

## Trastornos por pánico: Aspectos clínicos y psicofarmacológicos

Dr. José A. Saviñón Tirado,\* Dra. Flor Solís de Méndez,\*\* Dr. Rafael O. Johnson Rodríguez\*\*\*

\* Pte. Colegio Dominicano de Neuropsicofarmacología.

\*\* Pte. Soc. Dominicana de Psiquiatría Biológica.

\*\*\* Miembro Colegio Dominicano de Neuropsicofarmacología.

### RESUMEN

Los autores sustentan el criterio, después de hacer diversas consideraciones clínicas, que el vocablo pánico es más adecuado que el término angustia para designar el cuadro que con la expresión "panic disorder" aparece desde 1980 en las diversas clasificaciones norteamericanas de Psiquiatría.

Analizan los costos indirectos que acarrearán estos pacientes como resultado de la alta frecuencia con que son erróneamente diagnosticados.

Describen diversas investigaciones de los agentes que la Clínica Meninger ha llamado la farmacopea antipánico.

Reportan favorables resultados con benzodiazepinas de alta potencia, aunque analizan contradicciones (Monti-Kalina) sobre la severidad de los riesgos que pudiera acarrear el uso prolongado de estos fármacos, concretamente lorazepam y alprazolam.

Igualmente citan las investigaciones más importantes que han tenido lugar con los antidepresivos tricíclicos desde el trabajo pionero de Klein-Fink (1962).

Consideran los IMAO tradicionales como un tratamiento de utilidad, pero que no debe ser utilizado como de primera elección.

Los ISRS han ido escalando en esta entidad una posición cada vez más significativa. Se han estudiado hasta la fecha fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina y citalopram con resultados que en la mayoría de los casos indican su efectividad.

Otro antidepresivo, la venlafaxina, está siendo objeto de investigación. Se analizan cuadros que comparan sobre los beneficios y riesgos de cada uno de los grupos de psicofármacos utilizados en el trastorno por pánico (benzodiazepinas, IMAO, tricíclicos, ISRS). Citan un estudio de expertos hecho en EUA donde equiparan las preferencias de manejo psicofarmacológico en un periodo comprendido de cinco años (1992-1997), un trabajo similar realizado en República Dominicana, donde fue requerida la opinión de un consen-

*Panic disorder: clinical and psychopharmacological issues*

### ABSTRACT

*After several clinical considerations the opinion is held by authors that "panic" is a more adequate term than "anxiety" to designate the syndrome that under the denomination of "panic disorder" has appeared since 1980 in various psychiatric classifications in the United States.*

*An analysis is made of the indirect costs resulting for patients from, the high frequency with which they are wrongly diagnosed.*

*Several investigations are described of those agents named by the Menninger Clinic as "anti-panic pharmacopea".*

*Favorable results are reported with high potency benzodiazepines, while analyzing however the contradictions (Monti-Kalina) in the severity risks that might result from an extended use of these drugs, particularly clonazepam and alprazolam.*

*The most important research with tricyclic antidepressants since the pioneer study by Klein-Fink (1962) is also cited.*

*While traditional MAOIs are considered to be useful treatment, these should not be used however as first choice drugs.*

*SSRI's have been gaining a progressively significant position in this respect. Fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, sertraline and citalopram have so far been studied with results that in most cases attest to their efficacy.*

*Research on venlafaxine, another anti-depressant, is being carried out.*

*Comparative charts on the benefits and risks of each one of the groups of drugs used for panic disorder (benzodiazepines, MAOIs, tricyclics, SSRIs) are analyzed.*

*A U.S. five-year (1992-1997) expert study comparing preferences in psychopharmacological management is cited; a similar study in the Dominican Republic where the*

sus de expertos, reporta preferencias con el uso de ISRS y dentro de ellos la paroxetina; sólo dos benzodiacepinas de alta potencia fueron mencionados en dicho trabajo, ocupando el alprazolam 50% y el clonazepam el restante 50% de las preferencias.

**Palabras clave:** Trastorno por pánico, benzodiacepinas de alta potencia, antidepresivos.

*opinion of a consensus of experts was asked shows preferences for the use of SSRI's and among these, paroxetine. Only two high potency benzodiazepines were mentioned in said study, alprazolam, showing 50% preference and clonazepam the remaining 50%.*

**Key Words:** Panic disorder, high potency benzodiazepines, antidepressants.

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos de ansiedad conjuntamente con los trastornos del estado de ánimo resultan ser las entidades más frecuentes en Psiquiatría. Estudios realizados en la sala de espera del consultorio de médicos no psiquiatras indican que del 10 al 20% de estos pacientes padecen de algún tipo de trastorno por ansiedad, que con frecuencia son mal diagnosticados, recibiendo tratamiento inadecuado y llegando después de un tiempo prolongado a manos del personal de salud mental. Este trabajo tiene como objetivo el manejo farmacológico de una de esas entidades que comparte el amplio y complejo capítulo de los Trastornos por Ansiedad: el Trastorno por Pánico.

Reyes Tica considera que el término angustia se ha acercado más al de pánico, de tal manera que es frecuente que se emplee indistintamente la frase "ataque de pánico" o "ataque de angustia" para referirse al componente de este trastorno.<sup>1</sup>

León Andrade, citando a Kleinklerman nos dice que una de las razones para el estancamiento de la psicopatología descriptiva y, por lo tanto, el diagnóstico clínico, era la ausencia de un sistema diagnóstico confiable y objetivo, haciendo difícil la realización de estudios clínicos de investigación, especialmente multicéntricos, pues no se encontraba la forma de seleccionar una muestra homogénea, porque el diagnóstico era de carácter descriptivo tipológico.<sup>2</sup>

Añade que con las modificaciones realizadas al DSMIII se lograron resultados en la utilización de instrumentos diagnósticos y en clasificar los trastornos mentales con esta nueva óptica.

Esto cumplió con muchas características del paradigma neokraepeliniano, pues:

- Hace énfasis en los criterios operativos, es decir, reglas diagnósticas precisas con criterios de inclusión y exclusión bien definidos.
- Se elimina la categoría de neurosis como entidad separada y
- Se desarrolla un sistema multiaxial.

Esta clasificación, siguiendo a este autor, ha sido duramente criticada por los psicoanalistas que no hallaron justificación para la eliminación de las neu-

rosis como categoría diagnóstica, asimismo, los psicólogos y trabajadores sociales fueron escépticos en relación con el DSM III, pues lo veían como un intento de los psiquiatras de ejercer un dominio en el campo diagnóstico.<sup>2</sup>

El trastorno por pánico que constituye un elemento central dentro de la clasificación del DSM III-R no goza de la misma prominencia en la Psiquiatría europea. Algunos autores niegan la existencia de esta entidad como un trastorno separado relacionándolo como un grado de severidad de la ansiedad generalizada o como un elemento del trastorno fóbico, hay autores que por su comorbilidad tan alta con la depresión consideran al trastorno por pánico como un estadio dentro de la evolución natural de la enfermedad depresiva.<sup>2</sup>

Muchos autores de habla hispana utilizan el concepto pánico en la misma dirección que nosotros, prefiriendo llamar trastorno por pánico al "panic disorder", y ataque de pánico al "panic attack", a pesar de que las traducciones al español de textos como la Psiquiatría de Kaplan-Sadock o la versión española del DSM III, DSM III-R y DSM IV utilizan el término trastorno por angustia y crisis por angustia, respectivamente. En otras ocasiones las traducciones al español coinciden con nuestras concepciones, por ejemplo, el libro Emergencias Psiquiátricas de Hyman nos habla de trastorno por pánico y ataque de pánico.

Vallejo Nájera nos dice con respecto al tema que en alemán el término *angst* denomina indistintamente los estados de ansiedad y angustia; lo mismo sucede en inglés con la palabra *anxiety*. Nosotros, los hispanoparlantes, tenemos el término ansiedad y angustia;<sup>3</sup> algo similar (agregamos nosotros) sucede en francés donde paralelamente el término ansiedad se traduce como *anxiété* y la angustia estaría más relacionada con el término *angoisse*.

Este mismo autor diferencia la ansiedad de la angustia diciéndonos que la ansiedad se vivencia más en la esfera psicológica mientras que la angustia vendría a ser una ansiedad corporalizada.<sup>3</sup> Aún con las concepciones de Vallejo Nájera, no hay ninguna justificación de utilizar el término angustia como sinónimo de pánico, ya que en el pánico existe tanto una sintomatología psicológica (despersonal-

zación, desrealización, sensación de muerte inminente) como una sintomatología angustiosa o de ansiedad somatizada. Pánico es un terror de aparición brusca y sin ningún fundamento.

La presencia de este trastorno toma cuerpo con el desarrollo del DSM III en 1980, a partir de este tiempo se ha acumulado gran cantidad de información respecto al mismo, proveniente tanto de la investigación como de la experiencia clínica y, lo más importante, el desarrollo de tratamientos específicos y altamente efectivos, porque esta clasificación nos permite investigar a partir de grupos más homogéneos que las clasificaciones anteriores.

Los cambios registrados del DSM III-R al DSM IV, para el ataque de pánico, se mantienen iguales, pero se ha modificado el orden de los ITEMS para reflejar su frecuencia. Es importante recalcar que el ataque de pánico no es una categoría codificable, según el DSM IV para diagnosticar trastorno por pánico es necesaria la presencia de ataques de pánico recidivantes e inesperados, así como otras características que están citadas en este manual diagnóstico.

En 1998 se celebró en Suiza un simposium internacional organizado por el Comité Internacional para la Prevención y Tratamiento de la Depresión, en el cual se presentó el tema "El Calidoscopio de los Estados de Ansiedad", donde se estimaba la cifra de 1% de la población que padecía de trastorno por pánico y a la vez agregaba que estos pacientes que experimentaban ataques de pánico eran vistos más frecuentemente por médicos generales que por psiquiatras.<sup>15</sup>

Otros estudios han informado de una prevalencia que oscila entre 1.5 y 3% para el trastorno por pánico y entre 3 y 4% para los ataques de pánico; estos estudios han utilizado los criterios de DSM III que son más restrictivos que los criterios contenidos en el DSM III-R y en el DSM IV, por tanto, la prevalencia real es posible que sea mayor de lo que indican estas cifras.<sup>6</sup>

Los estudios epidemiológicos realizados en la clínica Menninger reportan que en los EUA 3.5% de los adultos han tenido episodios que reúnen criterios de trastorno por pánico y 2 a 5% adicional padece agorafobia con o sin trastorno por pánico.<sup>7</sup>

Sin embargo, algunos autores coinciden en señalar que las cifras prevalentes de por vida dictan, para los trastornos por pánico 3.5%, pudiendo ésta ser más elevada en el marco de cuidados primarios de centros hospitalarios.<sup>8,9</sup>

Hemos observado de manera frecuente que las mujeres son dos veces más propensas a experimentar este trastorno, cuya primera aparición es alrededor de la mitad de la segunda década, aunque la infravaloración en hombres podría contribuir al sesgo

de esta distribución aunque su inicio puede cursar después de los 45 años, pero es infrecuente en pacientes que cursen la cuarta década.<sup>12</sup>

Estos pacientes experimentan significativamente disfunción en su vida social, familiar y laboral estando acompañado en ocasiones de riesgo suicida, valorándose su salud física y mental como deficiente, reduciendo concomitantemente su calidad de vida.<sup>13,14</sup>

Estudios realizados señalan el incremento de los costos indirectos que proceden de este tipo de pacientes porque resultan erróneamente diagnosticados utilizando de manera recurrente los servicios de cuidados primarios; asimismo, experimentan decrecimiento progresivo de su nivel de productividad.<sup>14</sup>

Existen hallazgos donde la experiencia dual de trastorno por pánico y sintomatología gastrointestinal guarda una estrecha relación con familiares de 1er. grado que han presentado historias y cuadro sintomatológicos similares.<sup>15</sup>

Lydiard (1994) examinó la relación de los desórdenes de pánico y los síntomas gastrointestinales, en un sondeo realizado en la comunidad nacional, siendo entrevistados 13 mil sujetos de los cuales 194 resultaron ser diagnosticados con desórdenes de pánico; de éstos, 7.2% experimentaba síndrome del intestino irritable, asimismo, se estableció que aquellas personas con este diagnóstico en Eje 1 corrían con mayor riesgo de padecer el síndrome de intestino irritable que aquellos que no tenían el diagnóstico en Eje 1.<sup>16</sup>

Otro punto a señalar, pero ya demostrado, fue el interés señalado hace algún tiempo por la asociación entre el prolapso de la válvula mitral y el trastorno por pánico, donde las investigaciones puntualizaron que esta asociación prácticamente no posee ninguna relevancia clínica, los diferentes estudios indican que esta prevalencia dual no se diferencia de la observada en pacientes sin esta anomalía.<sup>17</sup>

Weissman observó en su estudio la frecuente comorbilidad de los trastornos por pánico con otros trastornos de ansiedad, trastornos afectivos y abuso de sustancias.<sup>11</sup>

Los pacientes que experimentan trastornos por pánico tienden a automedicarse en un intento por aliviar los síntomas; las sustancias más utilizadas fueron sedantes, alcohol y cocaína.<sup>15</sup>

La presencia de comorbilidad empeora el pronóstico y aumenta el riesgo de suicidio. Algunos estudios han determinado la incidencia de 69% de comorbilidad entre trastornos por pánico y abuso de sustancias.<sup>14</sup>

Esta presentación comórbida tiene un curso de terapia más prolongada y complicada, tomando en cuenta ambos trastornos en la selección farmacoló-

gica. Existe la hipótesis que el abuso de sustancias (alcohol, sedantes, cocaína, etc.) es utilizado por los pacientes para aliviar los síntomas, otros opinan la existencia de lazos genéticos entre los trastornos por pánico y el abuso de sustancias.<sup>14</sup>

Los estudios de seguimiento efectuados en personas tratadas en centros de asistencia terciaria (en los que puede haber un sesgo de selección de los casos con peor pronóstico) sugieren que al cabo de 6-10 años de tratamiento, cerca de 30% de los individuos se encuentran bien, entre 40 y 50% han mejorado, pero continúan con algunos síntomas y 20-30% restante sigue igual o incluso peor.<sup>4</sup>

Latas (1999) encuentra los siguientes predictores de severidad en el trastorno por pánico; 1) sexo masculino, 2) comorbilidad con trastorno por ansiedad generalizada y 3) comorbilidad con depresión mayor.<sup>18</sup>

La experiencia clínica indica que el diagnóstico y tratamiento temprano del ataque de pánico tienen altas probabilidades de prevenir o interrumpir esta cascada de complicaciones perturbadoras e incapacitantes. La familiaridad con las complicaciones potenciales es tan importante para establecer el diagnóstico de trastorno por pánico como el reconocimiento de los rasgos típicos del ataque.<sup>19</sup>

Aunque los ataques de pánico hace ya tiempo que son conocidos, el trastorno por pánico ha sido objeto de una gran atención en los últimos años, en buena parte gracias a los importantes avances producidos en el tratamiento psicofarmacológico; no fue hasta 1962, cuando Klein y Fink descubrieron que los ataques respondían muy bien al antidepresivo tricíclico imipramina siendo éstos los primeros fármacos que demostraron efectividad en los ataques de pánico; Kielholz y Adarris consideran este hallazgo como un hito importante en la historia de la psicofarmacología moderna, a pesar de que el estudio original de Klein y colaboradores recibió poca atención, teniendo que pasar dos décadas antes de que su importancia fuera reconocida.<sup>5</sup>

El principal objetivo de la farmacoterapia debe ser el bloqueo de los ataques de pánico, mientras que las técnicas psicoterapéuticas deben centrarse en los otros aspectos del trastorno.<sup>20</sup>

Una vez agotado este tema vamos a entrar en lo que la clínica Menninger ha dado en llamar la farmacopea antipánico.

#### *Tratamiento farmacológico del trastorno por pánico*

Existen cuatro grupos de medicamentos que han demostrado su eficacia en este trastorno. Las benzodiacepinas, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).<sup>21</sup>

#### *Benzodiacepinas*

La benzodiacepina más estudiada en el ataque de pánico es el alprazolam. Esta benzodiacepina, de alta potencia y vida media corta, ha demostrado una eficacia mayor o comparable a los otros agentes antipánicos incluyendo imipramina, lorazepam y propranolol (Chovinard y cols., 1982; Ballenger y cols., 1988; Charney y cols., 1989; Munjack y cols., 1989).<sup>22</sup>

Se han realizado alrededor de siete estudios placebo-control donde este fármaco resultó ser superior en seis de estos estudios.<sup>21</sup>

Monti nos dice que la eficacia del alprazolam en el tratamiento del trastorno de pánico fue demostrada a comienzos de la década de los 80; avala los resultados de otros autores, agregando que en comparación con la imipramina y la fluoxetina, el derivado benzodiacepínico produjo efectos más rápidos y fue mejor tolerada. Siguiendo a este autor, en estudios recientes de hasta 18 meses de duración, se pudo establecer la ausencia de tolerancia al efecto terapéutico por lo que una vez obtenida la dosis óptima no fue necesario incrementarla. Un hallazgo constante fue la necesidad de administrar dosis elevadas de alprazolam, del orden de los 4-6 mg por día. La interrupción del tratamiento no debe realizarse en forma brusca, porque tal como ocurre con otros derivados benzodiacepínicos, se incrementa el riesgo de la aparición de un síndrome de supresión. El retiro del fármaco debe ser gradual, en el curso de uno a dos meses.<sup>23</sup>

El tratamiento con alprazolam debe iniciarse con 0.5 mg cuatro a seis veces al día (debido a que el efecto antipánico de esta molécula es relativamente corto), la FDA autoriza dosis de hasta 10 mg al día, pero muchos autores opinan que las dosis efectivas oscilan entre 4-6 mg por día.<sup>17</sup>

Los principales riesgos de este tratamiento son el abuso y la dependencia. Esta última puede desarrollarse en pacientes que siguen tratamiento durante varios meses. Otros informes indican que el clonazepam (que duplica en potencia al alprazolam) y lorazepam (50% menos potente que el alprazolam) pueden ser de utilidad en este trastorno cuando son administrados en dosis equivalentes.<sup>17</sup>

Las benzodiacepinas por vía EV (lorazepam-diazepam) son especialmente potentes y tienen rápida acción, su uso debe reservarse para casos inusualmente severos o en donde la comorbilidad con enfermedades físicas pudieran amenazar la vida (Ej. enfermedad coronaria). La depresión respiratoria suele poder evitarse inyectando lentamente dosis EV, nunca por bolo rápido.<sup>19</sup>

No todos los autores muestran preferencia con el uso de alprazolam en los diferentes tipos de trastornos de ansiedad. Kalina advierte que la dependencia

física es mayor con las BZD de alta potencia y acción corta como el alprazolam y loracepam, encuentra también que los pacientes con abuso de BZD se medican fuertemente para tratar condiciones preexistentes de ansiedad-depresión. Según el mismo autor esto ha ocurrido especialmente con el alprazolam, molécula a la que se le asigna una acción antidepresiva que merece muchas controversias y que ha motivado consecuencias nocivas cuando ha sido utilizada de forma prolongada, agrega que el clonazepam es la única BZD que debe ser indicada para tratamiento de tiempo prolongado, ya que al ser una BZD de alta potencia y acción larga no ofrece los problemas de resaca e intolerancia de otras BZD de alta potencia.<sup>24</sup>

Fernández Labriola encuentra ventajas en el uso de clonazepam sobre otras BZD de alta potencia:

1. Se puede administrar cada 12 horas, no cada cuatro como sería el caso del alprazolam en el trastorno por pánico.
2. No produce las gratificaciones que experimentan los pacientes que utilizan alprazolam, por tanto, es muy difícil de su abuso.

El concepto de que todas las BZD son iguales, es un concepto erróneo. Para este mismo autor el tratamiento con BZD en el trastorno por pánico es un ataque al síntoma. El tratamiento con antidepresivos es el que busca resolver la avería de la base.<sup>25</sup>

Dannon (1999) encuentra mejores resultados a corto plazo asociando paroxetina con clonazepam que utilizando paroxetina sola.<sup>26</sup>

Diversos estudios, sin embargo, afirman que las BZD generalmente no son abusadas por pacientes que experimentan trastornos por pánico, de hecho son usualmente subutilizadas más que sobredosificadas (Clinthorne y cols., 1986; Mellinger y cols., 1984; Pollack y cols., 1994).<sup>7</sup>

#### *Antidepresivos tricíclicos*

La afirmación a principio de la década de los 60, por parte de Klein y su escuela (Klein y Fink, 1962), de que los ataques de pánico respondían a estos antidepresivos supuso un cambio radical en la consideración etiopatogénica, nosológica y terapéutica de los trastornos de ansiedad. Este trabajo demostró por primera vez la eficacia de la imipramina en un grupo de agorafóbicos hospitalizados, resistentes a terapias ambientales, psicoterapias y fenotiacinas. En este estudio y otros subsiguientes quedó probado que la imipramina bloquea eficazmente los ataques de pánico, aunque las conductas de evitación fóbica secundarias requerían otros abordajes terapéuticos (Zitrin y cols., 1978; Zitrin, 1983). De estos trabajos se desprende que si bien la imipramina es resolutoria en los ataques de pánico, el

componente de ansiedad anticipatoria que éstas generan es subsidiario de otros tratamientos (benzodicepinas, psicoterapia de apoyo o conductista).<sup>27</sup>

Alrededor de quince estudios controlados han demostrado la eficacia de la imipramina en el trastorno de pánico. Los porcentajes de respuestas favorables varían de 45-70%, mientras que con placebo se obtienen resultados de 15 a 50%.<sup>21</sup>

Tan sólo tres estudios controlados han constatao pobres resultados en la acción de la imipramina, el trabajo de Marks y cols. (1983), el de Telch y cols. (1985) y el de Evans y cols. (1986). Estos estudios presentan ciertas irregularidades tanto en el método y en los análisis de datos.<sup>27</sup>

Usualmente los pacientes tratados con imipramina experimentan una sustancial disminución de los síntomas en aproximadamente cuatro semanas de tratamiento (la acción de la imipramina inicia en dos-cuatro semanas), mas, sin embargo, los efectos antipánico suelen librarse en un periodo estimado de ocho-doce semanas de tratamiento. La ansiedad anticipatoria responde luego que los ataques de pánico han disminuido, siendo la fobia de evitación la última de corregirse.<sup>21</sup>

Diversos estudios sugieren la existencia de variabilidad en las dosis de imipramina, reportando que el tratamiento se puede iniciar con dosis baja (10 mg de imipramina) incrementando paulatinamente hasta llegar a dosis con efecto antidepresivo de 100-300 mg por día, para evitar accesos de ansiedad anticipatoria.<sup>22</sup>

El efecto adverso más común es la sobreestimulación durante el inicio del tratamiento, evitándose utilizando un esquema de inicio de dosis baja.<sup>17</sup>

Hay evidencias de reportes exitosos con otros tricíclicos; los más estudiados hasta la fecha son la desipramina, nortriptilina y clorimipramina, todos ellos han demostrado su efectividad en el trastorno por pánico ejerciendo efectos terapéuticos adecuados en un periodo inicial de tres-cuatro semanas de tratamiento (Sheehan, Ballenger y Jacobsen, 1980; Zitrin, Klein, Noermer y Ross, 1983; Munjack y cols., 1988; Snebak, Cameron y Levander, 1990; Weiss y Cols., 1993; Lydiard y cols., 1993).<sup>22</sup>

En el caso de la clorimipramina (TCS de acción serotoninérgica), diversas investigaciones han avalado sus propiedades antipánico en estudios controlados con placebo, donde demuestra superioridad dentro de los tricíclicos, porque resultó más tolerable que la imipramina (Johnston, Troger y Whitsett, 1988; Den Boer, Westenber y Cols. 1987; Modgh, Ericksson y cols. 1992).<sup>22</sup>

La dosis de mantenimiento de los antidepresivos tricíclicos puede ser disminuida en 50% exitosamente en pacientes con trastornos por pánico en vía de remisión, mas, sin embargo, 75% de estos pa-

cientes que se han mantenido estables con el tratamiento activo durante los primeros seis meses pueden experimentar recaídas en la terapia de discontinuación en los próximos meses.<sup>22</sup>

La presencia de efectos secundarios como el incremento de la ansiedad, hipotensión ortostática, intranquilidad, aumento de peso y disfunción sexual durante el manejo con estos agentes en pacientes con trastornos por pánico, ha sido uno de los factores principales de incumplimiento de prescripción (Noyes, Garvey, Cooky Samuelson, 1989).<sup>22</sup>

#### *Inhibidores de la monoamino oxidasa*

Este grupo no está considerado por la mayoría de los autores como fármaco de primera opción debido a que no ofrece ventajas claras sobre los tricíclicos y por las restricciones dietéticas que deben observarse.

Hay muy pocos estudios en los últimos años sobre la efectividad de los IMAO tradicionales en el ataque de pánico, sin embargo, dos estudios sobre los IMAO Reversibles (RIMA) muestran eficacia anti-pánico y antifóbica. El primero de ellos, un estudio abierto hecho con brofaromina (García-Borreguero, 1992) y un segundo estudio, un doble ciego entre la brofaromina y clorimipramina (Bakish, 1993). No todos los autores están de acuerdo en que los IMAO Tradicionales y los RIMA tienen la misma eficacia, sin embargo, todos coinciden en un mejor perfil de efectos secundarios de parte de los RIMA, muy especialmente en los problemas causados por los alimentos que contienen tiramina.<sup>21</sup>

En un trabajo publicado en el boletín de la clínica Menninger se confirma la efectividad de la fenelcina, trancilparomina e isocarboxácida en el trastorno por pánico. Según la misma fuente este grupo (IMAO clásico) es incluso considerado por clínicos como los agentes más efectivos para tratar el ataque de pánico, ya que bloquean éste y alivian la depresión (particularmente los síntomas atípicos) y concomitantemente benefician la ansiedad social (Sheehan, Ballenger, Jacobsen, 1980).<sup>22</sup>

#### *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*

Los objetivos primarios de estos fármacos son reducir la intensidad y frecuencia de los ataques de pánico, reducir la ansiedad anticipatoria y tratar la depresión asociada. La terapia con estos agentes conlleva también a la reducción de la evitación fóbica.<sup>21</sup>

Katerndahl, en su estudio intitulado "Trastornos por Pánico. Cuando el síntoma no tiene aparente causa física", nos dice que los ISRS traducen ser la terapia de primera línea para este trastorno demostrando eficacia y tolerabilidad.<sup>28</sup>

Han sido estudiados hasta la fecha cinco ISRS (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina y citalopran). La mayoría de los estudios indican la efectividad de éstos en el trastorno por pánico.

El más estudiado de todos es la fluoxetina.

#### *Fluoxetina*

Todos los estudios realizados con este agente apoyan la eficacia y la seguridad del tratamiento en la reducción de los ataques de pánico, síntomas fóbicos, ansiedad y síntomas depresivos en pacientes con trastornos por pánico. El último de estos trabajos publicado por Michelson y cols. (1998) donde se estudiaron a 243 pacientes previamente diagnosticados, utilizando fluoxetina a dosis de 10 mg 20 mg y placebo, esta distribución fue realizada al azar y arrojó resultados altamente favorables al uso de fluoxetina en relación con el placebo, este beneficio fue superior en el grupo que utilizó fluoxetina a dosis de 20 mg. La tolerabilidad del fármaco fue similar a la observada con el uso de fluoxetina en otros trastornos.<sup>29</sup> Otro estudio (Lydiard, 1997) utilizando dosis de 10 y 20 mg por día demostró reducción en los síntomas de trastorno por pánico; dosis relativamente bajas (10 mg/día) fueron superiores al placebo en algunos síntomas desadaptativos de este trastorno.<sup>21</sup>

Una investigación reciente utilizó esquema de una dosis semanal de fluoxetina en pacientes con trastorno por pánico en estado de remisión. El estudio realizado por Enmanuel nos muestra los resultados de 41 pacientes que utilizaron una dosis semanal dentro de un margen terapéutico de 10-60 mg; estos pacientes inicialmente fueron manejados exitosamente con dosis diarias de fluoxetina. Este esquema (una dosis por semana) fue bien tolerado, manteniéndose los pacientes libres de sintomatología por 26 meses; de los 10 pacientes uno se mantuvo con 10 mg a la semana, tres con 20 mg, cuatro con 40 mg y dos con 60 mg. Se concluyó que este tipo de régimen representaba una alternativa conveniente debido a los considerables costos que envuelve este tipo de pacientes.<sup>30</sup>

#### *Paroxetina*

Este ISRS, aprobado ya oficialmente por la FDA para su uso en el trastorno por pánico, ha dado resultados favorables en varios estudios controlados.

Oehrberg y cols. (1995) realizó doble ciego comparando paroxetina más terapia cognitiva y placebo más terapia cognitiva, saliendo airoso este fármaco con 82% contra 50%; además de la eficacia demostró ser bien tolerado en un periodo de 12 semanas que duró el estudio.<sup>31</sup>

Otros estudios como el de Lecrubier y cols. (comparación entre paroxetina, clorimipramina y placebo) dio como resultado que el ISRS fue superior al

placebo y comparable a la clorimipramina en dosis promedio para paroxetina 40 mg y clorimipramina 95 mg.<sup>32</sup> Por último, citamos un estudio realizado por Ballenger y cols., comparando placebo vs. paroxetina a dosis de 40, 20 y 10 mg. Los pacientes que recibieron 10 mg de paroxetina 67%, 20 mg 65% y aquellos que recibieron 40 mg obtuvieron 86%, la paroxetina fue bien tolerada en el tratamiento a corto plazo (10 semanas), donde el mínimo de dosis utilizada (10 mg) fue significativamente superior al placebo.<sup>33</sup>

### *Sertralina*

Este ISRS fue estudiado por Lønborg y cols. (1998) donde comparó la eficacia y seguridad de este medicamento en una investigación dobleciego, placebo controlado multicéntrico con dosis establecidas de 50-100-200 mg, dando como resultado la superioridad de éste frente al placebo en el trastorno por pánico; se concluyó que este fármaco fue efectivo y seguro reduciendo los ataques de pánico y que dosis de 50 mg fueron suficientes para el manejo de este trastorno.<sup>34</sup>

Otros dos estudios nos demuestran la efectividad de la sertralina en el trastorno por pánico; Pollack (1999) reporta resultados favorables en dosis de 50 mg en un periodo de 12 semanas,<sup>35</sup> Clayton (1999) enfoca su trabajo en los resultados a largo plazo (80 semanas) de la sertralina, encontrando clara superioridad sobre el placebo.<sup>36</sup>

### *Fluvoxamina*

Este ISRS fue el primero en ser bien estudiado para el tratamiento de trastorno por pánico. En las comparaciones clínicas con otros fármacos (imipramina, clorimipramina, maprotilina) y/o placebo, exhibió eficacia igual o superior que todos los grupos controles (Den Boer y cols., 1987; Den Boer y Westenberg, 1990; Black y cols., 1993; Hoehn-Saric y cols., 1993; Lange y cols., 1995).<sup>22</sup>

Un estudio multicéntrico (1998) donde se comparó fluvoxamina más terapia conductual vs. placebo más terapia conductual, mostró resultados favorables de 87% (fluvoxamina + terapia conductual) vs. 60% (placebo + terapia conductual). La dosis máxima utilizada en este estudio fue de 300 mg.<sup>37</sup> Este trabajo contradice reportes que afirman que la efectividad antipánica de la fluvoxamina está por encima de 300 mg.<sup>21</sup>

### *Citalopram*

Este ISRS muy estudiado en los países escandinavos y Europa Central y recientemente introducido en los EUA y países de América Latina, nos presenta los siguientes resultados: un doble ciego de citalo-

pram, clorimipramina y placebo demostró superioridad a este último y resultados comparables con la clorimipramina; la dosis óptima se encuentra según este estudio alrededor de 20-30 mg.<sup>38</sup>

Wade (1998) en una investigación de un año de seguimiento de citalopram, clorimipramina y placebo concluye que este fármaco (el citalopram) utilizando dosis de 20 a 60 mg es efectivo, bien tolerado y seguro en el manejo de pacientes con trastornos por pánico por periodo prolongado.<sup>39</sup>

### *Otros antidepresivos*

Otros antidepresivos fueron estudiados para el manejo del trastorno por pánico. La venlafaxina, una molécula que ha demostrado una clara eficacia en casos de comorbilidad de depresión mayor con trastorno de ansiedad generalizada,<sup>40</sup> parece ser de utilidad en el trastorno por pánico.

La venlafaxina demostró ser efectiva en una pequeña investigación realizada por Pollack y cols. (1996), arrojando resultados favorables con una dosis media de 150 mg/día, otras publicaciones encuentran beneficios con este fármaco a dosis relativamente bajas (50-75 mg) demostrando efectividad y buen perfil de efectos secundarios.<sup>21</sup>

El bupropión, que ha sido objeto de varios pequeños estudios, mostró de manera unánime su eficacia en el trastorno por pánico. El nefazodone, en un estudio placebo controlado, mostró efectividad comparable a la imipramina en pacientes en comorbilidad con depresión mayor. Los resultados en este estudio fueron de 71% de respuesta favorable para los que fueron manejados con nefazodone.<sup>21</sup> Queremos hacer constar que este estudio no contó con pacientes de trastorno por pánico sin depresión. Con respecto al tianeptine, a pesar de ser un fármaco de acción antidepresiva definitivamente comprobada y que además reporta buenos resultados en cuadro de comorbilidad de depresión y trastorno de ansiedad generalizada, no encontramos en la literatura consultada investigaciones de tianeptine y trastorno por pánico.

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DE LOS DIFERENTES AGENTES ANTIPÁNICO**

Un número de agentes farmacológicos de distintas clases (benzodiacepinas de alta potencia, antidepresivos tricíclicos, ISRS, IMAO) han sido probados mostrando efectividad antipánica.

Diversos aspectos deben ser considerados para el manejo de estos pacientes como la velocidad de inicio de acción, eficacia sostenida o tolerancia desarrollada a los efectos terapéuticos y el perfil de efectos colaterales de cada grupo farmacológico.

En el cuadro 1 se muestran los beneficios del

uso de estos agentes y en el cuadro 2 los riesgos del uso de estos mismos fármacos.

El trastorno por pánico es una entidad multidimensional, siendo de interés conocer la eficacia de cada grupo de medicamentos ajustados a los aspectos de relevación clínica como serían: el núcleo del ataque de pánico, la ansiedad anticipatoria, la evitación fóbica y la comúnmente asociada depresión.<sup>41</sup>

Un estudio citado por Uhlenhuth y cols. nos muestra los cambios experimentados en un periodo comprendido de cinco años (1992-1997), sobre la preferencia en el tratamiento del trastorno por pánico. Este estudio nos enseña que para 1992 a los ISRS como primera opción correspondía 7%, ya para 1997 este porcentaje aumenta a 33%; en relación con las BZD en el mismo periodo disminuyen de 35 a 15%, mientras que los tricíclicos también disminuyen de 28 a 11%. Las asociaciones psicofarmacológicas más utilizadas como primera opción fueron BZD-ISRS 17% y BZD-TCS 17%. Los expertos consultados en este estudio consideran que los

ISRS han desplazado a los otros antidepresivos como fármacos de primera opción en el trastorno por pánico. En caso de respuestas no satisfactorias, hubo tendencia a la asociación de una BZD de alta potencia y un antidepresivo.<sup>42</sup>

Sheehan (1999) ve una eficacia superior en los ISRS sobre los tricíclicos y BZD,<sup>43</sup> Pollack (1999), por su parte, considera que los ISRS están emergiendo como tratamiento de primera opción en el trastorno por pánico.<sup>44</sup>

Un trabajo presentado recientemente en Londres y publicado en la revista *Colegio Latinoamericano de Neuropsicofarmacología*, acerca de la conducta y preferencias del psiquiatra dominicano ante situaciones clínicas específicas y donde se recabó la opinión de 14 expertos en el área, mostró los resultados que se esquematizan en las figuras 1 a la 4. La figura 1 nos explica que en la década de los 60 los antiguos antidepresivos (tricíclicos - IMAO) fueron concebidos para el manejo de la depresión mayor, y que las BZD se utilizaban para el manejo de los

**Cuadro 1.** Beneficios del tratamiento farmacológico del trastorno por pánico.

Condición	BZD de alta potencia (alprazolam, clonazepam)	IMAO (fenelcina)	ADT (imipramina)	ISRS
Reducción /bloqueo del ataque de pánico agudo y sostenido	+++	+++	+++	+++
Rápida respuesta antipánica	+++	+	+	+
Reducción de la ansiedad anticipatoria	+++	++	+	+
Eficacia antipánica (sostenida)	+++	+++	+++	+++
Reducción de la evitación fóbica	++	++	++	++
Eficacia antidepresiva	+	+++	+++	+++
Carencia de tolerancia	+++	+++	+++	+++
Dosis diarias simples	No	No	Sí	Sí

+++ Marcada      ++ Moderada      + Leve

Journal Clinical Psychopharmacology  
Vol. 18, Dic. 98 Suppl. 2 No. 6

**Cuadro 2.** Riesgos de tratamiento farmacoterapéutico del trastorno por pánico. Tipo de medicamento.

Condición	BZD de alta potencia (alprazolam, clonazepam)	IMAO (fenelcina)	TCS (imipramina)	ISRS
Tratamiento a corto plazo				
Sedación y deterioro psicomotor	++	+	++	0/+
Efectos anticolinérgicos	0	+	+++	+
Hipotensión ortostática	0	++	++	0
Reacción hipertensiva y restricción dietética	0	+++	0	0
Hiperestimulación	0	+	++	+ / ++
Tratamiento a largo plazo				
Dependencia física	++	0	0	0
Síntomas de discontinuación	+++	+	+	++
Riesgo de abuso	+	0	0	0
Ganancia de peso	0	++	++	0
Disfunción sexual	+	++	+	++

0 No presente      + Leve severidad/Frecuencia      ++ Moderada severidad/Frecuencia      +++ Marcada severidad/Frecuencia

Journal of Clinical Psychopharmacology  
Vol. 18, Dic. 98 Suppl. 2 No. 6



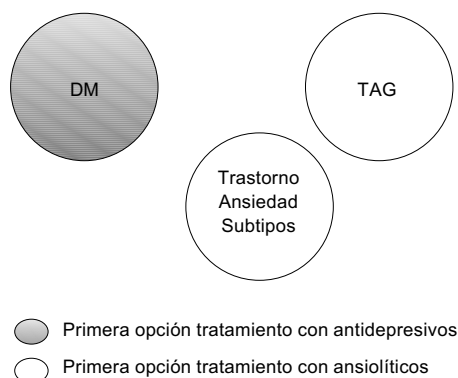


Figura 1.

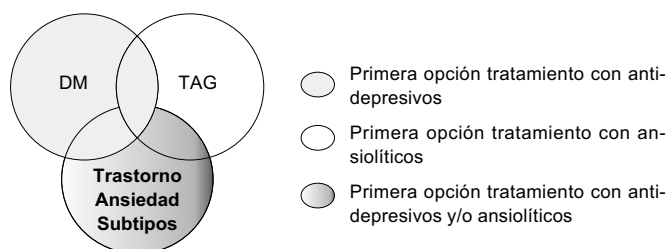


Figura 2.

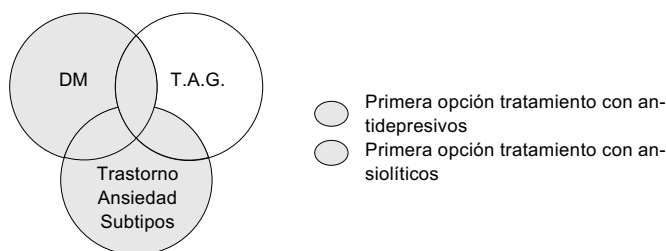


Figura 3.

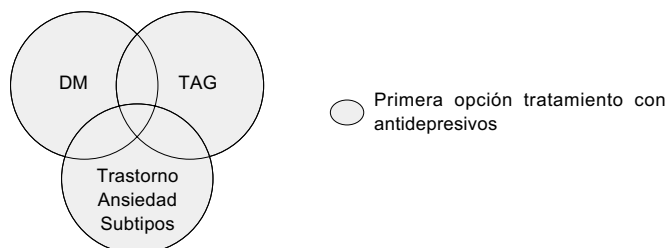


Figura 4.

trastornos de ansiedad y sus subtipos.

Para las décadas de los 70 y 80 (Figura 2), el reconocimiento de cuadros mixtos (ansiedad-depresión) incrementaron el uso de TCS-IMAO más BZD y buspirona para el manejo de los subtipos de trastorno de ansiedad como el trastorno por pánico y en el caso de la clorimipramina en el TOC.

Para la década del 90 (Figura 3), una vez que la era de los ISRS entró en su apogeo, éstos eventual-

mente se colocaron como la primera opción no sólo para depresión mayor, sino también para numerosos subtipos de trastorno de ansiedad desde el trastorno por pánico y TOC hasta la fobia social y trastorno de estrés postraumático, pero no para el TAG.

Las BZD se convirtieron progresivamente en tratamiento de segunda opción del trastorno de ansiedad, aunque la buspirona continuó como tratamiento de primera opción en el trastorno de ansiedad generalizada.

Ya para el próximo siglo (según el mismo autor) quizás la diferencia entre un antidepresivo y un ansiolítico ya no exista (Figura 4), esto lo sustenta por los diversos hallazgos documentados, como las evidencias preliminares de eficacia para el manejo de trastorno por pánico, fobia social y trastorno de estrés postraumático que reportaron nefazodone, mirtazapine y venlafaxina, en relación con este último recientemente fue aprobado para el tratamiento de TAG, siendo el primer antidepresivo para esta entidad; otros antidepresivos como los ISRS, nefazodone y mirtazapine mostraron evidencias preliminares de eficacia en el TAG; virtualmente todas las formas de ansiedad pueden ser tratadas con un antidepresivo siempre y cuando se tome en cuenta la bibliografía existente en relación con la eficacia de un antidepresivo sobre otro.<sup>46</sup>

Nombre de fármacos: alprazolam (Tafil, Xanax y otros), buspirona (Buspar y otros), brofaromina, ( ), bupropión (Wellbutrin), citalopram (Celexa, Cipramil, Seropram), clonazepam (Rivotril, Klonopin), clorimipramina (Anafranil y otros), desipramina (Norpramin y otros), diazepam (Valium y otros) fenelcina (Nardil), fluoxetina (Prozac y otros), fluvoxamina (Luvox), imipramina (Tofranil y otros), isocarboxácida (Marplan), loracepam (Ativan y otros), mirtazapine (Remeron), moclobemide (Aurorix, Mannerix), nefazodone (Serzone), nortriptilina (Avantil), paroxetina (Praxil), propranolol (Inderal y otros), sertralina (Zoloft), trancilpromina (Parnate), venlafaxina (Effexor y otros).

#### REFERENCIAS

1. Reyes Tica J. Trastornos por pánico. *Psiquiatría biológica latinoamericana*. Tomo 1, cap. 6 (1993). Buenos Aires (Argentina): Editorial Canguajal; p. 74-97. Compiladores: R. Fernández Labriola, H. Puppo, G. Caetano. Sección Psiquiatría Biológica -APAL.
2. León Andrade C. Clasificación de los Trastornos de Ansiedad. Simposio: Trastorno de Ansiedad; Caracas (Venezuela). XII Congreso Latinoamericano de Psiquiatría. APAL 1992, p. 15-16.
3. Vallejo Nájera. Introducción a la Psiquiatría. 1ra. ed. Barcelona, España: Editorial Científico-Médica; 1968, p. 43-4.
4. Asociación Americana de Psiquiatría: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 4<sup>a</sup> ed. Barcelona, España: Masson; 1995, p. 408-797.
5. Kielholz P, Adams C. Estado de angustia y ansiedad. Barcelona, España: Editorial Expans; 1989, p. 8-51.
6. Basoglu M, Mark M, Sengun S. A prospective study of panic and anxiety in agoraphobia with panic disorder. *Brit J Psychiat* 1992; 160(57): 132-8.

7. Rosenbaum J, Pollock R, Pollack M. Integrated treatment of panic disorder. Supplement to the Bulletin of the Menninger Clinic. 1995; 59(2 Suppl. 2 A): A4-A19.
8. Katon W, Vitalino P. Desórdenes de pánico, epidemiología en cuidados primarios. J Fam Pract 1986; 2: 733-9.
9. Kessler y cols. Lifetime and 12 month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorder Un I. S. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 8-19.
10. Hirschfeld RMA. Panic disorder: Diagnosis epidemiology and clinical course. J Clin Psychiatry 1996; 57 (Suppl. 10): 3-8.
11. Weissman MM, et al. The Cross-National Epidemiology of Panic Disorder. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 305-9.
12. Sheikh JI. Anxiety disorders and their treatment. Clin Geriatr Med 1992; 8: 411-26.
13. Markowitz. Quality of life panic disorders. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 984-92.
14. Marshall. Alcohol and substance abuse in panic disorder. J Clin Psychiatry 1997 B; 58(Suppl 2): 46-9.
15. Gorman J. The hidden diagnosis uncovering anxiety and depressive disorders. 1998; 1: 41-3.
16. Lydiard RB. Anxiety and the irritable bowel syndrome: Psychiatric, medical or both. J Clin Psy 1997; 58(Suppl 3): 51-8.
17. Kaplan H, Sadock B, Grebb J. Sinopsis de psiquiatría. 7a. ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1996, p. 599-606.
18. Latas M. Predictor of the severity of panic disorder. New research program and abstracts. APA Meeting 1999, p. 275-NR 730.
19. Rosenbaum J. Trastorno por pánico. Manual de urgencias psiquiátricas. Hyman S.E. 2ª edición. Barcelona, España: Editorial Salvat; 1988; 14: p. 123.
20. Cassano G, Penigi G. Clomipramine for panic disorder: The first 10 week of a long-term comparison with imipramine. J Affect Dis 1988; 14: p 123.
21. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Supplement, AMJ Psychiatry. 1998; 155(5): 2-11-12-14-17.
22. Rosenbaum J, Pollock R, Jordan S. The pharmacotherapy of panic disorders. Supplement to the Bulletin of Menninger Clinic 1996; 60(2 Suppl. A): 54-75.
23. Monti JM. Indicaciones del alprazolam en los trastornos de ansiedad. Ansiedad: un puente entre dos siglos 1998, p. 21-2.
24. Kalina E. Clínica y farmacoterapia del mal uso o uso abusivo de moléculas benzodiazepínicas. El papel del clonazepam. Neuropsicofarmacología III Cap. 8 1ª edición 1998; p. 189-197-215. Compilador: Fernández Labriola.
25. Fernández Labriola R. Iº Simposium Dominicano de Neuropsicofarmacología. Colegio Dominicano de Neuropsicofarmacología. Notas de cátedra. Santo Domingo, Rep. Dom. 1998.
26. Dannon P. Short-term potentiation of paroxetine with clonazepam in the treatment of patient with panic disorder. New research program and abstracts. APA Annual Meeting 1999, p. 153 NR 319.
27. Vallejo RJ, Gato FC. Trastornos afectivos: Ansiedad y depresión. Editora Salvat; 1991; 9: 113-35.
28. Katerndahl, DA. Panic disorder- When symptoms have no apparent physical cause. Post Grad Med 1997; 101(1): 147-65.
29. Michelson D, Lydiard B, Pollack M, Tamura R, Hoog S, Tepner R, Demitrack M, Tollefson G, and the Fluoxetine Panic Disorder Study Group. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: Evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. AMJ Psychiatry 1998; 155: 1570-7.
30. Emmanuel N, Ware M, Brawman-Mintzer O, Ballenger J, Lydiard B. Once-weekly dosing of fluoxetine in the maintenance of remission in panic disorder. J Clin Psych 1999; 60: 299-301.
31. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K. Paroxetine in the treatment of panic disorder: A randomized double-blind placebo controlled study. Br J Psychiat 1995; 167: 374-9.
32. Lecrubier Y, Bakker A, Duribar G, Judge R. Paroxetine panic study investigators. Acta Psychiatry Scand 1997; 95(2): 145-52.
33. Ballenger JC, Meadon DE, Stienner M, Bunnell N, Geigel I. Double blind fixeddose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. Am J Psychiat 1998; 155: 36-42.
34. Lundborg PD, Wolkow R, Smith WT, Duboff E, England D. Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site, double blind placebo controlled, fixeddose investigation. Am J Psychiat 1998; 173: 54-60.
35. Pollack M. Early response to sertraline as predictor of 12 week outcome in panic disorder. New research program and abstracts. APA Annual Meeting 1999, p. 154 N. 2322.
36. Clayton A. Efficacy of sertraline in long term treatment in panic disorder; preliminary results of a multicenter study. New research program and abstracts. APA Annual Meeting 1999, p 154 N. 2323.
37. Hohagen F, Winkelman G, Rasche H, Hiss H, Bergen M, Rey E. Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo-result of a multicenter study. Br J Psychiat 1998; 173(35): 71-8.
38. Nade AG, Lepola V, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T. The effect of citalopram in panic disorder. Br J Psychiat 1997; 170: 549-53.
39. Wade AG, Lepola V, Leinonen E, Koponen H, Fazer J, Sjödiar I, Pedersen T, Roy E. A controlled, prospective 1 year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. Br J Psychiat 1998; 598(10): 528-34.
40. Balkish D. The patient with comorbid depression and anxiety: The unmet need. Br J Psychiat 1999; 60(6): 20-4.
41. Rickel K, Schweizer E. Panic disorder: Long-term pharmacotherapy and discontinuation. J Clin Psychopharmacol 1998; 18(6 Suppl 2): 12A-18A.
42. Unlenhuth EN, Mitchell BB, Thomas AB, Yang K. International study of expert judgment and therapeutic use of benzodiazepines and other psychotropic medications: Vs. treatment strategies in panic disorder, 1992-1997. J Clin Psych 1998; 18(6 Suppl 2): 36A-40A.
43. Sheehan D. How treatable are anxiety disorders. APA Annual Meeting Syllabus and Proceedings Summary 1999; 5E: 223.
44. Pollack K. Panic disorder initial treatment strategies and beyond. APA Annual Meeting Syllabus and Proceedings Summary 1999; 32B: 262.
45. Montalvo L, Sánchez F, Saviñón TJ. Polifarmacia en Psiquiatría: Una encuesta entre psiquiatras de la República Dominicana. Revista Neuropsicofarmacología Clínica 1999; IV(24): p 11-17. CANP. CLANP. Buenos Aires (Argentina).
46. Stahl SM. Antidepressants: The blue-ship psychotropic for the modern treatment of anxiety disorders. J Clin Psych 1999; 60(6): 356-7.

Recibido: Mayo 21, 2001.

Aceptado: Febrero 12, 2002.