

Alteraciones en la memoria de pacientes con crisis de angustia, y efecto del tratamiento farmacológico con alprazolam e imipramina

Humberto Nicolini*
Gerardo Villarreal*
Héctor A. Ortega-Soto*
Juan Ramón de la Fuente*

Palabras clave: memoria, crisis de angustia, alprazolam, imipramina

Summary

Patients with panic attacks may present memory impairment. To evaluate such possibility 38 panic patients and 20 healthy volunteers were compared as to their performance on the Wechsler Memory Scale. Patients were then treated on a double-blind basis with alprazolam, imipramine or placebo.

Patient's memory quotients were significantly lower than those of healthy controls ($p < 0.001$). No significant correlations were found between symptom's severity as estimated by both Hamilton Anxiety and Hamilton Depression Rating Scales and the Wechsler Memory Scale before and after treatment. However, patients who improved their memory performance after 3 weeks of treatment showed higher reduction in panic attacks as compared with those on whom memory performance decreased ($p < 0.05$).

Our findings suggest that panic patients do have short-term memory deficit and that this tends to improve as panic attacks decrease regardless which drug is used.

Resumen

Para evaluar si los pacientes con crisis de angustia (ataques de pánico) cursan con alteraciones de los procesos mnésicos, se usó la Escala de Memoria de Wechsler en 38 pacientes antes y después de tratamiento farmacológico y se comparó su desempeño con el de un grupo de 20 voluntarios sanos. Los pacientes recibieron en forma doble ciega tratamiento con alprazolam, imipramina o placebo.

Antes del tratamiento los coeficientes de memoria del grupo de pacientes fueron significativamente inferiores a los del grupo control ($p < 0.001$). Las correlaciones entre la severidad de los síntomas del padecimiento y el puntaje total en los pacientes antes y después del tratamiento no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, se observó que los pacientes que mejoraron su calificación en la escala después de 3 semanas de tratamiento lograron una mayor reducción en el número de crisis de angustia por semana en comparación con los que bajaron su calificación ($p < 0.05$).

Estos hallazgos indican que los pacientes con crisis de angustia cursan con alteraciones mnésicas, cuya mejoría se asocia con una disminución en el número de crisis que presentan, independientemente del fármaco que hayan recibido.

* División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, Col San Lorenzo-Huipulco, 14370 México, D.F.

Introducción

Con frecuencia los pacientes que cursan con cuadros de ansiedad se quejan de alteraciones en la memoria. Habitualmente estos síntomas se refieren a la llamada memoria a corto plazo. Aunque no hay informes publicados en relación a estas manifestaciones clínicas en los pacientes con crisis de angustia (ataques de pánico), la disfunción hipocámpica que presentan (14) sugiere que sus procesos de aprendizaje y memoria deben estar alterados.

Por otro lado, se sabe que tanto los tranquilizantes como los antidepresivos tricíclicos son capaces de afectar el funcionamiento de la memoria a corto plazo (4, 5, 9-11, 13). Las benzodiacepinas, fármacos ampliamente prescritos para el tratamiento del insomnio, la ansiedad, la epilepsia y los estados de supresión al alcohol, tienen un conocido efecto sobre las funciones mnésicas (8, 10, 13). Una triazolobenzodiacepina relativamente nueva, el alprazolam, ha mostrado su eficacia en el tratamiento de las crisis de angustia y de otros trastornos de ansiedad asociados a síntomas depresivos (1, 3, 15). Sus características cinéticas (7) obligan a ser cuidadosos en su uso, pues su supresión brusca puede precipitar crisis convulsivas (2). Recientemente (12) se informó que en voluntarios sanos, el efecto del alprazolam sobre la memoria a corto plazo no difiere de aquel que sobre la misma población tiene el lorazepam. Sin embargo, se desconocen sus efectos sobre la memoria en pacientes con crisis de angustia.

A su vez, la imipramina también ha mostrado su eficacia en el tratamiento de las crisis de angustia (16). Un análisis de los 18 artículos publicados en relación a sus efectos amnésicos (21) muestra que en 6 de ellos se informó que produjo una mejoría, en 7 una disminución, en 4 ningún efecto y en el restante, uno o ambos efectos. En general, aquellos estudios que reportan un detrimento se realizaron en sujetos sanos, en tanto que los que reportan mejoría se hicieron con enfermos, principalmente deprimidos.

El presente estudio tuvo como objetivos: determinar si los pacientes con diagnóstico de crisis de angustia

curzan con alteraciones mnésicas, y si éstas se relacionan con el cuadro clínico y/o con los efectos del tratamiento con alprazolam, imipramina o placebo.

Material y Métodos

Se estudiaron 38 pacientes (18 hombres y 20 mujeres) con una edad ($\bar{X} \pm DE$) de 35 ± 10 años, con el diagnóstico de crisis de angustia (ataques de pánico) según los criterios del DSM-III, mediante una entrevista estructurada (17). Se excluyeron pacientes con otros trastornos psiquiátricos, con uso de alcohol o drogas, con problemas médicos no psiquiátricos, a aquellos con alguna contraindicación para tomar psicofármacos y las que presentaban riesgo de embarazo. Todos firmaron una carta de consentimiento informado aprobada por el Comité de Ética del Instituto Mexicano de Psiquiatría.

El grupo control se formó con 20 voluntarios sanos (15 mujeres, 5 hombres) con una edad de 24 ± 4 años, en los cuales se descartó la presencia de síntomas psiquiátricos o físicos, así como la exposición a psicofármacos o alcohol durante los últimos 6 meses.

Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los tres grupos de tratamiento. El grupo que recibió alprazolam estuvo formado por 14 sujetos, el de imipramina por 15 y el de placebo por 9. No hubo diferencias significativas (ANOVA) con respecto a la edad entre los grupos ($F = 1$; gl 2, 35) ni en la distribución por sexo. El tratamiento se administró en cápsulas idénticas siguiendo un diseño doble ciego. Cada cápsula de alprazolam contenía 1 mg y 25 mg las de imipramina. La dosis se reguló semanalmente de acuerdo a la respuesta clínica. Al final de la tercera semana de tratamiento los pacientes tomaban en promedio 6 cápsulas/día. Todos fueron evaluados con las escalas de Hamilton para depresión (EHD) y ansiedad (EHA) por un investigador independiente (una vez por semana). Además, cada paciente realizó un conteo diario del número de crisis y entregó este registro al médico en cada evaluación. De esta manera se estimó el número de crisis por semana (C/S) para cada paciente.

Para evaluar la función mnésica se aplicaron las versiones I y II de la escala para memoria de Wechsler (22). En todos los pacientes se aplicó la versión I de la escala el día previo al inicio del tratamiento y la versión II al final de la tercera semana. Las aplicaciones se realizaron siempre entre las 10:00 y las 12:00 horas, por lo menos 3 horas después de haber tomado el medicamento.

En 10 de los voluntarios sanos se aplicó primero la versión I y tres semanas después la versión II; y en los otros 10 se invirtió el orden de las versiones manteniendo el mismo intervalo.

Para el análisis de los datos se utilizaron como pruebas de contraste: el análisis de varianza (ANOVA), la "t" de Student y la U de Mann Whitney; y, como prueba de asociación el coeficiente de Pearson. Cuando correspondió, se hizo una transformación logarítmica de los datos crudos. El nivel de significancia estadística se fijó en < 0.05 .

Resultados

La equivalencia de las versiones I y II de la escala se verificó en los voluntarios, comparando el desempeño en ambas según el orden de aplicación. Como se observa en el Cuadro 1, los puntajes totales fueron similares.

CUADRO 1
Resultados de las versiones I (WI) y II (WII) de la escala de memoria de Wechsler en voluntarios sanos

	N	Puntaje total ($\bar{x} \pm DE$)		p*
Secuencia				
WI - WII	10	69.6 $\pm$ 5	69.3 $\pm$ 5	N.S.
WII - WI	10	66.0 $\pm$ 8	69.1 $\pm$ 6	N.S.

* ANOVA Efecto de la secuencia: $F < 1$;
efecto del tiempo: $F < 1$; interacción: $F < 1$.
N.S. No son significativamente diferentes.

En condiciones basales (pretratamiento), los pacientes mostraron un rendimiento inferior al de los controles, como lo reflejan las diferencias observadas ($\bar{x} \pm DE$) en los coeficientes de memoria entre ambos grupos (97.8 ± 16 vs 107.8 ± 10 respectivamente, $t = 3.91$, gl 57, $p < 0.001$).

No se observó ninguna correlación entre las variables clínicas (EHA, EHD y C/S) y el desempeño en la escala de memoria de los pacientes antes de iniciar el tratamiento (r de Pearson = 0.13, 0.03, y 0.18, respectivamente).

En el cuadro 2 se muestran los puntajes totales obtenidos en cada grupo de pacientes, antes y después de tres semanas de exposición a la maniobra terapéutica. El ANOVA de un factor (grupo asignado) para medidas repetidas indicó que no existieron diferencias significativas entre los grupos, ni entre las condiciones pre y postratamiento.

CUADRO 2
Resultados de la escala de memoria de Wechsler en pacientes con crisis de angustia

Grupo	N	Puntaje total ($\bar{x} \pm DE$)		p*
		Pretratamiento	Postratamiento	
Placebo	9	57.1 $\pm$ 11.6	54.8 $\pm$ 11.1	N.S.
Alprazolam	14	55.4 $\pm$ 11.8	51.5 $\pm$ 8.1	N.S.
Imipramina	15	61.9 $\pm$ 9.0	59.4 $\pm$ 9.8	N.S.

* ANOVA de un factor para medidas repetidas. Diferencias entre grupos $F(2, 35) = 1.58$. Diferencias pre-postratamiento $F(1, 35) = 3.72$.
N.S. No son significativamente diferentes.

Con el fin de analizar el efecto de la mejoría clínica sobre los cambios en la memoria, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson entre las dife-

CUADRO 3
Correlaciones* entre variables clínicas y cambios
en el puntaje total de la escala de Wechsler
en pacientes con crisis de angustia

	C/S	EHA	EHD
Placebo	-0.400	-0.112	-0.096
Alprazolam	-0.315	-0.385	-0.302
Imipramina	-0.001	-0.316	-0.409

* Coeficiente de Pearson: Δ variable clínica vs. Δ Wechsler
C/S = Crisis por semana
EHA = Escala de Hamilton para ansiedad
EHD = Escala de Hamilton para depresión

rencias pre y postratamiento de los puntajes totales en la Escala de Wechsler (Δ Wechsler) y las diferencias pre y postratamiento de las variables clínicas: número de crisis por semana (Δ C/S), puntajes totales de la Escala de Hamilton para Ansiedad (Δ EHA) y puntajes totales de la Escala de Hamilton para Depresión (Δ EHD). Como puede observarse en el cuadro 3 ninguna alcanzó un valor de significancia estadística. Sin embargo, cuando se graficaron los valores de Δ Wechsler (figura 1), se observó que algunos pacientes que recibieron medicamento experimentaron mejoría o deterioro en el desempeño de su ejecución, con valores que rebasaron a los observados en los pacientes del grupo placebo. Así, se formaron dos grupos de pacientes cuyos Δ Wechsler fueran mayores o menores del intervalo delimitado por el $\bar{x} \pm 2$ DE del grupo placebo. Esto permitió comparar la evolución clínica de aquellos pacientes que experimentaron una mejoría

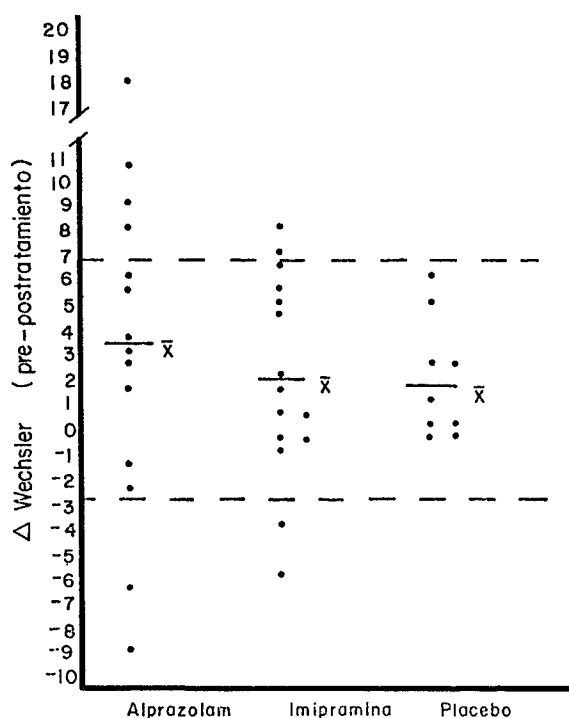


FIGURA 1. Cambios observados en la Escala de Wechsler después de 3 semanas de tratamiento. El espacio entre las líneas punteadas corresponde a ± 2 DE del $\bar{x}$ del grupo placebo

sustancial en la memoria con la de los que sufrieron un deterioro. Los pacientes que mejoraron sus puntajes totales en la escala de Wechsler ($n = 4$) tuvieron una reducción mayor en el número de C/S (50%) en comparación con los que disminuyeron sus puntajes ($n = 6$) cuya reducción fue tan sólo de 4% ($U = 5$, $p < 0.05$), independientemente del medicamento que tomaron.

Discusión

Los resultados de este estudio indican que los pacientes con crisis de angustia cursan con alteraciones mnésicas. La diferencia de edades entre el grupo experimental y el de voluntarios sanos no limita la interpretación de nuestros datos, pues la comparación entre ambos grupos se hizo utilizando los coeficientes de memoria los cuales se corrigen tomando en cuenta, precisamente, la edad de los sujetos. No obstante, el diseño ideal requeriría de un grupo de voluntarios sanos de la misma edad que los pacientes. También conviene señalar que la escala que se utilizó evalúa fundamentalmente el funcionamiento de la memoria a corto plazo, lo cual no excluye que además de ésta, puedan ocurrir otras alteraciones mnésicas en los pacientes con crisis de angustia.

Nuestros resultados son además, clínicamente compatibles con la disfunción hipocámpica detectada en este tipo de pacientes por Tomografía Emisora de Positrones (14), ya que es bien sabido que el hipocampo juega un papel fundamental en los procesos de aprendizaje y memoria (19, 20).

Aun cuando la relación entre los resultados de la escala de memoria y las variables clínicas no fue estadísticamente significativa ni antes ni después del tratamiento, el hecho de que aquellos pacientes que aumentaron su rendimiento fueran los que alcanzaron una mayor reducción en el número de crisis por semana, indica que las alteraciones mnésicas se asocian al fenómeno clínico principal (las crisis o ataques de pánico).

Finalmente, resulta interesante que, contrariamente a lo que ocurre en voluntarios sanos, en los que la administración de benzodiacepinas y antidepresivos tricíclicos produce una disminución de los procesos mnésicos, ésto haya ocurrido únicamente en 16% de los pacientes (4 con alprazolam y 2 con imipramina). Dos factores podrían explicar este hallazgo: 1) la mayoría de los estudios que se refieren a las alteraciones mnésicas por psicofármacos en voluntarios sanos evalúan el efecto agudo de los medicamentos, en tanto que en el nuestro se explora el efecto de su administración crónica, y 2) los efectos de los psicofármacos sobre los procesos de memoria dependen del estado neuroquímico de los sujetos experimentales. Esto se ha mostrado sobre todo en relación a los sistemas colinérgicos (18), pero es posible que la aparente hiperactividad noradrenérgica hipocámpica de los pacientes con crisis de angustia (6) contribuya a explicar tal discrepancia.

Agradecimiento. Los autores agradecen al Dr. Francisco Gómez-Mont Avalos sus comentarios sobre el manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. BALLENGER JC, BURROWS GD, DUPONT RL y COLS: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: Results from a multicenter trial I Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 45:413-422, 1988.
2. BREIER A, CHARNEY DS: Seizures induced by abrupt discontinuation of Alprazolam. *Am J Psychiatry*, 141: 1606-1607, 1984.
3. FEIGHNER J, ADEN G, FABRE L, RICKELS K, SMITH W: Comparison of Alprazolam, Imipramine and Placebo in the treatment of depression. *JAMA*, 249(22):3057-3065, 1983.
4. GHONEIM H, MELDWALT S, BERIE J, HINRICHS S: Memory and performance effects of single and 3-week administration of diazepam. *Psychopharmacol*, 73:147-151, 1981.
5. GLASS R, UHNEENHOTH M: Cognitive dysfunction and Imipramine in outpatient depressives. *Arch Gen Psychiatry*, 38:1048-1051, 1981.
6. GRAY JA: The Neuropsychology of Anxiety: An enquiry into the functions of the Septohypocampal System. *Behav Brain*, 5:469-484, 1982.
7. GREENBLATT D, DIVOLL M: Alprazolam kinetics in the elderly. *Arch Gen Psychiatry*, 40:287-290, 1983.
8. GREENBLATT D, SHADER R: Current status of benzodiazepines. *N Eng J Med*, 309:410-416, 1983.
9. HARTHLEY L, SPENCER J, WILLIAMSON J: Anxiety diazepam and retrieval from semantic memory. *Psychopharmacol*, 76:291-293, 1982.
10. HEALY M, PACKENS R: Effects of clorazepate, diazepam, lorazepam and placebo in human memory. *J Clin Psychiatry*, 44:436-439, 1983.
11. KLEINDIEST G: Information processing and benzodiazepines. *Neuropsychobiol*, 12:238-243, 1984.
12. KUMAR R, MAC DS, GABRIELLI WF, GOODWIN DW: Anxiolytics and memory: A comparison of lorazepam and alprazolam. *J Clin Psychiatry*, 48:158-160, 1987.
13. NELSON H, CIMINI C, TERENCE M: A comparison of cognitive impairment due to benzodiazepine and to narcotics. *Am J Psychiatry*, 137:7, 1980.
14. REIMAN E, RAICHLE M, ROHMS E, BUTLER K, HERSCOVITCH P, FOX P, PERLMUTTER J: The application of Positron Emission Tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry*, 143:469-477, 1987.
15. RICKERLS C, CANALOSI I: Controlled clinical trail of alprazolam for the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry*, 140:82-85, 1983.
16. SCHNEIDER L, MUNJACK D, SEVERSON J, PALMER R: Platelet (3H) Imipramine binding in generalized anxiety disorder, panic disorder, and agoraphobia with panic attacks. *Biol Psychiatry*, 22:54-66, 1987.
17. SEPULVEDA J, ONTIVEROS M, LEON C, CANETTI A, NICOLINI H, PEREZ J, DE LA FUENTE JR: Perfil clínico del paciente con crisis de angustia. *Memorias III Reunión de Investigación y Enseñanza del Instituto Mexicano de Psiquiatría*, pp 30-39, 1986.
18. SPENCER D, LAL H: Effects of anticholinergic drugs on learning and memory. *Drug Dev Res*, 3:489-502, 1983.
19. SQUIRE L: Mechanisms of memory. *Science*, 232: 1612-1619, 1986.
20. TEYLER TJ, DISCENNA P: The role of hyppocampus in memory: A hypothesis. *Neurosci Behav Rev* 9:377-389, 1985.
21. THOMPSON P, TROMBLE M: Non MAOI antidepressant drugs and cognitive functions. *A Review Psychol Med*, 12:539-548, 1982.
22. WECHSLER D: A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol*, 19:87-95, 1945.