

Ansiedad generalizada

23/03/2004 Guías Clínicas 2004; 4 (10)

Elaborada con opinión de expertos y revisión posterior por colegas

Conflicto de intereses: Ninguno declarado

Autores: Castro Dono, Carlos (*) Esteban Fernández, Blanca (**) Alberdi Sodupe Jesús (*)
 (*) Doctor en Medicina. Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario "Juan Canalejo-Marítimo de Oza". SERGAS- A Coruña
 (**) Farmacéutica de Atención Primaria. Centro de Salud de Betanzos. SERGAS- A Coruña

Contenido:

- ¿De qué hablamos?
- Problemas orgánicos que pueden presentar síntomas de ansiedad
- Algoritmo diagnóstico
- ¿Cómo tratarla?
- Benzodiazepinas
- Farmacocinética
- Uso clínico
- Nuevas alternativas terapéuticas: Antidepresivos

¿De qué hablamos?

Cierto grado de ansiedad está presente en la vida cotidiana; este umbral emocional normal, equivale a un adecuado estado de alerta y permite mejorar el rendimiento. La ansiedad cuando no es excesiva presenta aspectos positivos ya que estimula el aprendizaje y el desempeño de las labores.

Sin embargo, cuando rebasa cierto margen, lleva a una evidente sensación de malestar y detrimento del rendimiento, que traen aparejados otros síntomas, tales como aprensión y temor, además de síntomas "somáticos" de hiperestimulación simpática. Son los trastornos de ansiedad.

Así, es frecuente que estos pacientes acudan a su médico de cabecera y u otros especialistas preocupados por los síntomas de esta enfermedad pensando que tienen una enfermedad orgánica grave.

CRITERIOS SEGÚN DSM-IV DE TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Criterios DSM-IV-TR para el diagnóstico de F41.1 Trastorno de ansiedad generalizada (300.02)

- A. Ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva) sobre una gran cantidad de acontecimientos o actividades (como el rendimiento laboral o escolar), que se prolongan más de 6 meses.
- B. Al individuo le resulta difícil controlar este estado de constante preocupación.

- Cierta grado de ansiedad está presente en la vida cotidiana. Cuando rebasa cierto margen, lleva a una evidente sensación de malestar y detrimento del rendimiento >>>>

- La característica esencial del Trastorno de ansiedad generalizada según la *CIE-10* es una ansiedad persistente y generalizada, que no está limitada y que no predomina en ninguna circunstancia ambiental en particular >>>>

- Las benzodiazepinas son los fármacos más empleados en el tratamiento de la ansiedad generalizada >>>>

- Tras la administración oral todas se absorben con facilidad, alcanzando la máxima concentración en las primeras cuatro horas. Su biodisponibilidad es casi completa. >>>>

- La absorción por vía intramuscular y rectal es errática, con niveles plasmáticos menores a los de la vía oral. La vía intravenosa precisa una perfusión lenta, a ritmo inferior a 10 mg/ min. de diazepam o fármaco equivalente. Debe reservarse para los casos de urgencia, estimando el riesgo de depresión respiratoria >>>>

- Las benzodiazepinas son los fármacos de elección en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Es recomendable prescribirlas durante un período de tiempo limitado, aplicando además los enfoques terapéuticos psicossociales >>>>

- C. La ansiedad y preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (en los niños sólo se requiere uno de ellos), algunos de los cuales han persistido más de 6 meses:
- Inquietud o impaciencia
 - Fatigabilidad fácil
 - Dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco
 - Irritabilidad
 - Tensión muscular
 - Alteraciones del sueño (dificultad para conciliar o mantener el sueño, o sensación al despertarse de sueño no reparador)
- D. El centro de la ansiedad y de la preocupación no se limita a los síntomas de un trastorno; por ejemplo, la ansiedad o preocupación no hacen referencia a la posibilidad de presentar una crisis de angustia (como en el trastorno de angustia), pasarlo mal en público (como en la fobia social), contraer una enfermedad (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), estar lejos de casa o de los seres queridos (como en el trastorno de ansiedad por separación), engordar (como en la anorexia nerviosa), tener quejas de múltiples síntomas físicos (como en el trastorno de somatización) o padecer una enfermedad grave (como en la hipocondría), y la ansiedad y la preocupación no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno por estrés postraumático.
- E. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- F. Estas alteraciones no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas, fármacos) o a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo) y no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno generalizado del desarrollo.

Es el trastorno de ansiedad más frecuente en atención primaria. Su prevalencia se sitúa en torno al 5 % de la población general, es más frecuente dentro del sexo femenino (2:1) y su momento de aparición suele ser la edad adulta. Su curso suele ser variable, pero en general tiende a ser fluctuante y crónico, con fases de mejoría y empeoramiento que generalmente se relacionan con situaciones de estrés ambiental.

Debemos considerar las complicaciones de la patología ansiosa no tratada o reconocida de forma tardía. El paciente ansioso puede buscar mejoría sintomática en el alcohol y otras sustancias, y no es raro el abuso de éstas. Tampoco es extraño que la ansiedad crónica provoque en el paciente una desmoralización que puede dar lugar a la coexistencia de síntomas depresivos. Cabe recordar la mayor incidencia de enfermedad psicósomática en individuos que padecen ansiedad sostenida. La detección precoz de los trastornos ansiosos y su tratamiento apropiado no solo pueden evitar estas complicaciones al enfermo, sino también economizar recursos sanitarios consumidos innecesariamente.

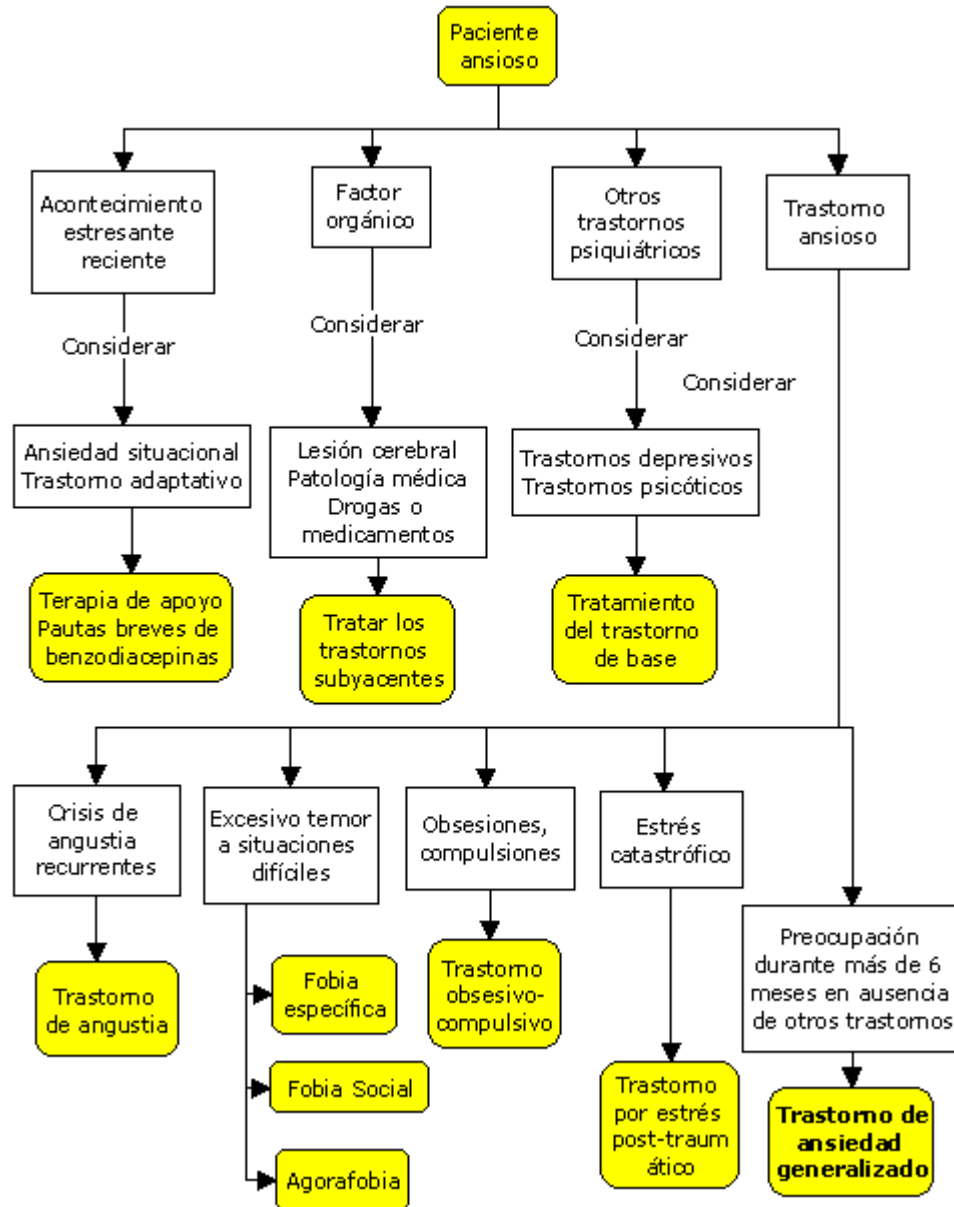
Es fundamental recordar que, para llegar a un diagnóstico correcto, hay que hacer una buena historia clínica, que oriente el diagnóstico diferencial tanto de patologías orgánicas subyacentes, como diferentes cuadros psiquiátricos donde la ansiedad es un síntoma relevante (ej. ansiedad simple, TAG, pánico o angustia, ansiedad fóbica, entre otros); así como diagnóstico de patologías comórbidas.

Problemas orgánicos que pueden agravar o presentar síntomas de ansiedad

1. Endocrinológicos: hipo o hipertiroidismo, hipoglucemia, insuficiencia adrenal, hiperadrenocorticismos, feocromocitoma, menopausia...
2. Cardiovasculares: ICC, insuficiencia coronaria, TEP, arritmias, prolapso mitral...
3. Respiratorio: asma, EPOC, neumonías, trastornos de ventilación...
4. Alteraciones metabólicas: diabetes, porfiria, hipoxia, hipocapnia, hipoglucemia hiperpotasemia, hipercapnia, hiponatremia...
5. Neurológico: neoplasia, encefalitis, disfunción vestibular, epilepsia temporal, migrañas...
6. Intoxicaciones: plomo...
7. Hematológicas: anemia, déficit de B12...
8. Otras: infección urinaria en ancianos, síndrome de fatiga crónica, cáncer...

9. Yatrogenia: Antidepresivos (IRS) anticonvulsivantes (carbamacepina, etosuximida), antimicrobianos (cefalosporinas, ofloxacino, aciclovir, isoniazida), broncodilatadores (teofilinas, beta 2 agonistas) intoxicación digitálica, estrógenos, insulina en hipoglucemias, AINES (indometacina), antihistamínicos, antagonistas del canal del calcio (felodipina), dopamina, inotrópicos (adrenalina, noradrenalina), levodopa, corticosteroides, Tiroxina...
10. Drogas: cafeína, anfetaminas, cocaína, alcohol...

Algoritmo diagnóstico



¿Cómo tratarla?

El tratamiento de la ansiedad generalizada debe orientarse a:

- Reestructurar elementos del mundo externo e interno del sujeto (*psicoterapias introspectivas*).
- Enseñar al paciente técnicas y conocimientos para mejorar el rendimiento (*terapias cognitivas, aprendizaje en relajación*). Animar al paciente a practicar diariamente métodos de relajación con el fin de reducir los síntomas físicos. Identificar y superar preocupaciones exageradas.

- Dar recomendaciones que puedan reducir la ansiedad o hacerle sentirse acompañado (*terapias de apoyo*). Animar al paciente a realizar actividades relajantes o de ocio, y a retomar las conductas que han sido beneficiosas para él en el pasado.
- Fármacos que mitiguen la ansiedad: los tratamientos usados en las últimas décadas en el TAG han sido las benzodiacepinas y ansiolíticos no benzodiacepínicos. Los datos surgidos a lo largo de los últimos años, han señalado que los antidepresivos pueden ser tan efectivos como los ansiolíticos para tratar el TAG. El empleo de los antidepresivos puede ser ventajoso (17,18), ya que el TAG presenta alta comorbilidad con el Trastorno Depresivo Mayor (62%) o la Distimia (37%). En los estudios realizados se encontró que los antidepresivos (imipramina, venlafaxina y paroxetina) fueron superiores al placebo en el tratamiento del TAG. Un estudio reciente demostró resultados prometedores con la sertralina en niños y adolescentes con TAG.
- Antes de su uso es imprescindible el diagnóstico diferencial del origen de la ansiedad. Otros fármacos que pueden considerarse para el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada son: buspirona, venlafaxina, ISRS, tricíclicos (por ejemplo imipramina), antihistamínicos y los antagonistas beta-adrenérgicos (propranolol).

Benzodiacepinas

Son los fármacos más empleados en el tratamiento de la ansiedad generalizada, desde que en 1960 se comercializó la primera benzodiacepina, el clordiacepóxido, sintetizado cuatro años antes. Su buena actividad farmacológica y el bajo nivel de efectos adversos, han sido factores determinantes de su rápida expansión.

	Dosis equivalente	Vida media (h)	Clasificación según vida media	Pico plasmático máximo (h)	Comienzo de la acción	Dosis ambulatoria (mg/ día)	Dosis hospitalaria (mg/ día)	Otros usos (vía parenteral disponible)
Alprazolam	0,5	12-15	Intermedia	1,5	Intermedia	0,75-3	2-10	Trastorno de pánico
Bentacepam	12,5	2,2-4,5	Corta	1-2	Intermedia	25-100	100-150	
Bromacepam	2	10-20	Intermedia	1-3	Lenta	3-12	12-24	
Brotizolam	0,5	3,6-8	Intermedia	1	Rápida	0,125-0,25	0,25-0,5	Hipnótico
Clobazam	10	9-30	Intermedia	2	Intermedia	10-30	30-60	
Clonacepam	0,5	20-40	Larga	3	Intermedia	1-4	4-8	Anticonvulsivante
Cloracepato	7,5	30-100	Larga	1,3	Rápida	5-45	45-150	Deprivación alcohólica (IV,IM)
Clordiacepóxido	10	15-40	Larga	2,2	Intermedia	5-45	45-100	Deprivación alcohólica
Clotiacepam	5	4-6	Corta	1	Rápida	5-10	20-40	
Diacepam	5	20-100	Larga	1	Rápida	5-20	20-50	Anticonvulsivante Miorrelajante Depriv. alcohólica (IV,IM)
Flunitracepam	1	9-30	Intermedia	1	Rápida	1-2	3-4	Hipnótico
Fluracepam	15	24-100	Larga	1	Rápida	15-30	45-60	Hipnótico
Halacepam	20	15-100	Larga	1-3	Intermedia	40-120	120-160	
Ketazolam	10	15-50		2-10	Intermedia	15-45	45-90	
Loprazolam	1	4-15	Intermedia	1	Rápida	1-2	2	Hipnótico
Loracepam	1	9-22	Intermedia	1,5	Intermedia	1-7,5	7,5-20	
Lormetacepam	1	9-15	Intermedia	1	Rápida	0,5-2	2-3	Hipnótico
Midazolam	7,5	1-5	Corta	0,7	Rápida	7,5-15	7,5-15	Hipnótico (IV,IM)
Nitracepam	5	15-40	Intermedia	1,7	Rápida	2,5-10	10-20	Hipnótico
Oxacepam	15	5-20	Intermedia	2,4	Lenta	10-45	45-60	
Pinacepam	5	15-20	Intermedia	--	--	5-15	15-30	
Quacepam	15	40-55	Larga	1,5	Rápida	7,5-15	15-30	Hipnótico

Triazolam	0,2	3-5	Corta	1	Rápida	0,125-0,25	0,25-1	Hipnótico
-----------	-----	-----	-------	---	--------	------------	--------	-----------

Farmacocinética

Tras la administración oral todas las benzodiazepinas se absorben con facilidad, alcanzando la máxima concentración en las primeras cuatro horas. Su biodisponibilidad es casi completa. *La absorción por vía intramuscular y rectal es errática*, determinando niveles plasmáticos menores a los de la vía oral. La *vía intravenosa* precisa una perfusión lenta, a ritmo inferior a 10 mg/ min de diazepam o fármaco equivalente. Esta vía debe reservarse para los casos de urgencia, estimando el riesgo de depresión respiratoria.

Las benzodiazepinas atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica y tienden a almacenarse en el tejido cerebral y en el tejido graso. Traspasan la placenta, alcanzando los compuestos primarios y sus metabolitos activos niveles análogos a los plasmáticos a las pocas horas de la ingesta. Otra consecuencia de su alta liposolubilidad es su paso a la leche materna.

Las benzodiazepinas sufren un proceso de biotransformación que genera *metabolitos* con actividad biológica y vida media plasmática habitualmente superior a la de los compuestos iniciales. La biotransformación incluye la oxidación, desmetilación, hidroxilación y desalquilación, dando lugar a productos que en último lugar se conjugan con el ácido glucurónico para su inactivación y excreción. Aquellas benzodiazepinas que se metabolizan por *conjugación* (lorazepam y oxazepam) pueden estar especialmente indicadas en el paciente hepatópata o anciano. Las benzodiazepinas se *excretan* principalmente por vía urinaria; entre un 60 y un 80 % se elimina en forma de metabolitos inactivos oxidados o conjugados.

Cuando se pautan benzodiazepinas a intervalos regulares, alcanzan niveles sanguíneos constantes en cinco vidas medias. De igual forma, cuando se retiran, una vez alcanzado el equilibrio estacionario, se requieren cinco vidas medias para que se elimine más del 90 % del fármaco.

Las benzodiazepinas se acoplan a receptores específicos asociados con los puntos de unión del *ácido gamma-aminoburítico (GABA)* y con los canales de cloro. La unión de las benzodiazepinas amplifica la afinidad de los receptores GABA por el GABA y, por lo tanto, aumenta el flujo de iones cloruro hacia la neurona; ésta se carga negativamente con respecto al medio, siendo más difícil de excitar. Estos compuestos promueven *cuatro efectos principales: ansiolítico, anticonvulsivante, miorrelajante e hipnótico*.

Uso clínico

Las benzodiazepinas son los *fármacos de elección* en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Lo recomendable es prescribir benzodiazepinas durante un *período de tiempo limitado*, aplicando paralelamente los enfoques terapéuticos psicosociales.

Las benzodiazepinas pueden utilizarse en ansiedad generalizada, ataques de pánico, trastornos fóbicos, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos por estrés postraumático, insomnio, ansiedad asociada a enfermedades orgánicas o al uso de ciertos medicamentos, abstinencia de sustancias (alcohol u otras drogas), ansiedad coligada a trastornos depresivos o trastornos de adaptación, estabilizador en trastornos bipolares (clonazepam), acatisia secundaria a neurolepticos, agitación psicótica, convulsiones, tensión muscular, sedación previa a la cirugía o coadyuvantes de anestesia.

En cuanto a la dosificación (ver columna de *dosis ambulatorias* en la Tabla) y dada la farmacocinética de estos compuestos, hay que aceptar que tanto el margen terapéutico como las variaciones interpersonales son considerables. La individualización es necesaria cuando se pretende una *dosis ansiolítica mínima*.

Las benzodiazepinas de ALTA POTENCIA tienen un equivalente de dosis aproximado de menos de 1 (ver columna de *dosis equivalente* en la Tabla); las de POTENCIA MEDIA de 1-10; y las de BAJA POTENCIA de más de 10.

Los compuestos de vida media LARGA (tiempo de vida media de eliminación de más de 24 horas) pueden administrarse en régimen de *monodosis nocturna* (ver Tabla). Las benzodiazepinas de vida media INTERMEDIA (5-24 horas) y las de vida media CORTA (< 5 horas), deben administrarse en *2-4 tomas diarias*.

Las benzodiazepinas de vida media LARGA ocasionan menor síndrome de retirada que las de vida media corta o intermedia, requieren dosis menos frecuentes, sufren menores variaciones plasmáticas y su retirada es más fácil; pero tienen la desventaja de su acumulación, mayor influencia en la actividad psicomotora y sedación diurna.

Las benzodiazepinas de vida media CORTA o INTERMEDIA, sin embargo, no se acumulan ni originan tanta sedación diurna, pero necesitan dosis más repetidas e inducen síndrome de retirada con más frecuencia e intensidad.

Muchos trastornos psiquiátricos y enfermedades somáticas cursan con alteraciones del ritmo de sueño, que mejoran con la resolución de la patología de base. Sin embargo, existen múltiples ocasiones en las que un hipnótico puede ser muy útil, siendo las benzodiazepinas los más seguros, tanto para la inducción como para el mantenimiento del sueño. En general, todas las benzodiazepinas muestran cierto efecto sedante, pero atendiendo a sus propiedades farmacocinéticas algunas *están preferentemente comercializadas como hipnóticos* (filas señaladas con distinto color en la Tabla). Las benzodiazepinas tienen un efecto inductor del sueño dependiendo de la dosis, determinando un aumento del tiempo total de sueño y un retraso en la aparición y en la duración de la fase REM, disminuyendo también el tiempo de las fases III y IV del sueño.

En el síndrome de abstinencia enólica es preciso sustituir el alcohol por otra sustancia fisiológicamente equivalente (que presente dependencia cruzada con el alcohol), y proceder después a la retirada gradual del fármaco; siendo el clordiazepóxido, cloracepato y diacepam los más empleados, dada su semejanza en cuanto al efecto farmacológico central y por su acción anticonvulsiva. Su uso, sin embargo, debe circunscribirse al tratamiento a corto plazo del alcoholismo. Las benzodiazepinas son el tratamiento farmacológico de elección en el tratamiento de la abstinencia alcohólica aguda. El tratamiento con benzodiazepinas puede administrarse en pacientes ambulatorios con un cuadro de abstinencia leve-moderado, o a dosis más altas en pacientes ingresados con formas más graves de privación (ver *dosis hospitalarias* en la Tabla). Otras indicaciones clásicas de las benzodiazepinas son los trastornos en los que se requiere miorelajación, algunas formas de epilepsia (clonacepam) o la acatisia inducida por fármacos antipsicóticos.

En general las benzodiazepinas son fármacos seguros, efectivos y *bien tolerados*. Sólo un 10 % de individuos presentan **efectos adversos**: la **hipersedación** es el efecto secundario más habitual, relacionándose directamente con la dosis, tiempo de administración y edad del paciente. Los síntomas de hipersedación incluyen somnolencia, déficit de la capacidad de atención y concentración, y alteración de la coordinación motora y de algunas funciones cognitivas. La sedación se manifiesta principalmente durante la primera semana de tratamiento. Puede haber alteración de la capacidad del individuo para conducir vehículos.

Otros efectos centrales, tras la administración de dosis elevadas de benzodiazepinas, consisten en vértigo, nistagmo, disartria, reacciones paradójicas de ansiedad u hostilidad, amnesia o ataxia con riesgo de caídas. La *depresión respiratoria* es inferior a la producida por el resto de fármacos sedantes, aunque, cuando se administran conjuntamente con antihistamínicos, barbitúricos, alcohol u otros depresores centrales; la acción sobre el centro respiratorio puede ser notoria. Los efectos adversos de tipo hepático, renal, hematológico y alérgico son raros.

Las benzodiazepinas están *contraindicadas* o deben emplearse con *precaución* en:

- *Miastenia gravis*
- Glaucoma de ángulo estrecho
- Insuficiencia respiratoria severa
- Apnea del sueño
- Alcoholismo o toxicomanía
- Gestación (especialmente en el primer trimestre)

- Lactancia
- Insuficiencia renal grave
- Insuficiencia hepática, en este caso se debe optar por el lorazepam o el oxazepam ya que sólo sufren reacciones de conjugación
- Niños
- En pacientes *geriátricos* el efecto de las benzodiacepinas es superior al obtenido en la población adulta. Los ancianos son muy susceptibles a la ataxia y a las caídas. Suele ser conveniente ajustar la dosis al mínimo necesario en sujetos mayores de 65 años

El efecto depresor de las benzodiacepinas es sumatorio con el de otros sedantes. La cimetidina, el disulfiram, la Isoniazida y los estrógenos aumentan los niveles plasmáticos de las benzodiacepinas; mientras que los antiácidos pueden disminuir su absorción. El metabolismo de los compuestos benzodiacepínicos puede verse incrementado por el consumo de tabaco. Las benzodiacepinas pueden aumentar los niveles plasmáticos de fenitoina o digoxina y producir una reducción del efecto antiparkinsoniano de la levodopa.

Se ha referido que la interrupción brusca de las benzodiacepinas puede seguirse de un período de insomnio, irritabilidad, ansiedad generalizada, cefaleas, síntomas gastrointestinales, etc. La distinción entre *síndrome de abstinencia a benzodiacepinas* y retorno de los síntomas del trastorno de ansiedad de base a veces es motivo de confusión. En general, ambos cuadros difieren en la forma de presentación. La *supresión de las benzodiacepinas debe realizarse de modo lento y progresivo* para evitar sintomatología ansiosa de rebote o cuadros de abstinencia. La aparición de un síndrome de abstinencia *grave* se advierte sólo en quienes reciben altas dosis durante periodos prolongados. El *Alprazolam* parece asociarse con un síndrome de abstinencia más severo.

Debe prestarse una atención especial a los casos de toxicofilia asociada, a la ingesta de dosis superiores a las recomendadas. La *adición* a las benzodiacepinas es relativamente rara y está asociada frecuentemente a historial de abuso de otras drogas o de alcohol.

El riesgo de muerte por *sobredosis* de benzodiacepinas es bajo, salvo que se asocien al consumo de otros fármacos depresores del SNC o alcohol. Los síntomas de sobredosis consisten en somnolencia, estupor, relajación muscular y depresión de la función respiratoria. El *flumacénil*, que es antagonista de los receptores de benzodiacepinas, se emplea en el tratamiento de la sobredosis de benzodiacepinas.

Nuevas alternativas terapéuticas: Antidepresivos

La evidencia de los resultados obtenidos en los ensayos realizados recientemente recomiendan el uso de antidepresivos como nueva alternativa, sobre todo, imipramina, venlafaxina y paroxetina.

Los antidepresivos presentan un amplio espectro de indicaciones. Se emplean principalmente en los trastornos afectivos. También se pueden usar en los trastornos de ansiedad (TAG, trastornos de pánico, estrés postraumático, fobia social, TOC) o en alteraciones de la conducta alimentaria.

Aviso a pacientes o familiares: La información de este sitio está dirigido a profesionales de atención primaria. Su contenido no debe usarse para diagnosticar o tratar problema alguno. Si tiene o sospecha la existencia de un problema de salud, consulte a su médico de cabecera

Bibliografía

Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Borkovec TD, Rickels K et. al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. J Clin Psychiatry 2001; 62 Suppl 11: 53-8

Gale C, Kapczinski F, Busnello JV, Isolan L, Quevedo J, Lima MS. Benzodiazepines for generalized anxiety (protocol for a Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Gale C, Oakley-Browne M. Anxiety disorder. BMJ 2000; 321:1204-1207

House A, Stark D. Anxiety in medical patients. *BMJ* 2002;325:207-209

Kapczinski F, Lima MS, Souza KS, Cunha A, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Kaplan HI, Sadock BJ. *Sinopsis de psiquiatría*. 8ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1999

Kaplan HI, Sadock BJ. *Tratado de Psiquiatría/ VI*. 6ª ed. Buenos Aires: Inter-Médica; 1997

Lader MH. Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified?. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 Suppl 6: S399-405

Lejoyeux M, Solomon J, Ades J. Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. *Alcohol* 1998; 33 (6): 563-75

Ninan PT. Dissolving the burden of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 19: 5-10

Pollack MH. Optimising pharmacotherapy of generalized anxiety disorder to achieve remission. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 19: 20-5

Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 393: 95-101

Shorter E, Tyrer P. Separation of anxiety and depressive disorders: blind alley in psychopharmacology and classification of disease. *BMJ* 2003; 327:158-160

Soler Insa PA, Gascón Barrachina J. Coordinadores. *RTM-II, Recomendaciones Terapéuticas en los Trastornos Mentales*. Comité de Consenso de Catalunya en Terapéutica de los Trastornos Mentales. 2ª ed. Barcelona: Masson; 1999

Sumner DD. Benzodiazepine-induced persisting amnesic disorder: are older adults at risk?. *Arch Psychiatr Nurs* 1998; 12 (2): 119-25

Thomas RE. Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. Systematic review of reported association. *Can Fam Physician* 1998; 44: 799-808

Vallejo Ruiloba J. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. 4ª ed. Barcelona: Masson; 1998

Villa Alcázar LF. *Medimecum, guía de terapia farmacológica*. 6ª ed. Auckland: Adis International; 2001

Yonkers KA, Dyck IR, Warshaw M, Keller MB. Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 544-9