

## **PROLAPSO MITRAL Y ENFERMEDAD PSIQUIATRICA**

**Dr. Alvaro Requena \***

### **INTRODUCCION**

Desde que el hombre llegó a tener la capacidad de pensar sobre sí mismo y a observarse, supo que el corazón era el centro de sus emociones. La ciencia trajo como consecuencia el desplazamiento racional de este concepto. Y aunque, hoy en día, todos sabemos que las emociones no "quedan" en el corazón, sin embargo, es más que frecuente que sintamos la emoción en nuestro corazón: palpitaciones, taquicardias, "vuelcos del corazón", dificultad para respirar, etc. Por eso mismo, nos resulta muy fácil entender que los "nervios", en algunas personas, se manifiesten en forma de alteraciones del funcionamiento del corazón. Y si por alguna casualidad o desconocida razón, un determinado ser humano manifiesta, más que lo usual, esas alteraciones del funcionamiento cardíaco, entonces es "nervioso", "neurótico", o quien sabe cuantos epítetos diagnósticos más pueden aplicársele, que desde luego son utilizados más de forma peyorativa, que científica. Y que, obviamente, definen más nuestra ignorancia que el padecimiento del paciente.

La historia de la medicina está plagada de consideraciones sobre el pulso y los latidos del corazón en particular. Los antiguos médicos escribieron tratados al respecto, y sus opiniones fueron siempre controversiales; su manera de tratar el tema nos acompañó hasta hace poco tiempo. Quizá el desarrollo de las ciencias, la aparición del afán clasificador, el positivismo, la vulgarización de los temas científicos, las facilidades para la comunicación, el abaratamiento y la avalancha de los libros, en el siglo pasado y en éste, logró que los médicos dieran nombres más descriptivos a ciertos procesos morbosos, que, en esencia, seguían siendo mal comprendidos, mal interpretados y mal tratados.

De uno de ellos nos vamos a ocupar seguidamente.

### **ASPECTOS HISTORICOS**

Sin entrar a considerar las opiniones y observaciones de los grandes médicos de la antigüedad, daremos un salto hasta el siglo XIX, para

---

\* Médico-Psiquiatra. Centro Médico de Caracas.

encontrar que, en 1871, Da Costa describe un síndrome de "Corazón irritable", caracterizado por molestias sordas opresivas, gravativas, pre-torácicas, al realizar o nó, esfuerzos, con fatiga y taquicardias fáciles, y de vez en cuando, pinchazos en la región precordial (16,27,48). Un síndrome similar había sido descrito, años antes, en las tropas inglesas, durante la guerra de Crimea y las campañas de la India ("Corazón del soldado").

Osler en 1905, denominó a este síndrome: Neurosis del corazón. Años después, al final de la Primera Guerra Mundial, en 1919, Lewis vuelve a describir en los soldados el "síndrome del Corazón del soldado", y el síndrome del esfuerzo", de características semejantes a las descritas por Da Costa, pero más adecuado en su consideración de que se trata de: "... exagerada respuesta fisiológica al ejercicio ...". Sin embargo reconoce que se dá en personas con "debilidad constitucional", tanto física como nerviosa, y en aquellos sometidos al agotamiento y a presiones exageradas. No pierde Lewis contacto con estos conceptos, y en los siguientes años tanto él como Grant (48), en sucesivas publicaciones, llegan a conceptualizar el síndrome como no peculiar de los soldados, y más bien propio de personas ciudadinas y sedentarias. También se dan cuenta de que posiblemente se trate de una confusión entre varios síndromes en apariencia distintos, pero en el fondo similares.

Por los años 40, estas consideraciones se van estrechando; es obvio que los cardiólogos se van sintiendo perplejos e impotentes ante el problema y aparecen los conceptos de "Neurosis cardíaca", y una lista de no menos de 37 nombres diferentes para el mismo síndrome. Wood en 1941, apunta que el síndrome es más común en mujeres, y que además éste debía ser considerado como un patrón de reacción emocional peculiar a las personalidades psicopáticas, y a las personas con psiconeurosis, y por tanto, el diagnóstico de síndrome de esfuerzo no es adecuado, siéndolo en cambio, el de incapacidad ante el esfuerzo como expresión de neurosis de ansiedad.

---

**Fig. 1.- Denominaciones de los estados cardiovasculares funcionales:**

- 1 - Agorafobia con ataques de angustia.
- 2 - Angina de pecho funcional (Forbes).
- 3 - Angor ánnimi.
- 4 - Astenia neurocirculatoria (Cohen y White).
- 5 - Ataque de pánico.
- 6 - Ataque de ansiedad (Freud).
- 7 - Ataque de angustia (Freud).
- 8 - Cardiofobia (Banar y cols.).
- 9 - Cor nervosum.
- 10 - Corazón del soldado (Lewis).
- 11 - Corazón disfuncional no orgánico.
- 12 - Corazón nervioso.

- 13 - Corazón inestable agudo.
  - 14 - Corazón irritable (Da Costa).
  - 15 - Corazón irritable del masturbador.
  - 16 - Corazón sensible.
  - 17 - Corazón sensitivo (Delius).
  - 18 - Crisis de angustia.
  - 19 - Distonía neurocirculatoria.
  - 20 - Distonías neurovegetativas.
  - 21 - Estado circulatorio hiperdinámico beta adrenérgico.
  - 22 - Fobia cardíaca.
  - 23 - Frenocardia de guerra.
  - 24 - Hipercinesia cardíaca (Oppolger).
  - 25 - Hipocondría cardíaca (Bräutigam).
  - 26 - Neurastenia (Lewis).
  - 27 - Neurosis cardíacas (Parade).
  - 28 - Neurosis de angustia (Freud).
  - 29 - Neurosis de ansiedad (Intolerancia al esfuerzo (Wood)).
  - 30 - Palpitaciones nerviosas (Stokes).
  - 31 - Reacción ansiosa (American Psychiatric Association).
  - 32 - Síndrome adenosimpático.
  - 33 - Síndrome del esfuerzo (Lewis; Medical Research Committee).
  - 34 - Síndromes de inadaptación cardiocirculatoria.
  - 35 - Síndrome de inadaptación psiconeurocardiovascular.
  - 36 - Trastornos funcionales cardiovasculares (Friedmann).
  - 37 - Trastornos de pánico.
- 

Paralelamente en otras partes del mundo también crece la lista de nombres y explicaciones al síndrome. En España, por ejemplo, Marañón lo describe: "...una de cuyas principales manifestaciones es la palpitación, sobre todo al esfuerzo y a la emoción. Aparece en jóvenes constitucionalmente asténicos, nerviosos, preocupados, muchas veces masturbadores, con frecuencia acrocianóticos y con trastornos digestivos; con labilidad vasomotora (fácil enrojecimiento emocional), crisis de ansiedad, respiración corta y superficial, tendencia a las transpiraciones, a veces temblor de manos; en suma: con toda la sintomatología de la inestabilidad vegetativa...". y continúa una larga lista de síntomas (28).

Otro español, Vega Díaz, en un esfuerzo clasificatorio, nos impone de seis tipos diferentes de Neurosis cardíacas:

- 1) Las yatrogénicas, o sea: "...las originadas por "culpa" del médico al examinar a pacientes pusilámines...".
- 2) Neurosis cardíacas por contagio psíquico o ambiental.

- 3) Neurosis cardíaca somatógena: "... depende casi siempre de la interpretación equivocadamente referida al corazón de un síntoma clínico extracardíaco y acusado por el sujeto... y que el neurótico pusilánime cree vinculado a una enfermedad del corazón".
- 4) Neurosis cardíaca por angustia vital.
- 5) Neurosis de angustia cardiofóbica.
- 6) Neurosis cardíaca de origen sexual: "... también llamada frenocardia, corazón irritable del masturbador, del que practica coitos interrumpidos etc. Se vincula a una vida amorosa frustrada y práctica de una vida sexual no placentera, sino atormentada (16).

Es peyorativa, no hay duda, la consideración del paciente de "Corazón irritable".

Luego de tanta disección clasificatoria, se impone, al igual que en el caso de Wood, la consideración generalizadora y la proposición de un epígrafe genérico para tantos síndromes:

- Síndromes de inadaptación cardiocirculatoria o de inadaptación psico-neurocardiovascular (Vega Díaz).
- Perturbaciones cardiovasculares asociadas a estados psiquiátricos (Wood, 1968).
- Astenia neurocirculatoria (Cohen y White, 1972).

Finalmente, es Wooley, en 1976, quien sugiere que el nombre de "Síndrome de prolapso de la válvula mitral" quizá, sea la última etiqueta diagnóstica que se aplique a estos síndromes descritos (48). Esta proposición no la hace Wooley por capricho. Es, más bien, el resultado de otro problema médico investigado por más de siglo y medio, con menos intensidad y menor repercusión, aparentemente, pero más dentro de los límites tradicionales de la investigación científica.

La reconocida habilidad de los médicos franceses para la observación y descripción clínica venía ya, desde comienzos del siglo XIX, dando frutos en el estudio de algunos ruidos cardíacos (soplos y chasquidos sistólicos), que presentaban, más o menos consistentemente, personas jóvenes sin evidencia de enfermedad cardíaca, a veces nerviosos, casi siempre acompañados de taquicardia, palpitaciones y punzadas precordiales y que a la auscultación se apreciaban cambios relacionados con la postura del paciente.

Este estado de cosas se mantiene hasta 1913, cuando Gallavardin, además de describir detalladamente los efectos de la postura del paciente sobre la auscultación de estos fenómenos de chasquido y soplo, así como sobre el momento de presentación durante la fase sistólica, relaciona este complejo sindrómico con las adherencias pleuropericárdicas que, ocasionalmente, había observado en las autopsias (14). Esta propuesta etiológica "pericárdica", no fue puesta en duda en los siguientes 50 años.

Con el advenimiento de la fonocardiografía en las décadas del 30 y el 40, hubo un renovado interés en la auscultación cardíaca, y fue descrito entonces, más detalladamente, el chasquido sistólico.

En 1961, Reid propone el origen mitral de estos ruidos cardíacos. Por esa época, Barlow demuestra angiográficamente, el prolapso de la valva posterior de la válvula mitral, y la regurgitación consiguiente, lo cual relaciona con el chasquido mesosistólico y el soplo telesistólico, respectivamente. Al poco tiempo, Reid describe el chasquido de las cuerdas tendinosas, al tensar en exceso y abruptamente la valva.

---

**Fig. 2 - Denominaciones del Prolapso de la válvula mitral:**

- 1 - Cardiomiopatía segmentaria
  - 2 - Complejo del chasquido telesistólico
  - 3 - Prolapso de la valva mitral
  - 4 - Válvula mitral colgante
  - 5 - Válvula mitral ondulante
  - 6 - Síndrome de Barlow
  - 7 - Síndrome de Reid-Barlow
- 

Por observación en cineangiografía, Engle en 1968, describe ciertas anomalías en la contracción miocárdica que describe como "asiner-gia ventricular" (14).

En los años 70, con el perfeccionamiento y desarrollo de las técnicas de ecosonocardiografía, comienza la llamada fase "anular". En ésta se plantea que la deficiente contracción sistólica del anillo valvular mitral agrava el efecto de la dilatación anular intrínseca, y que la dilatación excesiva —en relación con el tamaño ventricular— ocurre solo en personas con prolapso de la válvula mitral o con el síndrome de Marfán (Bulkley & Roberts, 1975) (14,34).

Así como avanza la investigación cardiológica reseñada, también se desarrolla una labor sistemática de descripción y clasificación de los trastornos psiquiátricos caracterizados por ansiedad y variadas manifestaciones funcionales orgánicas; que, como veremos, llegó a alcanzar un altísimo número de acepciones.

Debemos reseñar que Freud en 1894, fue el primero en aplicar el nombre de "Neurosis de ansiedad" al para entonces recién conocido, síndrome del "corazón irritable" de Da Costa, sacándolo así de hecho, de la categoría de las neurastenias (32,27). Freud denominó así a un síndrome de ansiedad patológica, cuyo síntoma nuclear era la ansiedad de expectación, y describió dos formas de presentación: ansiedad crónica y ataques de ansiedad. De estos últimos dijo: "...pueden irrumpir súbitamente en el consciente sin haber sido atraídos por ninguna cadena de pensamientos. ..." (18).

Los trastornos psiquiátricos por ansiedad, como podríamos denominarlos a fin de abarcarlos a todos, fueron inicialmente clasificados por los psiquiatras localmente, para su uso individual, y posteriormente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la Clasificación Inter-

nacional de las Enfermedades No. 8 de 1968 (ICD-8). Esta clasificación mayormente basada en los conceptos psicoanalíticos, y más especialmente en las ideas de Freud ya expresadas, no difiere, esencialmente de la más actual ICD-9 (OMS, 1977). Siendo ambas imprácticas y limitadas; en cuanto que son unidimensionales, y responden a conceptos más bien de tipo teórico con el agravante de hacer inferencia a una etiología, también teórica o cuando menos supuesta, p. e.: "Depresión reactiva".

La Asociación Psiquiátrica Norteamericana (APA), produjo, hace ya algunos años, un sistema clasificador: Manual diagnóstico y estadístico (DSM), que ya vá por su 3ª Edición (1980), y que es de uso oficial en los EE.UU. desde el momento de su aparición (1). Inicialmente este manual, era muy parecido al ICD-8. En la última edición (DSM-III) se aparta radicalmente del esquema de la OMS y plantea un sistema clasificador que toma en cuenta, a lo largo de 5 ejes, los trastornos mentales (I), los trastornos de personalidad y del desarrollo (II), los trastornos y condiciones físicas (orgánicos) relevantes para la comprensión y manejo del individuo (III), la severidad de los factores psicosociales que influyeron en el desarrollo de la situación planteada en I y II (IV), y por último el nivel de funcionamiento y adaptación de la persona en los 12 meses anteriores al momento de la evaluación (V) (1).

Algunos de los cambios más radicales que se dan en la versión 3ª del DSM, son los correspondientes a las Neurosis, o como se las conoce en esta clasificación: trastornos de ansiedad; en concreto, la Neurosis fóbica, aquí llamada "trastornos fóbicos (o Neurosis fóbicas)", se encuentra desglosada en: Fobia simple, Fobia social y Agorafobia. Esta última, a su vez, es subdividida en dos síndromes separados: agorafobia con crisis de angustia (ataques de pánico), y agorafobia sin crisis de angustia. La neurosis de ansiedad, denominada a su vez "Estados de ansiedad", incluye el trastorno por angustia (Trastorno de pánico), el trastorno por ansiedad generalizada, y los trastornos obsesivo-compulsivos (Neurosis obsesivo-compulsiva). También se incluyen aquí los trastornos por "stress" post-traumático y los de ansiedad atípicos (1).

En la nueva versión de esta clasificación (DSM-III-R), habrán cambios sustanciales en lo conceptual. Entre los aspectos en revisión está el de las crisis de angustia. Existe la opinión entre muchos psiquiatras e investigadores, que el trastorno primario de las conductas de evitación de tipo fóbico es probablemente la crisis de angustia. Parecería lógico pues, que este fuera el eje de la clasificación y en asociación con él se establecieran las otras categorías diagnósticas: Crisis de angustia con evitación fóbica limitada, crisis de angustia con evitación fóbica masiva. Obviamente la evitación fóbica comprende la agorafobia (2).

---

### **Fig. 3 - Prolapso mitral. Parámetros diagnósticos**

- 1 - **Síntomas clínicos:** palpitaciones y/o taquicardia; dolor en el pecho (punzadas), disnea, fatiga, sensación de cabeza vacía o hueca, mareos, síncope o similar.

- 2 - **Signos extracardíacos:** Deformidad del pecho (excavatum o carinatum), y/o de la columna vertebral (cifoesciosis), paladar ojival alto, e hiperextensibilidad de las articulaciones.
- 3 - **Auscultación:** Chasquido meso o telesistólico apical y soplo meso o telesistólico apical.
- 4 - **Electrocardiografía:** Anormalidad por aplanamiento o inversión del segmento ST y/o de la onda T, registrado en las derivaciones que miran a la cara inferior y apical.
- 5 - **Ecosonografía bidimensional:** (utilizando dos ángulos: 4-cámaras apical y el eje longitudinal paraesternal) Prolapso de una valva en los dos ángulos, prolapso de dos valvas en un ángulo y prolapso de una valva, inequívocamente, en un ángulo.

---

**Fig. 4: Prolapso mitral. Diagnóstico. Niveles de confianza:**

- =**Muy alto**, (diagnóstico seguro): Presencia de signos definidos auscultatorios y ecocardiográficos.
  - =**Alto**, (diagnóstico seguro): Presencia de signos definidos ecocardiográficos.
  - =**Moderado**, (diagnóstico seguro): Presencia de signos definidos auscultatorios.
  - =**Suficiente**, (diagnóstico probable): Presencia de signos ecocardiográficos y auscultatorios no definidos.
  - =**Escasos**, (No dan diagnóstico): Presencia de signos extracardíacos, y/o electrocardiográficos.
  - =**Mínimos**, (No dan diagnóstico): Presencia de síntomas clínicos.
- 

En 1966, Criley y cols. y Hancock y Cohn, cada uno por su lado, relacionan los fenómenos auscultatorios encontrados en los pacientes con trastornos por angustia, con el prolapso de la válvula mitral, y dan así inicio al desarrollo paralelo de ambos conceptos, hasta llegar a conjuntarse en el concepto, ya mencionado, que emite Wooley en el editorial de la revista "Circulation" en Mayo de 1976.

No sólo es importante que el desarrollo tecnológico nos haya permitido hacer una más adecuada descripción de los procesos fisiopatológicos envueltos en el chasquido mesosistólico y en el soplo telesistólico, y que el estudio de su incidencia nos permita relacionarlo con trastornos de tipo psicopatológico con manifestaciones orgánicas dramáticas, y claras tendencias hereditarias. También lo es que, en este momento histórico tenemos, al menos en la psiquiatría, la posibilidad de ver en su conjunto como una entidad, aspectos que hace apenas 10 años, sabíamos relacionados pero no era posible integrarlos conceptualmente.

Ciertamente que la posibilidad del diagnóstico multidimensional, ya iniciado por el DSM-III, brinda un punto de apoyo importante para

entender estas alteraciones de la salud que son, no solamente etiológicamente multifactoriales, sino también multimodales y plurales en su manifestación clínica.

## DIAGNOSTICO

**Sinonimia:** (Fig. 1) En este apartado, pretendemos dar una idea general, acerca de las distintas acepciones de los temas en consideración.

En primer lugar, presentamos una lista de los distintos nombres con los cuales, en una u otra época, se han conocido los estados de disfunción del aparato cardiovascular relacionados con situaciones o estados emocionales diversos del individuo; o vistos desde la perspectiva psiquiátrica, los estados emocionales, o los trastornos de, o por ansiedad, cuya manifestación envuelve síntomas de la esfera cardiovascular.

Nótese, que el excesivo número de nombres se debe, primordialmente, a que de uno a otro autor se cambia la denominación al aparecer un signo o síntoma diferente o añadido, e incluso con pequeñísimas diferencias entre sí; pero, al no tener una explicación etiológica adecuada se recurre, ¿por qué no?, a la descripción de un síndrome diferente.

**Pautas:** A fin de tener una idea más clara de los diferentes aspectos envueltos en este estudio, expondremos seguidamente, en forma esquemática, los diferentes conceptos y las pautas diagnósticas actualmente aceptadas, o al menos, los más frecuentemente utilizados en este tipo de investigaciones y en la clínica.

## CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA EL PROLAPSO DE LA VALVULA MITRAL

**Definición:** Se considera así, al resalte anormal de una o ambas valvas de la válvula mitral dentro de la aurícula izquierda durante la sístole ventricular, pudiendo o no, presentarse regurgitación a través de la válvula mitral.

---

### Fig. 5: Síntomas de la crisis de angustia:

- Disnea.
- Palpitaciones.
- Dolor o malestar precordial.
- Sensación de atragantamiento o sofoco.
- Mareo, vértigo, o sensación de inestabilidad.
- Sentimientos de irrealidad (despersonalización o desrealización).
- Parestesias.
- Oleadas de frío o calor.
- Sudoración.
- Desvanecimiento.
- Temblor o estremecimiento.
- Miedo a morir, a volverse loco, o a realizar algún acto descontrolado durante el ataque.

---

**Fig. 6: Ataque de angustia. Parámetros diagnósticos:**

- 1 No deben ocurrir durante periodos de esfuerzo físico extremo o de amenaza a la vida.
  - 2 No deben ser precipitados solamente por la exposición a un estímulo fóbico determinado.
  - 3 No deben ser causados por trastornos orgánicos tales como hipoglucemia, feocromocitoma e hipertiroidismo.
  - 4 Los ataques suelen durar minutos, raramente horas.
- 

**Parámetros diagnósticos y niveles de confianza:** El diagnóstico adecuado dependerá, básicamente del método empleado (Véase Fig. 3) y del nivel de confianza relativo al hallazgo (Véase Fig. 4). (14,23,29,33,34,35,40). Para esta revisión del tema solo se han tomado en cuenta aquellos trabajos que reúnen las condiciones expuestas en los parámetros diagnósticos de la Fig. 3.

**Incidencia:** Las cifras reportadas como incidencia para la población en general, varían entre el 0,4% y el 17%. (5,12,29,33,35,37,43.) Actualmente se acepta que lo padece el 5% de la población (35). Es más frecuente en las mujeres jóvenes y niñas, en quienes alcanza 17% (29). Se transmite hereditariamente de forma autosómica dominante con menor expresión masculina: 53% de las hembras y 36% de los varones, e incidencia hasta del 47% para familiares de primer grado (33).

---

**Fig. 7: Incidencia del Prolapso mitral.**

Población general: .. .. .	entre 0,4% y 17%
(Se acepta que la padece el 5% de la población).	
Mujeres .. .. .	17%
Familiares en 1er. grado .. .. .	47%
Hereditaria: Hembras .. .. .	53%
Varones .. .. .	36%

---

**CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LA CRISIS DE ANGUSTIA**

**Definición:** Acometida súbita y casi siempre inesperada de lapsos de intenso temor, miedo o terror; a menudo asociados a sentimientos ominosos, y que cursa por lo menos con 4 de los siguientes síntomas: disnea; palpitaciones; dolor o malestar precordial; sensación de atragantamiento, o sofoco; mareo, vértigo, o sensación de inestabilidad; sentimientos de irrealidad (despersonalización o desrealización); parestesias; oleadas de frío o calor; sudoración; desvanecimiento; temblor o estremecimiento; miedo a morir, a volverse loco, o a realizar algún acto descontrolado durante el ataque (Véase Fig. 5).

**Parámetros diagnósticos:** Se exigirán al menos 4 de los síntomas listados en la Fig. 5, y no deberán darse condiciones diferentes de la apuntadas en la Fig. 6 (Véase Fig. 6).

**Incidencia:** A las crisis de angustia se les ha estimado una incidencia en la población general del 0,4% al 4,7%. Con preponderancia de 2:1 para las mujeres (36). Hay evidencia importante de que las crisis de angustia tiene una alta incidencia familiar y se transmiten genéticamente, habiéndose encontrado cifras del 17,3% al 20% como incidencia entre los familiares de primer grado de las personas con crisis de angustia, y de sólo 1,8% a 4,2% para los de las personas normales, también se ha apreciado mayor incidencia familiar entre las hembras llegando al 25,8%, contra 12,0% varones (4,36). En casos de gemelos monocigóticos, la incidencia es de 5 veces la de los heterocigóticos (Fig. 7) (4).

---

**Fig. 8: Incidencia del ataque de angustia:**

Población general . . . . .	entre 0,4% y 4,7%
Mujeres . . . . .	2:1
Familiares en 1er. grado . . . . .	entre 17,3% y 20%
Gemelos monocigóticos . . . . .	x5: heterocigóticos
Hereditaria: Hembras . . . . .	25,8%
Varones . . . . .	12,0%

---

**INCIDENCIA COMBINADA:**

**1 Prolapso mitral en ataques de angustia:**

Ballenger, en un estudio sobre la relación entre trastornos de angustia (pánico) y prolapso mitral, presentado en Noviembre de 1985 en el Simposio sobre "El cerebro y el corazón: complicaciones psiquiátricas de las enfermedades cardiovasculares", en la Universidad de Duke; encontró que 12% de los pacientes estudiados presentaban anomalías ecocardiográficas y auscultatorias simultáneas (3).

Dager, Comess y Dunner de la Universidad de Washington, utilizando criterios diagnósticos estrictos y niveles de confianza escalonados, informan en Abril de 1986, que, entre 44 pacientes con ataques de angustia, 59,09% presentaron Prolapso mitral (43,18%: Diagnóstico seguro y 15,91% Diagnóstico probable); no encuentran diferencias entre sexos, ni por edad (13).

Gorman y cols., reportan en 1981, incidencia del 50% (20).

Grunhaus y cols. reportan en 1982, 39% de incidencia de prolapso mitral en pacientes con ataques de angustia y/o agorafobia (20).

Kantor y cols. informaron en 1980, que 44% de 25 pacientes femeninas con agorafobia, presentaron prolapso mitral, contra 7% de 23 controles pareados por edades (2,11,31).

Liberthson y cols., en Abril de 1986, en un trabajo brillante y muy estricto en cuanto a criterios diagnósticos, informan de 141 pacientes con trastornos de angustia o agorafobia, de los cuales el 34% presentó prolapso mitral (Diagnóstico seguro) y 5% probable prolapso mitral (23).

Mavissakalian y su grupo de investigadores de la Universidad de Pittsburgh, escriben en Diciembre de 1983, que de un grupo de 54 pacientes de agorafobia con ataques de angustia, de los cuales 46 eran mujeres, presentaron prolapso mitral seguro 3 y probable 4 (total 15%), ninguno de los hombres lo presentó (31).

Venkatesh y cols., informaron en 1980, que de 21 pacientes con neurosis de ansiedad, 38,10%, presentaron prolapso mitral, comparados con 10% de 20 controles normales (2,8,31).

---

**Fig. 9: Incidencia combinada: Prolapso mitral en ataques de angustia:**

Ballenger, 1985 .. .. .	12%
Dager et al., 1986 .. .. .	43,18% seguro, 15,91% probable (Total: 59,09%)
Gorman et al., 1981 .. .. .	50%
Grunhaus et al., 1982 .. .. .	39%
Kantor et al., 1980 .. .. .	44%
Liberthson et al., 1986 .. .. .	34% seguro, 5% probable (Total: 39%)
Mavissakalian et al., 1983 .. .. .	6,52% seguro; 8,70% probable (Total: 15,22%)
Venkatesh et al., 1980 .. .. .	38,10%
Shear et al., 1984 .. .. .	8%

---

Shear, Devereux, Kramer-Fox, Mann y Frances del New York Hospital (Universidad de Cornell), informaron en Febrero de 1984 que de 25 pacientes con ataques de angustia, sólo 2 (8%) presentaron prolapso mitral (41).

**2 Ataques de angustia en prolapso mitral:**

En Mayo de 1982, Hartman, Kramer, Brown y Devereux, (New York Hospital) informaron, que de 141 pacientes con prolapso mitral, el 73,05% eran mujeres y 16% presentaron ataques de angustia (diagnosticados por estrictos criterios) (22). En total presentaron ataques de angustia 26,95% de los pacientes. Los autores concluyen que estas cifras no son significativas y se asemejan a las encontradas entre los pacientes de cardiología general.

Mazza y cols., de la Fuerza Aérea Norteamericana, informan en Marzo de 1986, que entre 48 pacientes con diagnóstico seguro de prolapso mitral y 49 personas normales, como grupo control, no se encontró diferencias respecto de la presencia de ataques de angustia, ya que ninguno de los sujetos la presentó en las diversas pruebas de diagnóstico efectuadas (32).

### **3 Prolapso mitral en enfermedad maniaco-depresiva:**

En Agosto de 1984 apareció un informe de Giannini, Price y Loiselle, en el cual dicen que de 32 pacientes con diagnóstico de enfermedad afectiva, 16 unipolares (depresión) y 16 bipolares, encontraron prolapso mitral en 12,5% de los unipolares, y en 43,75% de los bipolares (19).

#### **MORTALIDAD ASOCIADA**

El Dr. Coryell y sus colaboradores de la Universidad de Iowa, en un trabajo de investigación sobre seguimiento por 35 años de pacientes con trastornos de angustia, determinaron, en 1982, que para los hombres con trastornos de angustia, se daba un aumento de la mortalidad esperada que llegó hasta casi el triple para la tercera y cuarta década después de dados de alta del hospital (Edad promedio de entrada: 29 años); y que esta mortalidad masculina, aproximadamente el doble de la esperada, se da, mayormente por causas cardiovasculares y suicidio. Es de destacar que no se encontró en este estudio, diferencias en la mortalidad de las mujeres (8).

En un intento, no muy exitoso debido a lo escaso de la muestra, de repetir esta experiencia con una población más adecuada, el mismo Dr. Coryell y sus colaboradores, reportan en Abril de 1986, una mortalidad semejante y por las mismas causas para los hombres aquejados de ataques de angustia (9).

Respecto del prolapso mitral, Nishimura y cols. de la Clínica Mayo, en un estudio actuarial, a propósito del seguimiento de 237 pacientes, no encuentran diferencias en la mortalidad con la de la muestra de control, emparejados por edad y sexo. Pero describen un subgrupo de pacientes con tendencia aumentada a presentar muerte súbita (de 0,7% a 10,3%). La característica asociada a este subgrupo de alto riesgo de mortalidad, es el engrosamiento de más de 5 mm de al menos una de las valvas de la válvula mitral (35).

#### **DISCUSION**

Es extraordinaria la coincidencia entre estas dos entidades. Si dejáramos las cosas hasta aquí, la impresión que tendríamos sería la de la concordancia de hechos y por ende, la relación entre el prolapso de la válvula mitral y los ataques de angustia estaría "probada".

Sin embargo, no es lo mismo, a pesar de la coincidencia.

Recientemente, Reiman y cols. de la Universidad de Washington, estudiaron con el tomógrafo por emisión de positrones (PET), una serie de pacientes de ataques de angustia susceptibles de serles inducido el ataque por la infusión de lactato de sodio y encontraron, en condiciones basales, anormalidades, por exceso, en la distribución del flujo sanguíneo, del volumen de sangre y del metabolismo del oxígeno, en el área del giro parahipocampal del lado derecho. Todo ello, probablemente, como expresión de un aumento de la actividad neuronal, de asimetría por exceso en la inervación del área o de aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica local (38).

Este aumento del flujo, del volumen sanguíneo y del metabolismo del oxígeno, podrían producirse por el incremento de la noradrenalina generado a partir del Locus Ceruleus, y esto haría a este área extraordinariamente sensible a los estímulos sensoriales, pudiendo generarse aquí la respuesta, que elaborada por los mecanismos septoamigdalinos, conocemos con el nombre de ataque de angustia.

Esta consideración del exceso de actividad noradrenérgica, ha sido puesta en duda recientemente por Carr y cols., ya que no comprobaron el aumento de catecolaminas esperado; sin embargo, el uso de lactato de sodio como infusión para provocar la crisis de angustia, tiene el inconveniente de expandir rápidamente el plasma, y se ha comprobado que estos cambios violentos de volumen circulante, suprimen el disparo de algunas células en el Locus Ceruleus (6).

Por otro lado, siguiendo una línea de investigación diferente, Taylor y cols. demuestran una vez más la espontaneidad del ataque de angustia (45). Es decir, su falta de relación con un estímulo disparador o asociado.

En lo que respecta al prolapso de la válvula mitral, las más variadas explicaciones de su etiología han sido expuestas.

Histopatológicamente, sólo se ha encontrado degeneración mixomatosa con disminución del soporte de colágeno, lo cual explicaría el elongamiento de la cuerda tendinosa y el prolapso de la valva.

Se ha relacionado el prolapso mitral con enfermedades y síndromes tan variados como: síndrome de Marfán (incluso se ha pensado en que fuese una forma frustrada de este síndrome), valvulitis reumática, traumatismo, distrofia miotónica, defecto septo-auricular, cardiomiopatía, periarteritis nodosa, Lupus eritematoso sistémico, arterioesclerosis coronaria.

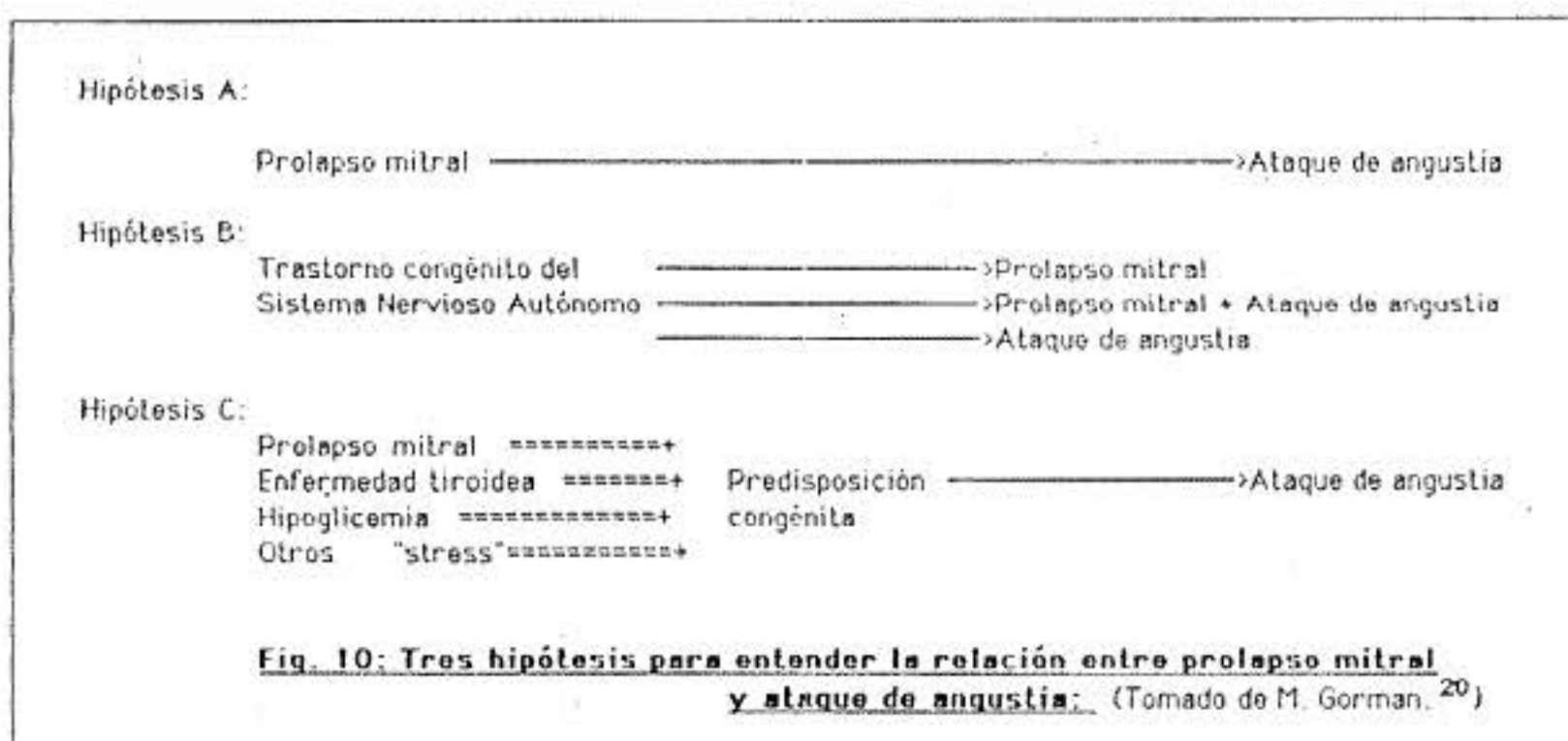
Si, como veíamos antes, es un trastorno hereditario autosómico dominante, podría tratarse entonces de un defecto hereditario del tejido conectivo.

Pasternac y cols., informan que en los pacientes con prolapso mitral se aprecia un mayor tono simpático de reposo, con bradicardia y por tanto un mayor tono vagal de reposo (17). Boudoulas y cols., también demuestran que esos pacientes poseen un tono adrenérgico elevado, debido a las múltiples y temporales sueltas de catecolaminas que se suceden durante el día, y a las bajas nocturnas (17,20).

También debemos considerar el hallazgo de Gaffney, quien describe que los pacientes de prolapso mitral tienen respuestas anormales a la presión arterial en posición ortostática (20). También se ha implicado la hipotensión ortostática como la causa de algunos de los síntomas de estos pacientes (20). Estos datos apuntan, a la existencia de anomalías en los mecanismos de control adrenérgicos: disminución parasimpática, aumento del tono alfa-adrenérgico y beta-adrenérgico.

Vemos pues, como la pintura de una posible asociación entre ambas entidades se va desarrollando, y se inclina conceptualmente a que se trate de un trastorno del sistema nervioso autónomo.

Así las cosas, puede entonces pensarse que habrían varios modelos hipotéticos para explicar esa aparente asociación (Véase Fig. 10).



En la primera de las hipótesis, no hay mucho que decir, pues se ha demostrado que el lactato de sodio induce angustia tanto en pacientes con prolapso y ataques de angustia, como en aquellos sin prolapso pero con los ataques de angustia, además, los pacientes con ataques de angustia responden a la imipramina con o sin prolapso; también dice lo contrario la información genética que discutimos antes. Debemos, sin embargo, añadir que el Dr. Gorman, según cita Ballenger, ha logrado respuestas no solo de mejoría del ataque de angustia, sino también del prolapso mitral (3).

La segunda hipótesis se elabora a partir del concepto de que ambas entidades son probablemente parte de un síndrome general, probablemente congénito, de disfunción del sistema nervioso autónomo. Así pues los pacientes, teóricamente, heredarían una de estas entidades o ambas.

La tercera hipótesis postula que el prolapso mitral sería uno de varios posibles agentes capaces de interactuar con cierta predisposición genética para dar el ataque de angustia. Esta hipótesis es la que resulta más comprensible y hasta posible, pero no disponemos de la información definitiva probatoria.

Una cuarta hipótesis, vendría a decir que los ataques de angustia, al inducir repetidas salvas de taquicardia, causarían así el prolapso mitral (20). Pero es un tanto remota esta posibilidad, de acuerdo con la incidencia combinada de ambas entidades.

También se han barajado hipótesis basadas en el aprendizaje de conductas de tipo fóbico, pero con la exigencia previa de una posibilidad de alteración orgánica que generaría una taquicardia agotadora y angustiante en un momento determinado, caracterizado básicamente por la aprehensión o el miedo, que se recordaría como conducta aprendida y, lógicamente, se repetiría con la sola mención o posibilidad de enfrentar la misma situación anterior.

Esta última teoría, basada en el condicionamiento operante, tiene muchos adeptos, la mayoría silenciosos, y es claro que puede incluirse más como la explicación fisiopatogénica de algunas de las tres hipótesis antes mencionadas, que como hipótesis etiopatogénica propiamente dicha.

De los estudios de herencia, se desprende, finalmente, que los ataques de angustia se heredan independientemente del prolapso mitral; y que en una población de pacientes no seleccionada, quienes presenten prolapso mitral no tienen un riesgo aumentado de presentar ataques de angustia. Por lo tanto, sea cual fuere la causa de la aparente asociación entre estas entidades, el prolapso de la válvula mitral no explica ni justifica la transmisión familiar del trastorno de angustia (19).

No tenemos explicación alguna, y si muchas preguntas con referencia a las cifras encontradas por Giannini, Price y Loiselle de 43,75% de incidencia del prolapso mitral en las personas aquejadas de enfermedad bipolar.

Otro planteamiento que debemos traer es el referente a la repercusión del diagnóstico de prolapso mitral. Recientemente, Retchin et al. epidemiólogos de la Universidad de Carolina del Norte y de la Universidad de Duke, estudiaron este problema y su conclusión es que los síntomas y la disfunción que pueden presentar estos pacientes, no están relacionados con la evidencia ecocardiográfica del prolapso mitral; además estos pacientes presentan una alta incidencia de incapacidad funcional (39).

Quizá, lo primero que deberíamos plantearnos es: ¿desde qué punto en adelante es realmente patológico un prolapso de la válvula mitral?

Es difícil pensar que algo que tiene un 5% de la población en general, y hasta un 17% de mujeres jóvenes, que por lo demás suelen ser sanas, sea algo verdaderamente patológico. Es más probable que se trate de una "variante normal". Obviamente, el problema comienza con aquellos casos en los cuales se demuestra la patología. Pero ciertamente, dónde se traza la línea divisoria entre lo "normal" y lo "patológico".

En cuanto al por qué de la asociación del prolapso de la válvula mitral con los ataques de angustia, es difícil tomar partido. Pienso que las investigaciones todavía no han aportado información definitiva. Por el momento continuará siendo lo que ha sido para nosotros desde hace varios años, una curiosa asociación que debe ser investigada. En aquellos casos que se ha presentado la asociación, y el prolapso era algo más que una banal variante normal, el tratamiento combinado de antiarritmicos e imipramina, ha probado ser muy útil en devolver la tranquilidad y la normalidad a las vidas de estos pacientes.

Algunas veces la medicina ha llegado a conclusiones importantísimas partiendo no del estudio de la alteración en sí, si no más bien de aquellas cosas que mejoraban o curaban al enfermo. Los ejemplos al respecto se suceden frecuentemente. En el caso que nos ocupa también estamos ante algo así. La observación de que ciertos medicamentos como la imipramina, el fenelzine y el alprazolán, mejoran a los pacientes de ataques de angustia, es algo importante que deberá traer, en un futuro no muy

lejano, una respuesta a las preguntas que nos hacemos hoy. Incluso la combinación de medicamentos betabloqueantes con los antes mencionados, ya es de uso constante en los pacientes que poseen ambas entidades, y ello se debe, probablemente a que los beta-bloqueadores no son suficientes para el control de la sintomatología del paciente, al menos en las dosis usuales.

## RESUMEN

Revisión bibliográfica exhaustiva con criterios muy estrictos, sobre la relación entre prolapso mitral y enfermedad psiquiátrica. Se presentan las definiciones y criterios diagnósticos aceptados para el prolapso de la válvula mitral y para el ataque o crisis de angustia. Se estudia la incidencia simple y combinada entre ambas entidades y también con otras alteraciones psiquiátricas, haciendo mención de la mortalidad asociada a cada una. Finalmente, se exponen las posibles explicaciones a la aparente asociación entre el prolapso mitral y los ataques de angustia, y su relación con los efectivos tratamientos medicamentosos actuales.

## SUMMARY

A comprehensive revision of relation between mitral prolapse and psychiatric disease is made.

Its cause, interrelation, incidence, morbidity and frequency of these relationship is analyzed and its present treatment exposed.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION.- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (3ª Edición). DSM-III. American Psychiatric Association, Washington D.C. 1980.
- 2 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION.- DSM-III- R in development. Work group to revise DSM-III. Washington D.C. 1985.
- 3 BALLENGER, J. C.- Biological Aspects of Panic Disorder. Editorial Am. J. Psychiatry 143:516, 1986.
- 4 BREIER, A.; CHARNEY, D. S.; HENINGER, G. R.- The diagnostic validity of anxiety disorders and their relationship to depressive illness. Am. J. Psychiatry 142:787, 1985.
- 5 BROWN, O. R.; KLOSTER, F. E.; DEMOTS, H.- Incidence of Mitral Valve Prolapse in the asymptomatic normal. (Resumen: 301). Circulation 51-52:II-77, 1975.
- 6 CARR, D. B.; SHEEHAN, D. V.; SURMAN, O. S.; COLEMAN, J. H.; GREENBLATT, D. J.; HENINGER, G. R.; JONES, K. J. LEVINE, P. H.; WATKINS, W. D.- Neuroendocrine correlates of Lactate-Induced Anxiety and their response to Chronic Alprazolam Therapy. Am. J. Psychiatry 143:483, 1986.
- 7 CORRIGALL, D. M.; BOLEN, J. L.; HANCOCK, E. W. POPP, R.L.- Bacterial endocarditis in the mitral valve prolapse syndrome. (Resumen: 305). Circulation 51-52:II-78, 1975.
- 8 CORYELL, W.- Mortality after thirty to forty years: Panic disorder compared with other Psychiatric illnesses. Psychiatry Update, Vol. III, 460; Psychiatric Press. Inc. Washington D.C., 1984.
- 9 CORYELL, W.; NOYES, R.; HOUSE, J. D.- Mortality among outpatients with anxiety disorders. Am. J. Psychiatry 143:508, 1986.
- 10 COYLE, P. K.; SERMAN, A. B.- Focal Neurological Symptoms in Panic Attacks. Am. J. Psychiatry 143:648, 1986.
- 11 COWLEY, D. S.; DAGER, S. R.; DUNNER, D. L.- Lactate-Induced Panic in Primary Affective Disorder. Am. J. Psychiatry 143:646, 1986.

- 12 CROWE, R. R.- The role of genetics in the etiology of panic disorder. *Psychiatry Update*: Vol. III: 402: American Psychiatric Press, Inc. Washington D. C., 1984.
- 13 DAGER, S. R.; COMESS, K. A.; DUNNER, D. L.- Differentiation of Anxious Patients by Two-Dimensional Echocardiographic Evaluation of the Mitral Valve. *Am. J. Psychiatry* 143:533, 1986.
- 14 DEVEREUX, R. B.; PERLOFF, J. K.; REICHEK, N.; JOSEPHSON, M. E.- Mitral Valve Prolapse. *Circulation* 54:3, 1976.
- 15 FYER, A. J.; KLEIN, D. F.- Agoraphobia, Social Phobia, and Simple Phobia. *Psychiatry*, Vol. 1:33:1, J. B. Lippincott & Co. N. Y., 1985.
- 16 FARRERAS VALENTI, P.- *Medicina Interna. Enfermedades del Corazón*. Pág. 640, Tomo 1. 7ª Ed. Editorial Marín, S. A. Barcelona, 1967.
- 17 FREEMAN, A. M.; FOLKS, D. G.- Psychiatric Aspects of Cardiovascular Disease. *Psychiatry* Vol. 2:118, pag. 1; Eds. Michels R. Cavenar J. O. y cols. J. B. Lippincott Co. Philadelphia, 1985.
- 18 FREUD, S.- A general introduction to psychoanalysis. Traducción de Riviere J. New York: Garden City Publishing Co. Inc. 1938.
- 19 GIANNINI, A. J.; PRICE, W. A.; LOISELLE, R. H.- Prevalence of Mitral Valve Prolapse in Bipolar Affective Disorder. *Am. J. Psychiatry* 141:991, 1984.
- 20 GORMAN, J. M.- The biology of anxiety. *Psychiatry Update*, Vol. III, 467, American Psychiatric Press, Inc. Washington D. C., 1984.
- 21 GORMAN, J. M.; LIEBOWITZ, M. R.- Panic and anxiety disorders. *Psychiatry*, Vol. 1. 32:1. J. B. Lippincott & Co. N.Y. 1985.
- 22 HARTMAN, N.; KRAMER, R.; BROWN, W. T.; DEVEREUX, R. B.- Panic Disorder in Patients with Mitral Valve Prolapse. *Am. J. Psychiatry* 139:669, 1982.
- 23 LIBERTHSON, R.; SHEEHAN, D. V.; KING, M. E.; WEYMAN, A. E.- The Prevalence of Mitral Valve prolapse in Patients with Panic Disorders. *Am. J. Psychiatry* 143:511, 1986
- 24 LIEBOWITZ, M. R.; KLEIN, D. F.- Differential Diagnosis and Treatment of Panic Attacks and Phobic States. *Ann. Rev. Med.* 32:583, 1981.
- 25 LIEBOWITZ, M. R.; GORMAN, J. M.; FYER, A.; DILLON, D.; LEWIT, M.; KLEIN, D. F.- Possible Mechanisms for Lactate's Induction of Panic. *Am. J. Psychiatry* 143:495, 1986.
- 26 LOWN, B.- Mental Stress, Arrhythmias and Sudden Death. *Am. J. Medicine* 72:177, 1982.
- 27 LUBAN-PLOZZA, B.; POLDINGER, W.- *El enfermo psicossomático y el médico práctico*. Ediciones Roche, Basilea, Suiza. 1975
- 28 MARAÑON, G.- *Manual de diagnóstico etiológico*. 12ª Ed. Espasa-Calpe. S. A. Madrid, 1974.
- 29 MARKIEWICS, W.; STONER, J.; LONDON, E.; HUNT, S. A.; POPP, R. L.- Mitral Valve prolapse in One Hundred Presumably Healthy Young Females. *Circulation* 53:464, 1976.
- 30 MARKS, I.M.- *Fears and Phobias*. London: William Heinemann medical books, ltd. 1969.
- 31 MAVISSAKALIAN, M.; SALERNI, R.; THOMPSON, M. E.; MICHELSON, L.- Mitral Valve Prolapse and Agoraphobia. *Am. J. Psychiatry* 140:1612, 1983.
- 32 MAZZA, D. L.; MARTIN, D.; SPACAVENTO, L.; JACOBSEN, J.; GIBBS, H.- Prevalence of Anxiety Disorders in Patients with Mitral Valve Prolapse. *Am. J. Psychiatry* 143:349, 1986.
- 33 MIMBS, J. W.; LUDBROOK, P. A.; WEISS, A. N.- Echocardiographic detection of Mitral Valve Prolapse: Exclusion of false positive diagnosis and determination of inheritance. (Resumen: 128) *Circulation* 51-52: 11-34, 1975.

- 34 MORGANROTH, J.; JONES, R. H.; CHEN, C. C.; NAITO, M.- Two Dimensional Echocardiography in Mitral, Aortic and Tricuspid Valve Prolapse. *Am. J. Cardiol.* 46:1164, 1980.
- 35 NISHIMURA, R. A.; McGOON, M. D.; SHUB, C.; MILLER, F. A.; JILSTRUP, D. M.; TAJIK, A. J.- Echocardiographically documented Mitral-Valve Prolapse. *N. Engl. J. Med.* 313:1305, 1985.
- 36 NOYES, R.; CROWE, R. R.; HARRIS, E. L.; HAMRA, B. J.; McCHESNEY, C. M.; CHAUDHRY, D. R.- Relationship Between Panic Disorder and Agoraphobia. A Family study. *Arch. Gen. Psychiatry* 43:227, 1986.
- 37 PROCACCI, P. M.; SAVRAN, S. V.; SCHREITER, S. L.; BRYSON, A. L.- Clinical Frequency and implications of mitral valve prolapse in the female population. (Resumen 304) *Circulation* 51-52:II-78, 1975.
- 38 REIMAN, E. M.; RAICHLE, M. E.; ROBINS, E.; BUTLER, F. K.; HERSCOVITCH, P.; FOX, P.; PERLMUTTER, J.- The Application of Positron Emission Tomography to the study of Panic Disorder. *Am. J. Psychiatry* 143:469, 1986.
- 39 RETCHIN, S. M.; FLETCHER, R. M.; EARP, J. A.; LAMSON, N.; WAUGH, R. A.- Mitral Valve Prolapse. Disease or Illness?. *Arch. Inter. Med.* 146: 1081, 1986.
- 40 ROYE, J. A.; BASTA, L. L.- Echocardiographic Pattern of Mitral Valve Prolapse produced with special maneuvers in healthy individuals. (Resumen: 930). *Circulation* 51-52 (Suplemento 2): II-235, 1975.
- 41 SHEAR, M. K.; DEVEREUX, R. B.; KRAMER-FOX, R.; MANN, J. J.; FRANCES, A.- Low Prevalence of Mitral Valve Prolapse in Patients with Panic Disorder. *Am. J. Psychiatry* 141:302, 1984.
- 42 SPITZER, R. L.; WILLIAMS, J. B. W.- Diagnostic issues in the DSM-III Classification of the Anxiety Disorders. *Psychiatry Update*. Vol. III, Pag. 392. American Psychiatric Press Inc. Washington, D. C., 1984.
- 43 SPIVAK, J. L.; BARNES, H. V.- *Manual of Clinical Problems in Internal Medicine. Mitral valve Prolapse.* 2ª Ed. Little. Brown and Co. Boston, 1974.
- 44 STEKEL, W.- *Estados Nerviosos de angustia y su tratamiento.* Buenos Aires. Ediciones Imán, 1952.
- 45 SUROS, J.- *Semiología médica y Técnica exploratoria.* Salvat Editores S. A. Barcelona, 4ª Ed. 1970.
- 46 TAYLOR, C. B.; SHEIKH, J.; AGRAS, W. S.; ROTH, W. T.; MARGRAF, J. EHLERS, A. MADDOCK, R. J.; GOSSARD, D.- Ambulatory heart rate changes in patients with panic attacks. *Am. J. Psychiatry* 143:478, 1986.
- 47 THYER, B. A.; HIMLE, J.; CURTIS, G. C.; CAMERON, O. G.; NESSE, R. M.- A Comparison of Panic Disorder and Agoraphobia with Panic Attacks. *Comprehensive Psychiatry*, 26:208, 1985.
- 48 WOOLEY, C. F.- Were are the Diseases of Yesterday?. Editorial. *Circulation* 53:749, 1976.