

## ACIDO VALPROICO EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE PANICO: A PROPOSITO DE UN CASO\*

Por JAVIER E. SAAVEDRA \*\*

### RESUMEN

*Usualmente el trastorno de pánico tiene una buena respuesta a los tratamientos farmacológicos universalmente indicados en este trastorno. Sin embargo, existe un porcentaje no desdeñable de pacientes resistentes a los mismos o que presentan reacciones relacionadas a los mismos fármacos, o generan problemas de adicción. Con relación a un caso, se realiza una revisión de los trabajos publicados concernientes al uso del ácido valproico en el trastorno de pánico, revisando su posible mecanismo de acción y las posibles implicancias para entender este trastorno. La evidencia preliminar sugiere que el ácido valproico sería efectivo en el tratamiento del trastorno de pánico, pero se requiere mayores estudios, especialmente controlados, para confirmar su utilidad en este trastorno. De ser así abriría interesantes fuentes de futuras investigaciones sobre la etiopatogenia del trastorno de pánico. Se postula, asimismo, que el ácido valproico podría ser útil también como coadyuvante o facilitador en el tratamiento de los casos resistentes.*

### SUMMARY

*Usually panic disorder has a good response to psychopharmacological treatments traditionally used in this disorder. Nevertheless, there exists a group of patients who are treatment resistant or can have addiction problems to them. In relation to a case, a review is undertaken on the studies or reports related to the use of valproic acid in the treatment of panic disorder, and the possible mechanism beneath its actions. Preliminary evidence suggest that valproic acid would be effective in the treatment of this disorder, nevertheless, more systematic studies are needed to confirm it. If it proves so, it would bring interesting avenues for future research on the ethiopathogeny of this disorder. It is also proposed that valproic acid could be used as an adjuvant or facilitator in the treatment of resistant cases.*

**PALABRAS-CLAVE :** Trastorno de pánico, ácido valproico, anticonvulsivantes, tratamiento.

**KEY WORDS :** Panic disorder, valproic acid, anticonvulsants, treatment.

---

\* Trabajo presentado en el I Congreso Peruano de Psiquiatría Biológica "Honorio Delgado ", noviembre de 1996.

\*\* Profesor Auxiliar del Departamento de Psiquiatría de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Jefe de la Unidad de Evaluación y Diagnóstico del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".

El trastorno de pánico es un padecimiento relativamente frecuente y muy discapacitante cuando no es diagnosticado o tratado adecuadamente<sup>1</sup>. Los estudios epidemiológicos en el mundo han encontrado consistentemente que la prevalencia de vida del trastorno de pánico está entre el 1.5 y 3.5%<sup>2</sup>; y en nuestro medio el estudio epidemiológico en el distrito de Independencia encontró una prevalencia de vida del 2.1%<sup>3</sup>. Los antidepresivos tricíclicos (ADT), los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs), el alprazolam y en general, todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) han demostrado ser efectivos para el tratamiento del trastorno de pánico<sup>4</sup>. Sin embargo, entre el 20 y 30% de los pacientes con trastorno de pánico pueden ser resistentes al tratamiento<sup>5</sup>, o ser intolerantes a él, especialmente a los ADT. En otros casos presentan problemas al discontinuarlos o riesgos de dependencia, especialmente con las benzodiacepinas<sup>6,7</sup>. En el caso de los ISRSs, éstos han demostrado un perfil muy favorable, aunque, se ha observado en algunos casos un incremento inicial de los ataques de pánico o de la ansiedad que puede hacer que el paciente abandone el tratamiento prematuramente<sup>8</sup>. En los últimos años han aparecido informes sobre el clonazepam, un antiepiléptico benzodiacepínico, cuyo uso se ha extendido ampliamente en la psiquiatría y está siendo incluido en el tratamiento del trastorno de pánico<sup>9</sup>.

La aparición de nuevos usos de psicofármacos conocidos, pero de acción disímil a los tradicionales, no sólo puede ser importante como tratamientos alternativos, sino que aportan en forma substantiva al conocimiento etiopatogénico de la enfermedad. En este sentido los reportes de respuestas favorables del trastorno de pánico al ácido valproico<sup>10,11,12</sup> se convierten en interesantes fuentes de nuevas teorías. A continuación se presenta el caso

del tratamiento con ácido valproico de un paciente con trastorno de pánico en una consulta ambulatoria.

### CASO CLINICO

El Sr. A, es un varón de 41 años, abogado de profesión, sin antecedentes familiares de importancia, salvo un padre estricto y muy exigente. Los antecedentes personales psiquiátricos se limitan a una personalidad premórbida de rasgos evasivos. La enfermedad actual se inicia cuando tenía 24 años, en forma brusca, durante una de sus clases de derecho. Súbitamente, experimenta un desvanecimiento, sensación de muerte, palpitaciones, sudoración profusa, palidez y sequedad de mucosas. A partir de entonces presentaba estas crisis en cualquier momento y con el paso de los meses empezaron a aumentar en intensidad y frecuencia. Acudió a múltiples facultativos sin encontrar una solución a su problema. Cada vez se sentía más inseguro y el temor a que se le presente las crisis aumentaba, tenía miedo a estar solo. El paciente pensaba que su problema se podía relacionar a la educación que recibió por parte de su padre quien era muy exigente con él. Después de tres años de haber iniciado la enfermedad despertó repentinamente una noche con la idea de matar a su padre, idea que rechazaba rotundamente pero que no podía evitar. Esto motivó su primera consulta psiquiátrica siendo tratado como un paciente psicótico recibió un tratamiento basado en trifluoperazina 3mg por día. No mejoró con relación a las crisis de pánico aunque su ansiedad disminuyó levemente. Tomó esta medicación por tres años y la fue dejando paulatinamente al sentirse mejor y recibir apoyo emocional de su actual esposa. Durante 6 años estuvo sin medicación, las crisis disminuyeron de frecuencia, presentándose una cada 2 a 3 meses.

Coincidiendo con la terminación de una especialidad en su carrera, reaparecieron los síntomas, pero esta vez aumentaron en intensidad y frecuencia. Se automedicó con trifluoperazina 3mg/día y diazepam 20mg/día disminuyendo levemente sus molestias especialmente aquellas que experimentaba después de las crisis. La persistencia de su sintomatología pronto fue afectando su estima personal, sintiéndose más inseguro que en los primeros años. Las crisis se presentaban hasta dos veces al día. Empezó a restringir más sus actividades y su rendimiento disminuyó marcadamente. Un apoyo psicológico y psicoterapéutico no lo ayudó. Insistió en una evaluación cardiológica siendo diagnosticado de Síndrome de Wolff-Parkinson-White recibiendo tratamiento con propranolol 60mg/día con lo que mejoró levemente pero no desaparecieron las crisis.

Insistió en una nueva consulta psiquiátrica siendo diagnosticado de trastorno de pánico, recibió Motival® 10mg t.i.d. (nortriptilina 10mg + flufenazina 0.5mg) asociado a clonazepam 1.5mg/día. A las dos semanas de iniciada la medicación mejoró sustancialmente, disminuyendo las crisis de 1 o 2 veces por día a 1 o 2 veces por semana. Reapareció en la consulta 8 semanas después, continuando con la mejoría, pero las crisis persistían. Se cambió Motival® por paroxetina 20mg/día y se sugirió que continuara con clonazepam 1.5mg/día. A los pocos días, el paciente suspendió la paroxetina por propia iniciativa porque experimentó mucha intranquilidad y las crisis aumentaron en frecuencia e intensidad. En estas circunstancias se le indicó que continuara con el clonazepam (1.5mg/día) y que asociara ácido valproico en forma progresiva hasta 1000mg por día. A los 3 días de iniciar la medicación, las crisis de ansiedad desaparecieron completamente. El paciente tomó la medicación por 20 días más y la suspendió por somnolencia, continuando sólo con Clonazepam 1.5 mg./día. Cuarto meses después

reapareció el paciente en la consulta, continuaba libre de síntomas, de buen ánimo, como no se sentía muchos años atrás. Se indicó que continuará con Motival® 10 mg. q. i. d. y que suspendiera el Clonazepam. Un año después el paciente continuaba sin síntomas, durante este tiempo sólo en una oportunidad presentó una leve intranquilidad. Anímicamente se encontraba bien.

## DISCUSION

La evidencia preliminar (tabla 1) sugiere que el ácido valproico sería efectivo en el tratamiento del trastorno de pánico, aunque sólo se cuenta con un estudio controlado que demuestra ser superior a placebo<sup>11</sup>. Otro estudio<sup>12</sup> evaluó el efecto del ácido valproico para prevenir la reaparición de crisis de pánico inducidas por lactato en pacientes con trastorno de pánico que previamente habían presentado crisis provocadas por la infusión inicial. El estudio encontró que 10 de los 12 pacientes que habían experimentado síntomas de pánico producidas por la infusión de lactato inicial antes del tratamiento con ácido valproico, no presentaron los síntomas después de la infusión posterior. Los tres estudios abiertos han encontrado respuestas bastante alentadoras y en uno de ellos, 11 de los 12 pacientes que ingresaron al estudio decidieron continuar el tratamiento, manteniendo la mejoría después de 6 meses de seguimiento, lo que descartaría un posible efecto placebo<sup>13</sup>. Una serie de descripciones de casos lo encuentran útil en pacientes con comorbilidad psiquiátrica y física. En general, las dosis prescritas han ido desde los 500mg hasta los 2000mg, fluctuando en promedio entre los 1100 y los 1330mg. No se han reportado efectos colaterales mayores, aunque un inicio progresivo es recomendable.

En el caso descrito, a diferencia de los hasta ahora descritos se trata de la adición de ácido valproico a un paciente que había

tenido una respuesta parcial al tratamiento. No podemos discutir si una dosis mayor de nortriptilina hubiese revertido los síntomas, sin embargo, la asociación de ácido valproico 1000mg a 1.5 mg de clonazepan produjo una reducción notable en corto tiempo de los síntomas y esta mejoría se mantuvo aún 4 meses después de discontinuar la medicación. Este efecto podría también ser adjudicado al clonazepan, pero hasta antes de la adición del ácido valproico, este no había sido suficiente para detener los síntomas, aún en asociación con un antidepresivo. En este caso, el efecto observado con el ácido valproico podría ser similar al observado en el tratamiento de la depresión resistente donde la mejoría clínica producida por la adición de otros

psicofármacos se mantiene en algunos casos aún después de discontinuar tempranamente el tratamiento adicionado<sup>14</sup>.

#### POSIBLE MECANISMO DE ACCION

Desde su innovadora eficacia en el tratamiento del trastorno bipolar, el ácido valproico ha despertado interés en su mecanismo de acción. Entre los hallazgos relacionados al posible mecanismo de acción en este trastorno se ha mencionado la disminución del recambio de dopamina y el efecto estimulador sobre GABA A con la disminución en el recambio de GABA, similar al producido por litio<sup>20</sup>. El ácido valproico ha demostrado producir efectos

**TABLA 1**  
ESTUDIOS SOBRE EL USO DE ÁCIDO VALPROICO EN EL TRASTORNO DE PÁNICO O SIMILARES

Referencia	N	Diseño	Resultados	Comentarios
Roy-Birne, 1988 <sup>15</sup>	1	Caso	1++	EEG anormal, lóbulo temporal/occipital
Primeau & Fontaine, 1988 <sup>10</sup>	10	Abierto	6/10++	No EEG
Lum <i>et al</i> , 1990 <sup>11</sup>	12	Placebo controlado	VAP>P	No EEG
McElroy <i>et al</i> , 1991 <sup>16</sup>	1	Caso	1++	EEG normal
Keck <i>et al</i> , 1993 <sup>12</sup>	14	Abierto	10/14++	Prueba de lactato bloqueada por VAP, 3meses seg.ok
Brady <i>et al</i> , 1994 <sup>17</sup>	2	Caso	2++	Comorbilidad c/ T.bipolar
Woodman & Notes, 1994 <sup>13</sup>	12	Abierto	9/12++	EEG ?, 11/6m ok Prom.1330mg/día
Roberts <i>et al</i> , 1994 <sup>18</sup>	1	Caso	1++	Comorbilidad c/ Abuso de sust.
Marazzitti & Cassano, 1996 <sup>19</sup>	1	Caso	1++	Comorbilidad c/ Esclerosis mult. MRI anormal

en animales compatibles con acciones ansiolíticas no explicadas por otros sistemas, como el opioide<sup>21</sup>, y similares a los producidos por las benzodiazepinas SHEPHARD, 1987, citado por <sup>12</sup>.

Dos líneas relacionan el ácido valproico con la ansiedad. La primera es la relacionada a su efecto sobre el receptor de GABA A. Los modelos animales demuestran que aquello que aumenta la neurotransmisión gabaérgica ejerce un efecto ansiolítico. El mecanismo de acción de las benzodiazepinas ha sido relacionado a su efecto sobre un complejo macromolecular que incluye el receptor de GABA A y su acción sobre canales de cloro. Debido a que canales del receptor GABA A admiten selectivamente el anión cloro a la neurona, la activación del receptor GABA A hiperpolariza la neurona y causa un efecto inhibitorio<sup>22</sup>. Este efecto central sobre el receptor benzodiazepínico se ha encontrado también con el ácido valproico, el cual, además, ejerce acción sobre receptores GABA B. En contraste, la carbamacepina tiene efecto sobre el receptor GABA B, pero no sobre el GABA A y su acción se produce a nivel periférico y no central del receptor benzodiazepínico. El receptor GABA B también tiene un papel inhibitorio pero bajo otros mecanismos y no está tan distribuido en el sistema nervioso central como el receptor GABA A<sup>22</sup>. Como la carbamacepina no tendría un efecto antipánico, la acción central sobre el receptor benzodiazepínico sería crucial para el efecto antipánico no relacionado a anomalías electro-encefalográficas<sup>23</sup>. La efectividad del alprazolam y del clonazepam en el control del trastorno de pánico, confirmarían estas observaciones, pero no el hecho que las demás benzodiazepinas no sean tan efectivas, por lo cual la eficacia de dichas drogas podría estar relacionada a otro mecanismo.

Un segundo aspecto que no puede dejarse de lado es si la acción anticonvulsiva del ácido valproico estaría ligada a su efecto

antipánico. GORMAN *et al.*<sup>24</sup> han postulado que los tres componentes del trastorno de pánico, el ataque de pánico agudo, la ansiedad anticipatoria y la evitación fóbica, se relacionan a tres lugares específicos del sistema nervioso central: el tronco cerebral, el sistema límbico y la corteza prefrontal, respectivamente. Si bien los autores centran el origen del trastorno en el tronco cerebral (locus coeruleus), sostienen que las repetidas estimulaciones de las neuronas límbicas por descargas provenientes del tallo cerebral, disminuirían el umbral de estimulación excitatoria post-sináptica en el sistema límbico hasta que una estimulación subpánica es capaz de mantener la ansiedad anticipatoria, en un modelo del fenómeno de *kindling*. Esta ansiedad anticipatoria podría alcanzar tal nivel que pueda de por sí disparar un nuevo ataque de pánico y generar un círculo vicioso. También admiten los autores la posibilidad que descargas en el sistema límbico sean primariamente las responsables del inicio del ataque, ya que se ha encontrado que la estimulación de estructuras límbicas en humanos produce sensaciones tipo pánico. El demostrar que el *kindling* límbico es el responsable no sólo de la ansiedad anticipatoria, sino también del origen de los ataques de pánico, sería valioso para intentar comprender el mecanismo de acción del ácido valproico. Las evidencias que apoyan esta teoría se mencionan a continuación.

Se ha encontrado que pacientes con epilepsia pueden tener ataques de pánico que son difíciles de diferenciar de las convulsiones, especialmente cuando están asociados con marcada despersonalización<sup>25,26</sup> y estos casos han respondido algunas veces a medicación antipánico o a una combinación con antiépilépticos<sup>26,27</sup>. Se ha postulado que el origen de las crisis de pánico en estos pacientes podría estar relacionado a la creación de focos secundarios límbicos a partir de la estimulación de

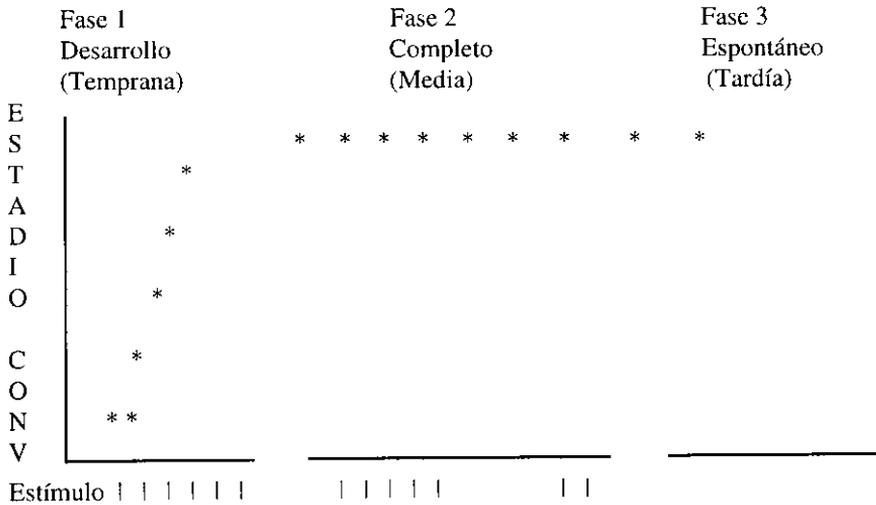
otros focos epilépticos, a través del fenómeno de *Kindling*<sup>26</sup>.

A este mismo fenómeno, Post *et al*<sup>28</sup> han adjudicado la aparición de ataques de pánico espontáneos asociados al consumo de cocaína<sup>28</sup>. En este caso se postula que el efecto correspondería al modelo farmacológico de *Kindling* de los anestésicos locales en el desarrollo de convulsiones. Bajo este postulado la estimulación continua pasaría por tres fases antes de provocar la aparición espontánea de las crisis de pánico (tabla 2). La primera fase de desarrollo se caracterizaría por la disminución progresiva del umbral para causar las crisis; la segunda fase se caracterizaría por la aparición de crisis de pánico de origen límbico

asociados a cada consumo de cocaína y finalmente en la tercera fase aparecerían crisis de pánico espontáneas independientemente del estímulo que las provocó<sup>28</sup>.

Este paradigma también ha llevado a estos autores a tratar de explicar las crisis de pánico no inducidas por drogas. Es conocido que el inicio del trastorno de pánico está enmarcado en períodos de elevado estrés. Estos autores postulan que los efectos de la cocaína comparten sustratos comunes con efectos de estrés. Por ejemplo, la cocaína también libera hormona corticotrópica, la cual ha demostrado inducir convulsiones límbicas después la aplicación intraventricular a altas dosis<sup>28</sup>.

**TABLA 2**  
ESTADIOS DEL KINDLING EN COCAINA Y CRISIS DE PANICO



\* crisis de pánico  
Post et al, 1993

El ácido valproico parece tener un efecto inhibitorio sobre el *Kindling* límbico<sup>26</sup>. Si se confirmara el efecto antipánico del ácido valproico, su acción podría estar

relacionada a ello. La importancia de todas estas observaciones es que confirmarían el posible papel del fenómeno del *Kindling* en estructuras límbicas en el trastorno de

pánico<sup>13,28</sup>. Suficientemente llamativo es el hecho que al parecer el trastorno de pánico no respondería al tratamiento con carbamacepina<sup>29</sup>, salvo aquéllos con anormalidades en el EEG<sup>30,31</sup>; la carbamacepina bloquea la primera fase del fenómeno de *Kindling* pero no las siguientes. Todavía queda por aclarar porqué sólo algunas de la benzodiazepinas, que poseen acción inhibitoria sobre el *Kindling*, son efectivas como medicación antipánica, por lo tanto aún podría pensarse en un mecanismo de acción distinto.

En resumen, el posible papel de ácido valproico en el tratamiento del trastorno de

pánico abre vías interesantes de investigación. Aún se requieren de estudios controlados, con muestras mucho mayores para confirmar los informes preliminares, antes de poder aplicar este tratamiento en forma rutinaria. Es necesario considerar sistemáticamente otras variables como datos electroencefalográficos, forma de inicio de las crisis y efectos colaterales en estos pacientes. En relación con este último punto no debe dejar de considerarse los efectos colaterales hepáticos, que si bien son poco frecuentes en población adulta, no dejan de ser importantes al momento de las interacciones con otros psicofármacos.

### ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser untersuchte einige Patienten mit Panikatacken, die Therapieresistent sind und ausserdem die Gefahr adiktiver, Verfahren haben koennern (sein koennten). Der Verfasser untersuchte die Valproinsauere an einem dieser Therapieresistenten Patienten. Der Verfasser beschreibt die Etiopathogenesis solcher Panikatacken und die wahrscheinliche Wirkung der Valproinsuere in solchen Beschwerden.

### BIBLIOGRAFIA

1. YONKERS KA, ELLISON JM, SHERA DM, PRATT LA, COLE JO, FIERMAN E, KELLER MB, LAVORI PW: "Description of Antipanic Therapy in a Prospective Longitudinal Study". *J Clin Psychopharmacol* 16:223-232, 1996.- 2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition (DSM-IV). American Psychiatric Press. Washington D.C., 1994.- 3. MINOBE K, PERALES A., SOGI C., WARTHON D., LLANOS R., SATO T.: "Prevalencia de vida de trastornos mentales en Independencia (Lima-Perú)". *Anales de Salud Mental* 6:9-20, 1990.- 4. HYMAN SE, ARANA GW, ROSENBAUM JF: *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*, Third Edition. Little Brown and Company, Boston, 1995.- 5. BALLENGER JC, BURROWS GD, DUPONT RL, LESSER IM, NOYES R, PECKNOLD JC, RIFKIN A, SWINSON RP: "Alprazolam in Panic Disorder and Agoraphobia: Results From a Multicenter Trial. I. Efficacy in Short-term Treatment". *Arch Gen Psychiatry* 45:413-422, 1988.- 6. NOYES R, DUPONT RL, PECKNOLD JC, RIFKIN A, RUBIN RT, SWINSON RP, BALLENGER JC, BURROWS GD: "Alprazolam in Panic Disorder and Agoraphobia: Results From a Multicenter Trial. II. Patients Acceptance, Side Effects, and Safety". *Arch Gen Psychiatry* 45:423-428, 1988.- 7. PECKNOLD JC, SWINSON RP, KUCH K, LEWIS CP: "Alprazolam in Panic Disorder and Agoraphobia: Results From a Multicenter Trial. III. Discontinuation Effects". *Arch Gen Psychiatry* 45:429-436, 1988.- 8. ALTSHULER LL: Fluoxetine-Associated Panic attacks. *J Clin Psychopharmacology* 14: 433-434, 1994.- 9. TESAR GE, ROSENBAUM JF, POLLACK MH, OTTO MW, SACHS GS, HERMAN JB, COHEN LS, SPIER SA: "Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Clonazepam and Alprazolam for Panic Disorder". *J Clin Psychiatry* 52:69-76, 1991.- 10. PRIMEAU F, FONTAINE R, BECLAIR L:

- "Valproic acid and panic disorder". *Can J Psychiatry* 35:248-250, 1990.- 11. LUM M, FONTAINE R, ELIE R, ONTIVEROS A: "Divalproex sodium's antipanic effect in panic disorder: A placebo-controlled study". *Biol Psychiatry* 27: 164A-165A, 1990.- 12. KECK PE, TAYLOR VE, TUGRUL KC, McELROY SL, BENNETT JA: "Valproate treatment of panic Disorder and Lactate-Induced Panic Attacks". *Biol Psychiatry* 33:542-546, 1993.- 13. WOODMAN CL, NOYES RN: "Panic Disorder: Treatment With Valproate". *J Clin Psychiatry* 55:134-136, 1994.- 14. MAXMEN JS, WARD NG: *Psychotropic Drugs Fast Facts*, 2nd edition. Norton & Company, New York, 1995.- 15. ROY-BYRNE PP, WARD NG, DONNELLY PJ: "Valproate in anxiety and withdrawal syndromes". *J Clin Psychiatry* 50 (3,suppl):44-48, 1989.- 16. KECK PE, McELROY SL, FRIEDMAN LM: "Valproate and carbamazepine in the treatment of panic and posttraumatic stress disorders, withdrawal states, and behavioral dyscontrol syndromes". *J Clin Psychopharmacology* 12:36S-41S, 1992.- 17. BRADY KT, SONNE S, LYDIARD RB: "Valproate Treatment of Comorbid Panic Disorder and Affective Disorders in Two Alcoholic Patients". *J Clin Psychopharmacology* 14:81-82, 1994.- 18. ROBERTS JM, MALCOLM R, SANTOS AB: "Treatment of Panic Disorder and Comorbid Substance Abuse With Divalproex Sodium (letter)". *Am J Psychiatry* 151:1521, 1994.- 19. MARAZZITI D, CASSANO GB: "Valproic Acid for Panic Disorder Associated With Multiple Sclerosis (letter)". *Am J Psychiatry* 153:842-843, 1996.- 20. POST RM, WEISS SRB, CHUANG D: "Mechanisms of Action of Anticonvulsants in Affective Disorder: Comparisons with Lithium". *J Clin Psychopharmacol* 12:23S-35S, 1992.- 21. BARROS HMT, TANNHAUSER SL, TANNHAUSER MAL, TANNHAUSER M: "Effect of sodium valproate on the open-field behavior of rats. Brazilian". *J Med Biol Res* 25:281-287, 1992.- 22. HYMAN SE, NESTLER EJ: "Overview of Neuropsychopharmacology". En *The Molecular Foundations of Psychiatry*, American Psychiatric Press, Washington, 1993.- 23. KECK PE, McELROY SL, TUGRUL KC, BENNETT JA, SMITH JMR: "Antiepileptic Drugs for the Treatment of Panic Disorder". *Neuropsychobiology* 27:150-153, 1993.- 24. GORMAN JM, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, STEIN J: "A Neuroanatomical Hypothesis for Panic Disorder". *Am J Psychiatry* 146: 148-161, 1989.- 25. LICHTMAN WA: *Organic Psychiatry* 2nd ed, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987.- 26. WEILBURG JB, BEAR DM, SACHS G: "Three Patients With Concomitant Panic Attacks and Seizure Disorder: Possible Clues to the Neurology of Anxiety". *Am J Psychiatry* 144:1053-1056, 1987.- 27. SILVER JM, HALES RE, YUDOFKY SC: "Psychiatric Consultation to Neurology". En *Review of Psychiatry* Vol 9. Editado por Tasman A, Goldfinger SM, Kaufmann CA. American Psychiatric Press, Washington, 1990.- 28. POST RM, WEISS SRB, UHDE TW, CLARK M, ROSEN JB: "Implications of Cocaine Kindling. Induction of the Proto-oncogene c-fos, and Contingent Tolerance". En *Biology of Anxiety Disorders*. Editado por Hoehn-Saric, McLeod DR, American Psychiatric Press, Washington, 1993.- 29. UHDE TW, STEIN MB, POST RM: "Lack of efficacy of carbamazepine in the treatment in panic disorder". *Am J Psychiatry* 145:1104-1109, 1988.- 30. EDLUND MJ, SWANN AC, CLOTHIER J: "Patients with panic attacks and abnormal EEG results". *Am J Psychiatry* 144:508-509, 1987.- 31. TONDO L, BURRAI C, SACMONATTI L, TOCCA FONDI F, PODOGHE A, MINNAI G, TUNDO A, FLORIS G, "Carbamazepine in panic disorder". *Am. J. Psychiatry* 146:558-559, 1989.