73-78.
235. **Meyer, J. H., Swinson, R., Kennedy, S. H., et al (2000)** Increased left posterior parietal-temporal cortex activation after D-fenfluramine in women with panic disorder. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, **98**, 133-143.
236. **Mintzer, S. and Lopez, F. (2002)** Comorbidity of ictal fear and panic disorder. *Epilepsy Behav.*, **3**, 330-337.
237. **Moisan, D. and Engels, M. L. (1995)** Childhood trauma and personality disorder in 43 women with panic disorder. *Psychol.Rep.*, **76**, 1133-1134.
238. **Molina, E. (2009)** *Variabilidad Genética y Estrés Psicosocial Previo como Determinantes Prospectivos de Depresión*. Granada: Universidad de Granada.
239. **Muller-Tasch, T., Frankenstein, L., Holzapfel, N., et al (2008)** Panic disorder in patients with chronic heart failure. *Journal of Psychosomatic Research*, **64**, 299-303.
240. **Myers A.B.R (1870)** On the Etiology and Prevalence of Diseases of the Heart Among Soldiers.
241. **Neumeister, A., Bain, E., Nugent, A. C., et al (2004)** Reduced serotonin type 1(A) receptor binding in panic disorder. *Journal of Neuroscience*, **24**, 589-591.
242. **Nisenson, L. G., Pepper, C. M., Schwenk, T. L., et al (1998a)** The nature and prevalence of anxiety disorders in primary care. *Gen.Hosp.Psychiatry*, **20**, 21-28.
243. ----- (1998b) The nature and prevalence of anxiety disorders in primary care. *Gen.Hosp.Psychiatry*, **20**, 21-28.
244. **Nordahl, T. E., Semple, W. E., Gross, M., et al (1990)** Cerebral Glucose Metabolic Differences in Patients with Panic Disorder. *Neuropsychopharmacology*, **3**, 261-272.

-
245. **Nordahl, T. E., Stein, M. B., Benkelfat, C., et al (1998)** Regional cerebral metabolic asymmetries replicated in an independent group of patients with panic disorder. *Biological Psychiatry*, **44**, 998-1006.
246. **Noyes, R., Cook, B., Garvey, M., et al (1990)** Reduction of Gastrointestinal Symptoms Following Treatment for Panic Disorder. *Psychosomatics*, **31**, 75-79.
247. **Noyes, R., Crowe, R. R., Harris, E. L., et al (1986)** Relationship Between Panic Disorder and Agoraphobia - A Family Study. *Archives of General Psychiatry*, **43**, 227-232.
248. **Nue Guerrero, V., Mazzotti Suárez, G., Villarán Ferreros, C., et al (2001)** Prevalencia y correlaciones de trastornos de ansiedad generalizada: depresivo mayor y de pánico en pacientes asmáticos adultos según grado de severidad. pp. 36-46.
249. **Olivera, M. (2009)** Dependencia a benzodiazepinas en un centro de atención primaria de salud: magnitud del problema y orientaciones para el manejo integral. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, **47**, 132-137.
250. **Ontiveros, A., Fontaine, R., Breton, G., et al (1989)** Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **1**.
251. **Oppenheimer, B. S., Levine, S. A., Morrison, R. A., et al (1918)** Report in Neuro-Circulatory Asthenia and Its Management. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, **48**.
252. **Orenstein, H., Peskind, A., and Raskind, M. A. (1988)** Thyroid-Disorders in Female Psychiatric-Patients with Panic Disorder Or Agoraphobia. *American Journal of Psychiatry*, **145**, 1428-1430.
253. **Ozkan, M. and Altindag, A. (2005)** Comorbid personality disorders in subjects with panic disorder: do personality disorders increase clinical severity? *Compr.Psychiatry*, **46**, 20-26.
254. **Pabon, S., Urbina, J. M. (2010)** *Diccionario Manual Griego Clásico-Español*. (19 edn) Barcelona: VOX.
255. **Papakostas, Y. G., Eftychiadis, A., Papakostas, G. I., et al (2003)** A historical inquiry into the appropriateness of the term 'panic disorder'. *History of Psychiatry*, **14**, 195-204.
256. **Pary, R. and Lewis, S. (1992)** Identifying and Treating Patients with Panic Attacks. *American Family Physician*, **46**, 841-848.
257. **Paulose-Ram, R., Jonas, B. S., Orwig, D., et al (2004)** Prescription psychotropic medication use among the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Journal of Clinical Epidemiology*, **57**, 309-317.
-

258. **Perna, G., Caldirola, D., Arancio, C., et al (1997)** Panic attacks: A twin study. *Psychiatry Research*, **66**, 69-71.
259. **Perugi, G., Akiskal, H. S., Ramacciotti, S., et al (1999)** Depressive comorbidity of panic, social phobic, and obsessive-compulsive disorders re-examined: is there a bipolar II connection? *J Psychiatr Res.*, **33**, 53-61.
260. **Pettegrew, J. W., Keshavan, M. S., and Minshew, N. J. (1993)** P-31 Nuclear-Magnetic-Resonance Spectroscopy - Neurodevelopment and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, **19**, 35-53.
261. **Pickering, R. P., Grant, B. F., Chou, S. P., et al (2007)** Are overweight, obesity, and extreme obesity associated with psychopathology? Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J.Clin.Psychiatry*, **68**, 998-1009.
262. **Pinel, J. (2003)** Biopsicología. España: Pearson.
263. **Pirkola, S. P., Isometsa, E., Suvisaari, J., et al (2005)** DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population - Results from the Health 2000 Study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, **40**, 1-10.
264. **Pitts, F. N. and McClure, J. N. (1967)** Lactate Metabolism in Anxiety Neurosis. *New England Journal of Medicine*, **277**, 1329-&.
265. **Ponto, L. L. B., Kathol, R. G., Kettelkamp, R., et al (2002)** Global cerebral blood flow after CO₂ inhalation in normal subjects and patients with panic disorder determined with [O-15]water and PET. *Journal of Anxiety Disorders*, **16**, 247-258.
266. **Prasko, J., Horacek, J., Zalesky, R., et al (2004)** The change of regional brain metabolism ((18)FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuroendocrinology Letters*, **25**, 340-348.
267. **Qureshi, N., Bethea, J., Modell, B., et al (2005)** Collecting genetic information in primary care: evaluating a new family history tool. *Family Practice*, **22**, 663-669.
268. **Rabatin, J. and Keltz, L. B. (2002)** Generalized anxiety and panic disorder. *West J Med.*, **176**, 164-168.
269. **Raskin, M., Peeke, H. V., Dickman, W., et al (1982)** Panic and generalized anxiety disorders. Developmental antecedents and precipitants. *Arch.Gen.Psychiatry*, **39**, 687-689.
270. **Redmond, D. E. and Huang, Y. H. (1979)** Current Concepts .2. New Evidence for A Locus Coeruleus - Norepinephrine Connection with Anxiety. *Life Sciences*, **25**, 2149-2162.

-
271. **Reich, J., Warshaw, M., Peterson, L. G., et al (1993)** Comorbidity of panic and major depressive disorder. *J Psychiatr Res.*, **27 Suppl 1**, 23-33.
272. **Reiman, E. M., Raichle, M. E., Robins, E., et al (1986)** The Application of Positron Emission Tomography to the Study of Panic Disorder. *American Journal of Psychiatry*, **143**, 469-477.
273. **Reynolds, C. F., Frank, E., Thase, M. E., et al (1988)** Assessment of Sexual Function in Depressed, Impotent, and Healthy-Men - Factor-Analysis of A Brief Sexual Function Questionnaire for Men. *Psychiatry Research*, **24**, 231-250.
274. **Robins, L. N., Wing, J., Wittchen, H. U., et al (1988)** The Composite International Diagnostic Interview - An Epidemiologic Instrument Suitable for Use in Conjunction with Different Diagnostic Systems and in Different Cultures. *Archives of General Psychiatry*, **45**, 1069-1077.
275. **Rodriguez, B. F., Bruce, S. E., Pagano, M. E., et al (2005)** Relationships among psychosocial functioning, diagnostic comorbidity, and the recurrence of generalized anxiety disorder, panic disorder, and major depression. *J Anxiety Disord.*, **19**, 752-766.
276. **Rothe, C., Koszycki, D., Bradwejn, J., et al (2006)** Association of the Val158Met catechol O-methyltransferase genetic polymorphism with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, **31**, 2237-2242.
277. **Roy-Byrne, P. P., Craske, M. G., and Stein, M. B. (2006)** Panic disorder. *Lancet*, **368**, 1023-1032.
278. **Roy-Byrne, P. P., Stang, P., Wittchen, H. U., et al (2000)** Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *Br.J Psychiatry*, **176**, 229-235.
279. **Rubin, H. C., Rapaport, M. H., Levine, B., et al (2000)** Quality of well being in panic disorder: the assessment of psychiatric and general disability. *J Affect.Disord.*, **57**, 217-221.
280. **Rucci, P., Gherardi, S., Tansella, M., et al (2003a)** Subthreshold psychiatric disorders in primary care: prevalence and associated characteristics. *J.Affect.Disord.*, **76**, 171-181.
281. ----- **(2003c)** Subthreshold psychiatric disorders in primary care: prevalence and associated characteristics. *J.Affect.Disord.*, **76**, 171-181.
282. ----- **(2003b)** Subthreshold psychiatric disorders in primary care: prevalence and associated characteristics. *J.Affect.Disord.*, **76**, 171-181.
283. **Ruiz, I., Offermans, J., Lanctot, K., et al (1993)** Comparative study of Benzodiazepine use in Canada and Chile. *Journal of Clinical Pharmacology*, **33**, 124-129.

284. **Safren, S. A., Gershuny, B. S., Marzol, P., et al (2002)** History of childhood abuse in panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder. *J Nerv.Ment.Dis.*, **190**, 453-456.
285. **Saíz, J., Montes, J. M., and Ibañez, A. (2001)** Trastorno de Angustia y Comorbilidad. *Interpsiquis*, 1-7.
286. **Sandin, B. and Chorot, P. (1993)** Stress and anxiety: Diagnosis validity of anxiety disorders according to life events stress, ways of coping and physical symptoms. *Psiquis*, **14**, 48-54.
287. **Sareen, J., Cox, B. J., Afifi, T. O., et al (2005)** Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts - A population-based longitudinal study of adults. *Archives of General Psychiatry*, **62**, 1249-1257.
288. **Satcher, D. (1993)** *Mental Health: A Report of the Surgeon General*. U.S. Public Health Service.
289. **Segui, J., Salvador, L., Canet, J., et al (1995a)** [Comorbidity in panic disorders and alcoholism (II). Alcoholism in a sample of 148 patients with panic disorders]. *Actas Luso Esp.Neurol.Psiquiatr.Cienc.Afines*, **23**, 288-292.
290. ----- **(1995b)** [Comorbidity of panic disorder and social phobia]. *Actas Luso Esp.Neurol.Psiquiatr.Cienc.Afines*, **23**, 43-47.
291. **Segui, J., Salvador, L., Canet, J., et al (1994)** [Comorbidity of panic disorder and alcoholism in a sample of 100 alcoholic patients]. *Actas Luso Esp.Neurol.Psiquiatr.Cienc.Afines*, **22**, 137-142.
292. **Selye, H. (1956)** Endocrine reactions during stress. *Curr Res Anesth Analg*, **35**, 182-193.
293. **Serrano-Blanco, A., Palao, D. J., Luciano, J. V., et al (2010a)** Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP). *Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **45**, 201-210.
294. ----- **(2010b)** Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP). *Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **45**, 201-210.
295. ----- **(2010c)** Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP). *Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, **45**, 201-210.
296. **Servant, D. and Parquet, P. J. (1994)** Early life events and panic disorder: course of illness and comorbidity. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry*, **18**, 373-379.

-
297. **Sherbourne, C. D., Wells, K. B., and Judd, L. L. (1996)** Functioning and well-being of patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, **153**, 213-218.
 298. **Shigemura, J. N. S. (2007)** *Gender and Depression*. Kyoto, Japan.
 299. **Shioiri, T., Kato, T., Murashita, J., et al (1996)** High-energy phosphate metabolism in the frontal lobes of patients with panic disorder detected by phase-encoded P-31-MRS. *Biological Psychiatry*, **40**, 785-793.
 300. **Silove, D., Manicavasagar, V., Curtis, J., et al (1996)** Is early separation anxiety a risk factor for adult panic disorder?: a critical review. *Compr.Psychiatry*, **37**, 167-179.
 301. **Simon, G. E., Fleck, M., Lucas, R., et al (2004)** Prevalence and predictors of depression treatment in an international primary care study. *American Journal of Psychiatry*, **161**, 1626-1634.
 302. **Simon, G. E., Von, K. M., Saunders, K., et al (2006)** Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch.Gen.Psychiatry*, **63**, 824-830.
 303. **Simon, N. M. and Fischmann, D. (2005)** The implications of medical and psychiatric comorbidity with panic disorder. *J Clin.Psychiatry*, **66 Suppl 4**, 8-15.
 304. **Simon, N. M., Otto, M. W., Korbly, N. B., et al (2002)** Quality of life in social anxiety disorder compared with panic disorder and the general population. *Psychiatr Serv.*, **53**, 714-718.
 305. **Smoller, J. W., Acierno, J. S., Rosenbaum, J. F., et al (2001)** Targeted genome screen of panic disorder and anxiety disorder proneness using homology to murine QTL regions. *American Journal of Medical Genetics*, **105**, 195-206.
 306. **Smoller, J. W., Gardner-Schuster, E., and Covino, J. (2008)** The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. *American Journal of Medical Genetics Part C-Seminars in Medical Genetics*, **148C**, 118-126.
 307. **Smoller, J. W., Pollack, M. H., Wassertheil-Smoller, S., et al (2007)** Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the women's health initiative observational study. *Archives of General Psychiatry*, **64**, 1153-1160.
 308. **Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., et al (1999)** Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD - The PHQ primary care study. *Jama-Journal of the American Medical Association*, **282**, 1737-1744.
 309. **Spoerri, Th. (1975)** *Compendio de Psiquiatría*. Barcelona: Toray.

310. **Starcevic, V., Uhlenhuth, E. H., Kellner, R., et al (1993)** Comorbidity in panic disorder: II. Chronology of appearance and pathogenic comorbidity. *Psychiatry Res.*, **46**, 285-293.
311. **Stefansson, J. G., Lindal, E., Bjornsson, J. K., et al (1994)** Period Prevalence Rates of Specific Mental-Disorders in An Icelandic Cohort. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, **29**, 119-125.
312. **Stein, D. J. (2008)** Panic disorder: The psychobiology of external treat and introceptive distress. *Cns Spectrums*, **13**, 26-30.
313. **Stein, M. B., Tancer, M. E., and Uhde, T. W. (1990)** Major Depression in Patients with Panic Disorder - Factors Associated with Course and Recurrence. *Journal of Affective Disorders*, **19**, 287-296.
314. **Stewart, R. S., Devous, M. D., Rush, A. J., et al (1988)** Cerebral Blood-Flow Changes During Sodium-Lactate-Induced Panic Attacks. *American Journal of Psychiatry*, **145**, 442-449.
315. **Stewart, W., Breslau, N., and Keck, P. E., Jr. (1994)** Comorbidity of migraine and panic disorder. *Neurology*, **44**, S23-S27.
316. **Sthal, S. M. (2009) Multifunctional Drugs: A Novel Concept for Psychopharmacology.** *Cns Spectrums*, **14**, 71-73.
317. **Stochino, M. E., Asuni, C., Congiu, D., et al (2003)** Association study between the phenotype migraine without aura-panic disorder and dopaminergic receptor genes. *Pharmacol.Res.*, **48**, 531-534.
318. **Surman, O. S., Sheehan, D. V., Fuller, T. C., et al (1983)** Panic Disorder in Genotypic Hla Identical Sibling Pairs. *American Journal of Psychiatry*, **140**, 237-238.
319. **Swartz, K. L., Pratt, L. A., Armenian, H. K., et al (2000)** Mental disorders and the incidence of migraine headaches in a community sample: results from the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *Arch.Gen.Psychiatry*, **57**, 945-950.
320. **Taylor, S. (2000)** Understanding and Treating Panic Disorder: Cognitive Behavioural Approach. Chichester: Wiley.
321. **The American Heritage (2007) The American Heritage Medical Dictionary.** Houghton Mifflin Harcourt.
322. **Thomas, K. M., Drevets, W. C., Dahl, R. E., et al (2001)** Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Archives of General Psychiatry*, **58**, 1057-1063.
323. **Thompson, W. G. (1994)** Irritable-Bowel-Syndrome. *Canadian Family Physician*, **40**, 307-&.

-
324. **Thorgeirsson, T. E., Oskarsson, H., Desnica, N., et al (2003)** Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. *American Journal of Human Genetics*, **72**, 1221-1230.
325. **Tolin, D. F., Robison, J. T., Gaztambide, S., et al (2005b)** Anxiety disorders in older Puerto Rican primary care patients. *Am.J.Geriatr.Psychiatry*, **13**, 150-156.
326. ----- **(2005a)** Anxiety disorders in older Puerto Rican primary care patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, **13**, 150-156.
327. **Torgensen, S. (1983)** Genetic factors in anxiety disorders. pp. 1085-1089.
328. **Toro, J. (2000)** Depresion y ansiedad en la infancia y la adolescencia. In *Trastornos afectivos: ansiedad y depresion* (eds Vallejo Ruiloba J. & C. Gasto), pp. 868-883. Barcelona: Masson.
329. **Trull, T. J. and Sher, K. J. (1994)** Relationship Between the 5-Factor Model of Personality and Axis-I Disorders in A Nonclinical Sample. *Journal of Abnormal Psychology*, **103**, 350-360.
330. **Uhde, T. W., Boulenger, J. P., Post, R. M., et al (1984)** Fear and Anxiety - Relationship to Noradrenergic Function. *Psychopathology*, **17**, 8-23.
331. **Uhde, T. W. and Kellner, C. H. (1987)** Cerebral Ventricular Size in Panic Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **12**, 175-178.
332. **Vallejo Ruiloba J., Gastó Ferrer C. (2000)** Trastornos afectivos: ansiedad y depresión.
333. **van den Heuvel, O. A., van de Wetering, B. J. M., Veltman, D. J., et al (2000)** Genetic studies of panic disorder: A review. *Journal of Clinical Psychiatry*, **61**, 756-766.
334. **Venturello, S., Barzega, G., Maina, G., et al (2002b)** Premorbid conditions and precipitating events in early-onset panic disorder. *Compr.Psychiatry*, **43**, 28-36.
335. ----- **(2002a)** Premorbid conditions and precipitating events in early-onset panic disorder. *Comprehensive Psychiatry*, **43**, 28-36.
336. **Vieta, E., Massana, G., Gratacòs, M., et al (2006)** *Trastorno de Pánico*. España: Aula Medica.
337. **Vollrath, M. and Angst, J. (1989)** Outcome of Panic and Depression in A 7-Year Follow-Up - Results of the Zurich Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **80**, 591-596.

338. **Von Korff, M. R., Eaton, W. W., and Keyl, P. M. (1985)** The epidemiology of panic attacks and panic disorder. Results of three community surveys. *Am.J Epidemiol.*, **122**, 970-981.
339. **Wang, Z. W., Valdes, J., Noyes, R., et al (1998)** Possible association of a cholecystikinin promotor polymorphism (CCK-36CT) with panic disorder. *American Journal of Medical Genetics*, **81**, 228-234.
340. **Watanabe, A., Nakao, K., Tokuyama, M., et al (2005c)** Prediction of first episode of panic attack among white-collar workers. *Psychiatry Clin.Neurosci.*, **59**, 119-126.
341. ----- **(2005b)** Prediction of first episode of panic attack among white-collar workers. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **59**, 119-126.
342. ----- **(2005a)** Prediction of first episode of panic attack among white-collar workers. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **59**, 119-126.
343. **Weich, S. and Lewis, G. (1998)** Material standard of living, social class, and the prevalence of the common mental disorders in Great Britain. *Journal of Epidemiology and Community Health*, **52**, 8-14.
344. **Weiss, E. (1952)** Neurocirculatory asthenia. *Psychosom Med*, **14**.
345. **Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., et al (1997)** The cross-national epidemiology of panic disorder. *Arch.Gen.Psychiatry*, **54**, 305-309.
346. **Weissman, M. M., Fyer, A. J., Haghghi, F., et al (2000)** Potential panic disorder syndrome: Clinical and genetic linkage evidence. *American Journal of Medical Genetics*, **96**, 24-35.
347. **Woo, J. M., Yoon, K. S., Choi, Y. H., et al (2004)** The association between panic disorder and the L/L genotype of catechol-O-methyltransferase. *Journal of Psychiatric Research*, **38**, 365-370.
348. **Woods, S. W., Koster, K., Krystal, J. K., et al (1988)** Yohimbine Alters Regional Cerebral Blood-Flow in Panic Disorder. *Lancet*, **2**, 678.
349. **World Health Organization (1992)** *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision ICD-10*. (10 edn) World Health Organization.
350. **Worthington, J. J., III, Pollack, M. H., Otto, M. W., et al (1997)** Panic disorder in emergency ward patients with chest pain. *J Nerv.Ment.Dis.*, **185**, 274-276.
351. **Wurthmann, C., Bogerts, B., Gregor, J., et al (1997)** Frontal CSF enlargement in panic disorder: a qualitative CT-scan study. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, **76**, 83-87.

352. **Yates, W. R. (2009b)** Phenomenology and epidemiology of panic disorder. *Ann.Clin.Psychiatry*, **21**, 95-102.
353. ----- **(2009a)** Phenomenology and epidemiology of panic disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, **21**, 95-102.
354. ----- **(2009c)** Phenomenology and epidemiology of panic disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, **21**, 95-102.
355. **Yetano, J., Alberola, V. (2003)** *Diccionario de Siglas Médicas*. Madrid.
356. **Yingling, K. W., Wulsin, L. R., Arnold, L. M., et al (1993)** Estimated prevalences of panic disorder and depression among consecutive patients seen in an emergency department with acute chest pain. *J Gen.Intern.Med.*, **8**, 231-235.
357. **Zaubler, T. S. and Katon, W. (1996)** Panic disorder and medical comorbidity: a review of the medical and psychiatric literature. *Bull.Menninger Clin.*, **60**, A12-A38.
358. **Zinbarg, R. E., Barlow, D. H., Liebowitz, M., et al (1994)** The Dsm-Iv Field Trial for Mixed Anxiety-Depression. *American Journal of Psychiatry*, **151**, 1153-1162.
359. **Zvolensky, M. J., Lewinsohn, P., Bernstein, A., et al (2008a)** Prospective associations between cannabis use, abuse, and dependence and panic attacks and disorder. *Journal of Psychiatric Research*, **42**, 1017-1023.
360. ----- **(2008b)** Prospective associations between cannabis use, abuse, and dependence and panic attacks and disorder. *J.Psychiatr.Res*, **42**, 1017-1023.

HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE

INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de tomar una decisión es importante que usted entienda por qué el estudio se va a realizar y qué implicará. Por favor, lea la siguiente información de forma cuidadosa.

¿Quién está organizando y financiando la investigación y en qué consiste este estudio?

Este estudio ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Socio-Sanitarias (FIS), del Instituto de Salud Carlos III. Se está realizando simultáneamente en 8 provincias Españolas. En esta provincia está siendo coordinado por el Centro de Salud de / Unidad Docente de Medicina Familiar de El Comité Ético Provincial de.....ha aprobado este proyecto.

El propósito de esta investigación es estudiar el estrés y la salud. Los resultados de este estudio pueden ayudar a los médicos de familia a prevenir algunas enfermedades y a realizar un diagnóstico precoz .

Este estudio será llevado a cabo en 8 provincias Españolas simultáneamente y se pretende entrevistar a 6.000 usuarios de Centros de Salud.

¿Por qué yo he sido elegido y porqué es importante que participe?

En(Provincia) se han seleccionado algunos Centros de Salud con la intención de entrevistar a unos 700 usuarios. Usted ha sido seleccionado, al azar, para tomar parte en este estudio solamente porque ha venido a consultar al médico y sin tener en consideración el motivo de su consulta.

Los resultados de esta investigación serán más fiables si todas las personas a las que invitamos a participar deciden tomar parte en el estudio y por ello esperamos que usted lo haga.

Depende de usted decidir si toma parte o no. Este estudio se realiza con la participación voluntaria de los entrevistados. Por lo tanto, usted es libre de retirarse en cualquier momento sin necesidad de dar ninguna razón.

¿En qué consiste mi participación en el estudio?

Usted será invitado a participar en el estudio a través de su médico de familia que le presentará a la entrevistadora que le realizará la entrevista. Si usted está

de acuerdo en participar en el estudio, deberá firmar la hoja de consentimiento informado y se concertará una entrevista con usted en la fecha que más le convenga.

La entrevista consistirá en contestar a algunas preguntas que le hará una entrevistadora y cumplimentar un cuestionario completo que incluyen preguntas acerca de su salud reciente, su situación laboral, lugar de residencia, entre otros aspectos de su vida que durará 30 minutos aproximadamente.

La misma entrevista se realizará 6 meses después y otra más breve al año.

¿Es este estudio confidencial?

Toda la información que usted facilita es totalmente confidencial. Los resultados del estudio se presentarán de manera que no revelarán la identidad de las personas participantes. Aunque se debe recoger el nombre y la dirección de cada persona para concertar las entrevistas, a cada persona que tome parte en el estudio se le asignará un número que será el que figure en cada uno de los cuestionarios cumplimentados. Los registros que incluyen los nombres de las personas y las direcciones serán destruidos al finalizar el estudio. Por tanto, se garantiza que toda la información recogida será considerada totalmente confidencial y que en el único momento que esto no se mantendrá será cuando la entrevistadora considere que debe consultar a su médico sobre su salud para que usted reciba la ayuda necesaria.

¿Cómo informarse sobre el estudio?

Si usted no está seguro sobre qué hacer, o desea más información, puede hablar con su Médico de Familia del Centro de Salud o con la entrevistadora del estudio.

Si posteriormente, usted tiene más dudas, puede consultarlas con el Dr/Dra..... (Tfno:.....) del Centro de Salud..... / Unidad Docente de Medicina Familiar

La fecha de la próxima entrevista es:.....

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO DEL ESTUDIO

Por favor señale la casilla

1.- Confirmando que he entendido el propósito del estudio y he tenido la oportunidad de realizar preguntas.

2.- Entiendo que mi participación en el estudio es voluntaria y que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento sin dar ninguna razón y sin que mis derechos de atención médica o legales se vean afectados.

3.- Estoy de acuerdo en que recojan información sobre el número de consultas que yo he realizado con los profesionales de salud en los últimos 6 meses.

4.- Yo estoy de acuerdo en tomar parte en este estudio.

Nombre del participante
(EN MAYÚSCULAS)

Fecha Firma:

D.N.I.....

Dirección.C/.....

Código Postal.....Municipio.....

Teléfonos: fijo:.....; movil.....

Nombre de la entrevistadora

Fecha

Firma

Número de Identificación del Paciente.....

**SECCIÓN DE DEPRESIÓN DEL
CIDI**

***(VERSIÓN: 6 MESES Y
VIDA PREVIA)***

SOLO DOS PREGUNTAS

SECCIÓN DE DEPRESIÓN DEL CIDI (*VERSIÓN 6 MESES*)

DOS PRIMERAS PREGUNTAS

Provincia

Nombre del Centro de Salud

Nombre del médico.....

Número identificación del paciente en el estudio.....

Nombre de la entrevistadora.....

Nºevaluación.

		I (alguna vez en los últimos 6 meses)		
CODIFIQUE E1-E25 EN LA COLUMNA I		NO	SI	
E1	Ahora quiero preguntarle sobre <u>períodos en que se ha sentido triste, vacío(a) o deprimido(a)</u> . En los últimos seis meses, ¿alguna vez ha tenido usted dos semanas o más en que casi todos los días se sintió triste, vacío(a) o deprimido(a) la mayor parte del día?	1	5	
E2	En los últimos seis meses, ¿alguna vez ha tenido 2 semanas o más en que <u>perdió el interés en la mayoría de las cosas</u> , como el trabajo, los pasatiempos y otras cosas que normalmente disfrutaba?	1	5	
SI E1 o E2 SE CODIFICARON "SI", PASE A E3, SI NO PASE A LA <i>VERSIÓN TODA LA VIDA DEL CIDI</i>				

ENTREVISTA CIDI

SECCIÓN DE DEPRESIÓN, *VERSIÓN TODA LA VIDA*

(DOS PRIMERAS PREGUNTAS)

		I (alguna vez en su vida)	
		NO	SI
F1	Ahora quiero preguntarle sobre <u>periodos en que se ha sentido triste, vacío(a) o deprimido(a)</u> . A lo largo de su vida, excepto en los últimos seis meses ¿alguna vez ha tenido usted dos semanas o más en que casi todos los días se sintió triste, vacío(a) o deprimido(a) la mayor parte del día?	1	5
F2	A lo largo de su vida, excepto en los últimos seis meses ¿alguna vez ha tenido dos semanas o más en que <u>perdió el interés en la mayoría de las cosas</u> como el trabajo, los pasatiempos y otras cosas que normalmente disfrutaba?	1	5
<p>SI F1 Y F2 SE CODIFICARON 1, PASE A LOS CUESTIONARIOS AUTO-ADMINISTRADOS</p> <p>SI F1 Ó F2 SE CODIFICARON 5, PASE A F3</p>			
F3	¿A qué edad más o menos le ocurrió?		

**SECCIÓN DE DEPRESIÓN DEL
CIDI**

***(VERSIÓN: 6 MESES Y
VIDA PREVIA)***

SECCIÓN DE DEPRESIÓN DEL CIDI (*VERSIÓN 6 MESES*)

Provincia
 Nombre del Centro de Salud
 Nombre del médico.....
 Número identificación del paciente en el estudio.....
 Nombre de la entrevistadora.....
 N°evaluación

		I (alguna vez en los últimos 6 meses)		
CODIFIQUE E1-E25 EN LA COLUMNA I		NO	SI	
E1	Ahora quiero preguntarle sobre <u>períodos en que se ha sentido triste, vacío(a) o deprimido(a)</u> . En los últimos seis meses, ¿alguna vez ha tenido usted dos semanas o más en que casi todos los días se sintió triste, vacío(a) o deprimido(a) la mayor parte del día?	1	5	
E2	En los últimos seis meses, ¿alguna vez ha tenido 2 semanas o más en que <u>perdió el interés en la mayoría de las cosas</u> , como el trabajo, los pasatiempos y otras cosas que normalmente disfrutaba?	1	5	
SI E1 o E2 SE CODIFICARON "SI", PASE A E3, SI NO PASE A LA <i>VERSIÓN TODA LA VIDA</i> DEL CIDI				

E7	<p>Durante uno de esos períodos, [¿ su apetito aumentó tanto que <u>subió de peso</u>, hasta (un kilo) por semana durante varias semanas?</p> <p>CODIFIQUE 1 SI SOLO RECUPERÓ LOS KILOS PERDIDOS</p> <p>SI SE CODIFICÓ 1 EN E7, PASE A E8</p> <p>A. ¿Cuánto peso aumentó? KG_____/_____</p>	1	5	1	5
PROBLEMAS PARA DORMIR		NO	SI	NO	SI
E8	<p>Cuando (se sentía deprimido(a)/había perdido interés en las cosas/estaba sin energía), en los últimos 6 meses, [tuvo <u>problemas para dormir</u> casi todas las noches durante dos semanas o más, tales como dificultad para dormirse, despertarse durante la noche o demasiado temprano?</p> <p>SI SE CODIFICÓ 1, PASE A E9</p> <p>A. [¿Se despertó <u>por lo menos dos horas antes de lo deseado</u> todos los días por lo menos durante dos semanas?</p>	1	5	1	5
E9	<p>Durante un periodo en que (se sintió deprimido(a)/perdió el interés en las cosas/estaba sin energía) [<u>dormía demasiado</u> casi todos los días?</p>	1	5	1	5

		I(X) (Alguna vez en los últimos 6 meses)		II(Y) (Cuando mayoría de los SX)	
LENTITUD/INQUIETUD		NO	SI	NO	SI
E10	Durante uno de esos periodos, en los últimos 6 meses , <u>[hablaba o se movía más lento (despacio)]</u> de lo normal para usted, casi todos los días, durante al menos dos semanas? SI SE CODIFICO NO (1), PASE A E11 A. ¿Notó alguien que usted hablaba o se movía más lento (despacio)?	1	5	1	5
E11	Durante uno de esos periodos, <u>[tenía que estar en continuo movimiento]</u> , es decir, no podía sentarse quieto(a) y andaba de un lado para otro, o no podía mantener las manos quietas cuando estaba sentado(a)? SI SE CODIFICÓ 1, PASE A LA E12 A. ¿Se dio cuenta alguien de que usted se movía constantemente?	1	5	1	5
CULPABILIDAD O PERDIDA DE AUTOESTIMA		NO	SI	NO	SI
E12	Durante uno de esos periodos, en los últimos 6 meses , <u>[sentía que valía poco o nada]</u> casi todos los días? A. ¿Se sentía <u>culpable</u> ? SI SE CODIFICÓ 1, EN E12 Y E12A, PASE A E13 E 12 B ¿Hubo alguna razón en particular para sentirse (que valía poco o nada/culpable)? E12BXA SOLO PARA COL. I: ANOTE EJEMPLO: _____ E12BYB SOLO PARA COL. II: ANOTE EJEMPLO _____ E 12 C ¿SENTIA EL ENTREVISTADO QUE VALIA POCO O NADA/CULPABLE <u>SOLAMENTE</u> POR ESTAR DETERIORADO POR LA DEPRESIÓN?	1	5	1	5
		1	5	1	5
		1	5	1	5
		1	5	1	5

FALTA DE CONFIANZA EN SI MISMO(A)		I(X)		II(Y)	
		(Alguna vez en los últimos 6 meses)		(Cuando mayoría de los SX)	
		NO	SI	NO	SI
E13	Durante uno de esos períodos, en los últimos 6 meses , [¿sentía que <u>no era tan bueno(a) o era inferior a otras personas?</u>	1	5	1	5
E14	[¿Tenía <u>tan poca confianza en si mismo(a)</u> que no se atrevía a opinar sobre nada?	1	5	1	5
DIFICULTAD PARA PENSAR		NO	SI	NO	SI
E15	Durante uno de esos periodos, en los últimos 6 meses , [¿tuvo mucha más <u>dificultad para concentrarse</u> de lo acostumbrado? A. [¿Era <u>incapaz de leer</u> cosas que normalmente le interesaban, <u>o escuchar la radio o mirar televisión</u> o películas que normalmente le gustaban, porque no podía prestarles atención?	1	5	1	5
E16	[¿Le vinieron sus <u>pensamientos mucho más lento de lo usual</u> o le parecían confusos?	1	5	1	5
E17	[¿Era <u>incapaz de tomar decisiones</u> sobre cosas que normalmente no le cuesta trabajo decidir?	1	5	1	5

PENSAMIENTOS SOBRE LA MUERTE		I(X) (Alguna vez en los últimos 6 meses)		II(Y) (Cuando mayoría de los SX)	
		NO	SI	NO	SI
E18	Durante uno de esos periodos, en los últimos 6 meses , <u>¿Pensó mucho en la muerte?</u>	1	5	1	5
E19	<u>¿Se sintió tan decaído(a) que pensó mucho en suicidarse?</u> SI SE CODIFICÓ 1, PASE A E22 A. <u>¿Planeó cómo podría hacerlo?</u>	1	5	1	5
E20	<u>¿Intentó suicidarse?</u>	1	5	1	5
E21	ESTA PREGUNTA FALTA INTENCIONADAMENTE				
E22	Durante un periodo de dos semanas de (sentirse deprimido(a), haber perdido interés/ estar sin energía), [en la mayoría de los días, se sintió particularmente mal <u>al momento de levantarse</u> pero a medida que pasaba el día se sentía mejor?	1	5	1	5
E23	Durante uno de esos periodos, <u>¿su interés por el sexo fue mucho menos de lo acostumbrado?</u>	1	5	1	5
E24	<u>¿Ha perdido la capacidad de disfrutar las cosas buenas que le pudieran pasar</u> , como ganar algo o que lo feliciten o elogien?	1	5	1	5
E25	ESTA PREGUNTA FALTA INTENCIONADAMENTE			PASE A SECCIÓN <i>TODA LA VIDA</i>	

E26	<p>En los últimos 6 meses, ¿cuánto duró el periodo más largo que ha tenido de ese tipo?</p> <p>SI DURÓ LOS SEIS MESES, CODIFIQUE 26. Nº DE MESES X 4= SEMANAS</p> <p>A. Algún periodo de dos semanas o más, en los últimos 6 meses, interfirió seriamente con su capacidad para trabajar, cuidar de su familia o cuidar de su persona</p>	<p>____/____/____ SEMANAS</p> <p>NO.....1 SI.....5</p>
E27	<p>INI/REC: ¿Cuándo fue la (primera/última) vez, en los últimos 6 meses, que tuvo un periodo de dos semanas o más en el que (se sintió triste, vacío(a) o deprimido(a)/perdió el interés/estuvo sin energía) y también tuvo alguno de estos problemas como: (SX CODIFICADOS 5 DE E4-E20)? Si selecciona 6, por favor indique edad</p>	<p>INI: 1 2 3 4 5 6 REC:1 2 3 4 5 6</p>
E28	ESTA PREGUNTA FALTA INTENCIONADAMENTE	

E29	<p>En los últimos 6 meses, ¿cuántos periodos distintos ha tenido de dos semanas o más en que (se sintió deprimido(a)/perdió interés en las cosas/estuvo sin energía) y tuvo algunos problemas de los que hemos hablado?</p> <p>SI SE CODIFICÓ 01, PASE A E30</p> <p>A. Entre (cualquiera de) esos periodos en que (se sintió deprimido(a)/perdió interés en las cosas/estuvo sin energías), ¿se sintió bien durante algunos meses?</p> <p>B. Entre sus periodos de depresión, ¿era capaz de trabajar y disfrutar de la compañía de otras personas, tal como lo hacía antes de que comenzaran?</p> <p>C. Ese periodo, en los últimos 6 meses, en que se sentía bien y disfrutaba de la compañía de otras personas ¿duró por lo menos dos meses?</p> <p>D. En los últimos 6 meses, ¿cuántos periodos distintos (de estar deprimido(a)/sin interés en las cosas/sin energía) ha tenido, contando sólo aquellos periodos entre los cuales se sintió bien por dos meses o más?</p>	<p>____/____ EPISODIOS</p> <p>NO (PASE A E30).....1 BIEN ENTRE MEDIO.....5</p> <p>NO (PASE A E30).....1 SI.....5</p> <p>NO (PASE A E30).....1 SI.....5</p> <p>____/____ EPISODIOS CON INTERVALOS DE 2 MESES</p>
E30	<p>¿Ocurrió (este periodo/alguno de estos periodos) de (depresión/pérdida de interés), en los últimos 6 meses, poco después de morir alguna persona allegada a usted?</p>	<p>NO (PREGUNTE B).....1 SI.....5</p>

	<p>A. En los últimos 6 meses, ¿ha tenido algún periodo de (sentirse deprimido(a)/haber perdido interés) junto con estos otros problemas (LEA 3 SX CODIFICADOS 5 DE E3 A E20) en otro momento que no fuesen después de la muerte de una persona allegada a usted?</p> <p>SI ES HOMBRE, O MUJER SIN HIJOS, PASE A E31.</p> <p>B. ¿Comenzó (este periodo/alguno de estos periodos) antes que pasara un mes del nacimiento de su hijo o hija?</p>	<p>NO, SOLO DESPUES DE MUERTE (PASE A E31).....1</p> <p>SI, OTRAS VECES.....5</p> <p>NO.....1</p> <p>SI.....5</p>
E31	<p>¿HA TENIDO EL ENTREVISTADO DOS O MAS PERIODOS SEPARADOS DE DEPRESION (E29D CODIFICADO 2 O MÁS?</p>	<p>NO1</p> <p>(PASE A SECCIÓN TODA LA VIDA)</p> <p>SI.....5</p>
E32	<p>Ahora quisiera preguntarle sobre el periodo, en los últimos 6 meses, en que (se sentía deprimido(a)/perdió el interés/estuvo sin energías) durante al menos dos semanas y tuvo el mayor número de estos problemas de los que hemos mencionado, ¿en qué mes fue? (SI NO PUEDE ELEGIR: entonces escoja uno de los peores periodos de dos semanas)</p>	<p>MES.....</p>
E33	<p>Le voy a preguntar cuál de estos problemas tenía, durante estas dos semanas (MES), cuando tenía la mayor cantidad de estos problemas.</p> <p>En ese periodo, ¿se sentía triste y deprimido(a)?</p> <p>A. ¿Perdió interés en casi todo?</p> <p>REGRESE A E3, COL. II. LEA CADA PREGUNTA CODIFICADA 5 EN LA COL. I Y COMIENZE DESDE EL [. CODIFIQUE EN LA COL. II</p>	<p>NO.....1</p> <p>SI.....5</p> <p>NO.....1</p> <p>SI.....5</p>

ENTREVISTA CIDI

SECCIÓN DE DEPRESIÓN, *VERSIÓN TODA LA VIDA*

(DOS PRIMERAS PREGUNTAS)

		I (alguna vez en su vida)	
		NO	SI
F1	Ahora quiero preguntarle sobre <u>periodos en que se ha sentido triste, vacío(a) o deprimido(a)</u> . A lo largo de su vida, excepto en los últimos seis meses ¿alguna vez ha tenido usted dos semanas o más en que casi todos los días se sintió triste, vacío(a) o deprimido(a) la mayor parte del día?	1	5
F2	A lo largo de su vida, excepto en los últimos seis meses ¿alguna vez ha tenido dos semanas o más en que <u>perdió el interés en la mayoría de las cosas</u> como el trabajo, los pasatiempos y otras cosas que normalmente disfrutaba?	1	5
<p>SI F1 Y F2 SE CODIFICARON 1, PASE A LOS CUESTIONARIOS AUTO-ADMINISTRADOS</p> <p>SI F1 Ó F2 SE CODIFICARON 5, PASE A F3</p>			
F3	¿A qué edad más o menos le ocurrió?		

Tarjeta de síntomas de la sección de depresión del CIDI

E1	Periodos en que se ha sentido triste, vacío/a o deprimido/a
E2	Pérdida de interés en la mayoría de las cosas
<hr/>	
E3	Se sintió sin energías o cansado/a
<hr/>	
E4	Tenía menos apetito de lo usual
E5	Perdió peso
E6	Tenía más apetito de lo usual
E7	Subió peso
<hr/>	
E8	Tuvo problemas para dormir
E8A	Se despertó al menos dos horas antes de lo deseado
E9	Dormía demasiado
<hr/>	
E10	Hablaba o se movía más lento
E11	Tenía que estar en continuo movimiento
<hr/>	
E12	Sentía que valía poco o nada
E12A	Se sentía culpable
<hr/>	
E13	Sentía que no era tan bueno/a o era inferior a otras personas
E14	Tenía poca confianza en si mismo/a
<hr/>	
E15	Tuvo mucha más dificultad para concentrarse
E15A	Era incapaz de leer o escuchar radio o mirar televisión
E16	Le vinieron sus pensamientos mucho más lento de lo usual
E17	Era incapaz de tomar decisiones
<hr/>	
E18	Pensó mucho en la muerte
E19	Se sintió tan decaído/a que pensó mucho en suicidarse
E20	Intentó suicidarse
<hr/>	
E22	Se sintió mal al momento de levantarse
E23	Su interés por el sexo fue mucho menos de lo acostumbrado
E24	Ha perdido la capacidad de disfrutar las cosas buenas que le pudieran pasar

1 tiempo debería codificarse del siguiente modo:

- | | |
|-----------------------------|--|
| 1= en las últimas 2 semanas | 4 = 6 meses y menos de un año |
| 2= 2 semanas y < 1mes | 5= en los últimos 12 meses |
| 3= 1 mes y < 6 meses | 6= hace más de un año. Entonces pregunte: ¿cuántos años tenía usted? |

Instrumentos Utilizados en el Cuestionario PREDICT

La primera parte trata sobre sus datos personales. Por favor, marque la casilla que corresponda

1. ¿Cuál es su sexo?	Mujer <input type="checkbox"/> 1
	Hombre <input type="checkbox"/> 2
3. ¿Cuál es su estado civil actual?	Casado/a <input type="checkbox"/> 1
MARQUE SOLO UNA CASILLA	
	Separado/a <input type="checkbox"/> 3
	Viudo/a <input type="checkbox"/> 4
	Divorciado/a <input type="checkbox"/> 5
	Soltero/a <input type="checkbox"/> 6
4. Actualmente ¿está usted...?	Contratado o trabaja como autónomo/a <input type="checkbox"/> 1
MARQUE SOLO UNA CASILLA	
	En paro y buscando empleo <input type="checkbox"/> 2
	Jubilado/a <input type="checkbox"/> 3
	Incapacitado/a para trabajar por una enfermedad o discapacidad de larga duración <input type="checkbox"/> 4
	Cuidando de la familia o el hogar <input type="checkbox"/> 5
	Estudiando o en formación a jornada completa <input type="checkbox"/> 6
	Otros, especifique..... <input type="checkbox"/> 7

SI CONTESTO 1 A LA PREGUNTA 4, PASE A LA PREGUNTA 6 Y PARA EL RESTO DE LAS OPCIONES PASE A LA PREGUNTA 5

5. Si no tiene un trabajo remunerado ni trabaja por cuenta propia ¿Cuándo tuvo por última vez un empleo remunerado? MARQUE SOLO UNA CASILLA En los últimos 12 meses <input type="checkbox"/> 1 Hace entre 1 y 5 años <input type="checkbox"/> 2 Hace entre 6 y 10 años <input type="checkbox"/> 3 Hace 11 años o más <input type="checkbox"/> 4 Nunca ha tenido empleo remunerado <input type="checkbox"/> 5	6. ¿Cuál es su empleo actual? Por favor, indique profesión, categoría y especialidad en su ramo 6 OCCUP
SI CONTESTÓ 5 A LA PREGUNTA 5, PASE A LA PREGUNTA 7	
5A. ¿Cuál fue su último empleo?. Por favor, indique profesión, categoría y especialidad en su ramo 5A OCCUP	

7. ¿La vivienda en la que usted vive actualmente está en régimen de alquiler o de propiedad? MARQUE SÓLO UNA CASILLA	En propiedad con hipoteca <input type="checkbox"/> 1
	En propiedad, sin pagos pendientes <input type="checkbox"/> 2
	Alquilada <input type="checkbox"/> 3
	Residencia <input type="checkbox"/> 4
	Alojamiento para estudiantes <input type="checkbox"/> 5
	Otro: especifique..... <input type="checkbox"/> 6

8. ¿ Con quién comparte la vivienda en este momento?
MARQUE TANTAS CASILLAS COMO CORRESPONDA

Si los hijos no son suyos, sino de su pareja:

Vive solo/a	<input type="checkbox"/>	A
Pareja o cónyuge	<input type="checkbox"/>	B
Uno o más de sus hijos menores de 18 años	<input type="checkbox"/>	C
Uno o más de sus hijos mayores de 18 años	<input type="checkbox"/>	E
Uno o más hijos de su pareja menores de 18 años	<input type="checkbox"/>	D
Uno o más hijos de su pareja mayores de 18 años	<input type="checkbox"/>	F
Sus padres (uno o ambos)	<input type="checkbox"/>	G
Los padres de su pareja (uno o ambos)	<input type="checkbox"/>	H
Su/s hermano/a/s	<input type="checkbox"/>	I
Su/s abuelo/a/s	<input type="checkbox"/>	J
Otros familiares (tíos, primos, nietos...)	<input type="checkbox"/>	K
Otros adultos (amigos, compañeros de piso, inquilinos, empleada de hogar)	<input type="checkbox"/>	L
Otros: especifique (Ej: perro,...)	<input type="checkbox"/>	M

.....

11. Por favor, lea la lista de nivel académico y SEÑALE EL NIVEL MÁS ALTO ALCANZADO.

POR FAVOR SEÑALE SÓLO UNO

Analfabeto	<input type="checkbox"/>	11
Sabe leer y escribir pero no tiene estudios	<input type="checkbox"/>	12
Primaria (8ºEGB/ESO/FP1)	<input type="checkbox"/>	6
Secundaria (Bachiller/COU/FP2)	<input type="checkbox"/>	5
Diplomado (Enfermería, Terapia ocupacional, Magisterio, etc)	<input type="checkbox"/>	4
Licenciado	<input type="checkbox"/>	3
Doctorado	<input type="checkbox"/>	1
Otros: especifique.....	<input type="checkbox"/>	10

II. ACONTECIMIENTOS VITALES IMPORTANTES

¿ Ha tenido alguna de las siguientes experiencias o problemas durante los últimos 6 meses?

1. Ha sufrido usted mismo una enfermedad, lesión o agresión grave	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
2. Algún familiar cercano ha sufrido una enfermedad, lesión o agresión grave	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
3. Ha muerto uno de sus padres, hijos o su pareja/cónyuge.	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
4. Ha muerto un amigo cercano a la familia o algún otro familiar (tíos, primos, abuelos).	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
5. Se ha separado a causa de problemas en su matrimonio.	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
6. Ha roto una relación estable.	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
7. Ha tenido un problema grave con algún amigo cercano, vecino o familiar.	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
8. Se ha quedado sin empleo o ha buscado empleo durante más de un mes sin éxito.	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
9. Le han despedido de su trabajo.	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
10. Ha tenido una crisis económica grave.	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
11. Ha tenido problemas con la policía o ha comparecido ante un tribunal.	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
12. Le han robado o ha perdido algún objeto de valor.	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0

VII. FAMILIA Y AMIGOS

Esta parte trata sobre lo que usted piensa de su familia y amigos. En la familia se incluye tanto a las personas que viven con usted como a las que no. A continuación aparecen una serie de comentarios acerca de la familia y amigos. Señale hasta qué punto está de acuerdo con cada uno de ellos.

Responda a TODAS las preguntas marcando la casilla que más corresponda a su opinión.

A. Tengo familiares o amigos que hacen cosas para hacerme feliz	Falso <input type="checkbox"/>	1
	A veces <input type="checkbox"/>	2
	Verdadero <input type="checkbox"/>	3

B. Tengo familiares o amigos que hacen que me sienta querido/a	Falso <input type="checkbox"/>	1
	A veces <input type="checkbox"/>	2
	Verdadero <input type="checkbox"/>	3

C. Tengo familiares o amigos con los que puedo contar pase lo que pase	Falso <input type="checkbox"/>	1
	A veces <input type="checkbox"/>	2
	Verdadero <input type="checkbox"/>	3

D. Tengo familiares o amigos que cuidarían de mí si lo necesitara	Falso <input type="checkbox"/>	1
	A veces <input type="checkbox"/>	2
	Verdadero <input type="checkbox"/>	3

E. Tengo familiares o amigos que me aceptan tal y como soy	Falso <input type="checkbox"/>	1
	A veces <input type="checkbox"/>	2
	Verdadero <input type="checkbox"/>	3

F. Tengo familiares o amigos que me hacen sentir una parte importante de sus vidas	Falso <input type="checkbox"/>	1
	A veces <input type="checkbox"/>	2
	Verdadero <input type="checkbox"/>	3

G. Tengo familiares o amigos que me dan ánimos y apoyo	Falso <input type="checkbox"/>	1
	A veces <input type="checkbox"/>	2
	Verdadero <input type="checkbox"/>	3

VIII. CUESTIONARIO SOBRE EL ESTADO DE LA SALUD.

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste a cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:	Excelente <input type="checkbox"/>	1
	Muy buena <input type="checkbox"/>	2
	Buena <input type="checkbox"/>	3
	Regular <input type="checkbox"/>	4
	Mala <input type="checkbox"/>	5

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual. ¿le limita para hacer esas actividades o cosas?. Si es así, ¿cuánto?

2. Esfuerzos moderados como mover una mesa, barrer o fregar la casa, caminar más de una hora	Sí, me limita mucho <input type="checkbox"/>	1
	Sí, me limita un poco <input type="checkbox"/>	2
	No, no me limita nada <input type="checkbox"/>	3

3. Subir varios pisos por una escalera	Sí, me limita mucho <input type="checkbox"/>	1
	Sí, me limita un poco <input type="checkbox"/>	2
	No, no me limita nada <input type="checkbox"/>	3

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

4. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0

5. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o sus actividades cotidianas?	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer por algún problema emocional?	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0

7. ¿No hizo su trabajo o actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre por algún problema emocional?	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0

8. Durante <u>las 4 últimas semanas</u> , <u>¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual</u> (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?	Nada <input type="checkbox"/>	1
	Un poco <input type="checkbox"/>	2
	Regular <input type="checkbox"/>	3
	Bastante <input type="checkbox"/>	4
	Mucho <input type="checkbox"/>	5

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

9. se sintió calmado y tranquilo?	Siempre	<input type="checkbox"/>	1
	Casi siempre	<input type="checkbox"/>	2
	Muchas veces	<input type="checkbox"/>	3
	Algunas veces	<input type="checkbox"/>	4
	Sólo alguna vez	<input type="checkbox"/>	5
	Nunca	<input type="checkbox"/>	6

10. tuvo mucha energía?	Siempre	<input type="checkbox"/>	1
	Casi siempre	<input type="checkbox"/>	2
	Muchas veces	<input type="checkbox"/>	3
	Algunas veces	<input type="checkbox"/>	4
	Sólo alguna vez	<input type="checkbox"/>	5
	Nunca	<input type="checkbox"/>	6

11. se sintió desanimado y triste?	Siempre	<input type="checkbox"/>	1
	Casi siempre	<input type="checkbox"/>	2
	Muchas veces	<input type="checkbox"/>	3
	Algunas veces	<input type="checkbox"/>	4
	Sólo alguna vez	<input type="checkbox"/>	5
	Nunca	<input type="checkbox"/>	6

12. Durante las <u>4 últimas semanas</u> , ¿con qué frecuencia su salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?	Siempre	<input type="checkbox"/>	1
	Casi siempre	<input type="checkbox"/>	2
	Algunas veces	<input type="checkbox"/>	3
	Sólo alguna vez	<input type="checkbox"/>	4
	Nunca	<input type="checkbox"/>	5

13. En general, ¿cómo valoraría su calidad de vida?	Muy buena	<input type="checkbox"/>	1
	Buena	<input type="checkbox"/>	2
	Ni buena, ni mala	<input type="checkbox"/>	3
	Mala	<input type="checkbox"/>	4
	Muy mala	<input type="checkbox"/>	5

XI. CUESTIONARIO DE SALUD: (SECCION ANSIEDAD)

Este cuestionario facilitará la comprensión de determinados problemas que puede que usted tenga. Por favor, asegúrese de marcar una opción para cada una de las preguntas.

1. Preguntas sobre ansiedad	NO	SI
a. En los <u>últimos 6 meses</u> ¿ha tenido usted una crisis de ansiedad sintiendo miedo o pánico de repente?	0	1
Si usted señala "NO", vaya a la pregunta #3.		
b. ¿Le había pasado esto alguna vez antes?	0	1
c. ¿Surge la crisis a veces de repente y sin razón? Si no está claro: ¿en situaciones donde no esperaba sentirse nervioso o incómodo?	0	1
d. ¿Le ha preocupado mucho la posibilidad de tener otra crisis o de que le pasara algo? Señale como SI, si le ocurrió alguna vez	0	1
2. Piense en la última crisis realmente mala	NO	SI
a. ¿Le faltaba la respiración?	0	1
b. ¿Le latía el corazón más aprisa, más fuerte o a saltos?	0	1
c. ¿Sentía dolor en el pecho o presión?	0	1
d. ¿Sudaba?	0	1
e. ¿Sentía como si se estuviese ahogando?	0	1
f. ¿Sentía sofocos o escalofríos?	0	1
g. ¿Tenía náuseas o el estómago revuelto o la sensación de que le iba a dar diarrea?	0	1
h. ¿Se sentía mareado, inestable o desfallecido?	0	1
i. ¿Sentía hormigueo o adormecimiento en alguna parte del cuerpo?	0	1
j. ¿Temblaba o se estremecía?	0	1
k. ¿Tenía miedo de estarse muriendo?	0	1

3. Durante los <u>últimos 6 meses</u> ¿con qué frecuencia ha sufrido alguno de estos problemas?	Nunca	Algunos días	Más de la mitad de los días
a. Sentirse nervioso, ansioso o a punto de explotar por cualquier cosa.	1	2	3
Si ha señalado “nunca”, pase a la pregunta #4B.			
b. Estar tan inquieto que le resulta difícil mantenerse sentado	1	2	3
c. Cansarse muy fácilmente	1	2	3
d. Tensión muscular, dolores o dolorimiento	1	2	3
e. Dificultades para dormirse o mantenerse dormido	1	2	3
f. Dificultades para concentrarse en cosas como leer un libro o ver la televisión	1	2	3
g. Irritarse o enfadarse fácilmente	1	2	3

4. Si usted señaló alguno de los problemas de las preguntas anteriores, ¿estos problemas le han supuesto dificultades para hacer su trabajo, sus tareas domésticas, o para relacionarse con los demás?	Sin ninguna dificultad	1
	Alguna dificultad	2
	Mucha dificultad	3
	Dificultad extrema	4

	Nunca	Algunos días	Más de la mitad de los días
4B. En los <u>últimos 6 meses</u> , ¿se ha preocupado mucho por distintas cosas?	1	2	3
Cuando se preocupa de esta forma ¿siente que no puede evitarlo?	1	2	3

5. ¿Está tomando alguna medicación para la ansiedad, la depresión o el estrés?	SI	<input type="checkbox"/>	1
	NO	<input type="checkbox"/>	0

6. SOLAMENTE PARA MUJERES: preguntas sobre la menstruación, embarazo y parto.

a. ¿Cuál sería la mejor forma de describir sus periodos menstruales en los últimos 6 meses?	Periodos sin cambios	<input type="checkbox"/>	1
	Sin periodo por estar embarazada o haber parido recientemente	<input type="checkbox"/>	2
	Los periodos se han convertido en irregulares, ha cambiado la frecuencia, la duración o la cantidad	<input type="checkbox"/>	3
	Sin periodo al menos durante un año	<input type="checkbox"/>	4
	Con periodo por tomar hormonas (píldora anticonceptiva)	<input type="checkbox"/>	5

b. En la semana anterior a que comience el periodo, ¿tiene usted problemas graves con su estado de ánimo como depresión, ansiedad, irritabilidad, ira o cambios constantes de humor?	SI	<input type="checkbox"/>	1
	NO o No aplicable	<input type="checkbox"/>	0

SI HA CONTESTADO NO O NO APLICABLE EN LA PREGUNTA B, PASE A LA PREGUNTA D

c. Si SI: ¿estos problemas desaparecen al finalizar el periodo?	SI	<input type="checkbox"/>	1
	NO o No aplicable	<input type="checkbox"/>	0

d. ¿Ha tenido usted un hijo en los últimos 6 meses?	SI	<input type="checkbox"/>	1
	NO o No aplicable	<input type="checkbox"/>	0

e. ¿Ha tenido usted un aborto en los últimos 6 meses?	SI	<input type="checkbox"/>	1
	NO o No aplicable	<input type="checkbox"/>	0

f. ¿Ha tenido usted dificultades para quedarse embarazada?	SI	<input type="checkbox"/>	1
	NO o No aplicable	<input type="checkbox"/>	0

XII. HISTORIAL FAMILIAR DE PROBLEMAS PSICOLÓGICOS

Las preguntas de esta sección trata sobre los miembros más cercanos de su familia.
Si usted no conoce a su familia biológica, señale esta casilla y pase a la siguiente sección.

NO 0

1. ¿Cuántos hermanos (varones) tiene? (aunque alguno haya fallecido)	
--	--

2. ¿Cuántas hermanas tiene? (aunque alguna haya fallecido)	
--	--

3. ¿Ha tenido algún miembro de su familia algún problema psicológico o emocional grave? (Este apartado hace referencia a enfermedades tales como depresión, ansiedad severa, crisis nerviosa y esquizofrenia)

a. Padre	SI <input type="checkbox"/> 1
	NO <input type="checkbox"/> 0

b. Madre	SI <input type="checkbox"/> 1
	NO <input type="checkbox"/> 0

c.1 Hermanos (varones)	SI <input type="checkbox"/> 1
	NO <input type="checkbox"/> 0

c2 ¿Cuántos de sus hermanos (varones) han tenido estos problemas?

d1. Hermanas	SI <input type="checkbox"/> 1
	NO <input type="checkbox"/> 0

d2. ¿Cuántas de sus hermanas han tenido estos problemas?
--

4. ¿Algún miembro de su familia se ha suicidado?
--

a. Padre	SI <input type="checkbox"/> 1
	NO <input type="checkbox"/> 0

b. Madre	SI <input type="checkbox"/> 1
	NO <input type="checkbox"/> 0

c1. Hermanos (varones)	SI <input type="checkbox"/> 1
	NO <input type="checkbox"/> 0

c2. ¿Cuántos?

d1. Hermanas	SI <input type="checkbox"/> 1
	NO <input type="checkbox"/> 0

d2. ¿Cuántas?

XIII. DISCRIMINACIÓN

Ahora se le plantearán preguntas sobre las situaciones en las que se puede haber sentido discriminado durante los últimos 6 meses.

1. En los últimos 6 meses, ¿ se ha sentido discriminado alguna vez a causa de su:		
a. color de piel o su raza?	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
b. sexo?	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
c. edad?	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
d. aspecto?	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
e. minusvalía?	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
f. orientación sexual?	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
g. otros?	SI <input type="checkbox"/>	1
	NO <input type="checkbox"/>	0
Especificar.....		

XIV. EXPERIENCIAS DURANTE LA INFANCIA

Cuando yo era pequeño/a...

1. Creo que sufrí maltrato físico	Nunca <input type="checkbox"/>	1
	En contadas ocasiones <input type="checkbox"/>	2
	A veces <input type="checkbox"/>	3
	A menudo <input type="checkbox"/>	4
	Con frecuencia <input type="checkbox"/>	5

2. Creo que sufrí maltrato psicológico	Nunca <input type="checkbox"/>	1
	En contadas ocasiones <input type="checkbox"/>	2
	A veces <input type="checkbox"/>	3
	A menudo <input type="checkbox"/>	4
	Con frecuencia <input type="checkbox"/>	5

3. Creo que abusaron de mí sexualmente	Nunca <input type="checkbox"/>	1
	En contadas ocasiones <input type="checkbox"/>	2
	A veces <input type="checkbox"/>	3
	A menudo <input type="checkbox"/>	4
	Con frecuencia <input type="checkbox"/>	5