



Capítulo 41/94

Tratado de psiquiatría clínica  
Massachusetts General Hospital  
2017 - 2018

# FARMACOTERAPIA DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

*Trabajamos para su tranquilidad...*

# Farmacoterapia de los trastornos de ansiedad

*Eric Bui, MD, PhD*

*Mark H. Pollack, MD*

*Gustavo Kinrys, MD*

*Hannah DeLong, BA*

*Débora Vasconcelos e Sá, BA, MSc*

*Naomi M. Simon, MD, MSc*

## Puntos clave

- Existen numerosos fármacos eficaces para el tratamiento de los trastornos de ansiedad.
- Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) son los fármacos de primera línea para el tratamiento de los trastornos de ansiedad.
- Las benzodiazepinas son eficaces, de acción rápida y se toleran bien, pero conllevan un riesgo de consumo abusivo y dependencia y no tienen eficacia en la depresión concomitante a otras enfermedades.
- Los anticonvulsivos, los antipsicóticos atípicos, los antagonistas adrenérgicos y otros fármacos desempeñan también un papel importante en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.
- En muchos pacientes los síntomas no desaparecen pese a la aplicación de los tratamientos estándar; en tal caso se necesita el uso creativo de las intervenciones disponibles (solas y combinadas) y el estímulo para el desarrollo de nuevos productos terapéuticos.

## Perspectiva general

Como se ha indicado ya a lo largo del libro (v. [capítulo 32](#)), los trastornos de ansiedad se asocian con grados importantes de sufrimiento y disfunción. En este capítulo se analizará la farmacoterapia del trastorno de angustia con o sin agorafobia simultánea, el trastorno de ansiedad generalizado (TAG) y el trastorno de ansiedad social (TAS); el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT) se aborda en el [capítulo 34](#), y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), en el [capítulo 33](#). La [tabla 41-1](#) incluye información sobre las dosis y los efectos secundarios comunes que se asocian a los fármacos utilizados habitualmente para el tratamiento de la ansiedad, a los que se hace referencia en los apartados siguientes.

Tabla 41-1A

Dosis de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Fármaco	Dosis inicial (mg/día)	Intervalo de dosis típico (mg/día)	Limitaciones/efectos secundarios principales
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)			
Citalopram	10	20-40	Nerviosismo inicial, trastornos digestivos, sedación o insomnio, hipertensión (venlafaxina), disfunción sexual, dificultad para iniciar la micción (duloxetina), síndrome de interrupción
Duloxetina	30	60-90	
Escitalopram	5-10	10-20	
Fluoxetina	10	20-80	
Fluvoxamina	50	150-300	
Paroxetina	10	20-60	
Paroxetina de liberación controlada	12,5	25-75	
Sertralina	25	50-200	
Venlafaxina de liberación prolongada	37,5	75-225	

Tabla 41-1B

Dosis de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa

Fármaco	Dosis inicial (mg/día)	Intervalo de dosis típico (mg/día)	Limitaciones/efectos secundarios principales
Antidepresivos tricíclicos (ATC)			
Imipramina	10-25	100-300	Nerviosismo, sedación, sequedad de boca, aumento de peso, efectos en la conducción cardíaca, ortostatismo, anticolinérgico variable
Clomipramina	25	25-250	
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)			
Fenelcina	15-30	45-90	Restricciones en la dieta, reacciones hipertensivas, síndrome serotoninérgico
Tranilcipromina	10	30-60	
Benzodiacepinas			
Alprazolam	0,25 cuatro	2-8	Sedación, dificultades para la interrupción del fármaco, posibilidad de consumo abusivo,

Fármaco	Dosis inicial (mg/día)	Intervalo de dosis típico (mg/día)	Limitaciones/efectos secundarios principales
	veces al día		deterioro psicomotor y de la memoria, ansiedad de rebote entre dosis (para fármacos de corta acción)
Clonacepam	0,25 antes de dormir	1-5	
Loracepam	0,5 tres veces al día	3-12	
Oxacepam	15	30-60	

Tabla 41-1C

Dosis de otros fármacos

Fármaco	Dosis inicial (mg/día)	Intervalo de dosis típico (mg/día)	Limitaciones/efectos secundarios principales
<b>Anticonvulsivos</b>			
Gabapentina	300	600-6.000	Mareo, sedación
Pregabalina	200	300-600	Mareo, sedación
Lamotrigina	25	50-500	Trastornos digestivos, exantema (infrecuentemente Stevens-Johnson)
Ácido valproico	250	500-2.000	Trastornos digestivos, sedación, aumento de peso (infrecuentemente enfermedad del ovario poliquístico, hepatotoxicidad, pancreatitis)
<b>Antipsicóticos</b>			
Aripiprazol	15	15-45	Síntomas extrapiramidales, síndrome metabólico, aumento de peso, sedación, acatisia, QTc prolongado, cambios en la presión arterial, síndrome neuroléptico maligno
Olanzapina	2,5	5-15	
Quetiapina	25	50-500	
Risperidona	0,25	0,5-3	
Trifluoperacina	2,5	2,5-40	
Ciprasidona	20	40-160	
<b>β-bloqueantes</b>			
Atenolol	25	50-100	

Fármaco	Dosis inicial (mg/día)	Intervalo de dosis típico (mg/día)	Limitaciones/efectos secundarios principales
Propranolol	10-20	10-160	Bradycardia, depresión, hipotensión, mareo, sedación; eficacia de la monoterapia limitada al manejo de la ansiedad
Otros fármacos			
Buspirona	5 veces al día	dos al 15-60/día	Disforia; eficacia limitada

## Trastorno de angustia y agorafobia

La farmacoterapia del trastorno de angustia está dirigida a prevenir las crisis de angustia, reducir la ansiedad anticipatoria y generalizada, revertir la evitación de las fobias, mejorar la función y la calidad de vida generales y tratar trastornos concomitantes (como la depresión). Como sucede en todos los trastornos de ansiedad, el objetivo de la farmacoterapia es reducir el sufrimiento y el deterioro del paciente hasta el punto de la remisión, y/o facilitar su participación, si fuera necesario, en otras formas de tratamiento (como la terapia cognitivo-conductual [TCC]).

### Antidepresivos

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) se han convertido en fármacos de primera línea para el tratamiento del trastorno de angustia, así como de otros trastornos de ansiedad, debido a su amplio espectro de eficacia (incluidos beneficios para problemas que suelen darse de forma concomitante con el trastorno de angustia, como la depresión mayor), el perfil favorable de los efectos secundarios y la ausencia de cardiotoxicidad. En la actualidad la paroxetina, tanto en las formulaciones de liberación inmediata como en las de liberación controlada, la sertralina, la fluoxetina y la venlafaxina de liberación prolongada han sido aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del trastorno de angustia, aunque otros ISRS como el citalopram, el escitalopram<sup>1</sup> y la fluvoxamina<sup>2</sup> han demostrado también eficacia contra la angustia en ensayos en abierto y doble ciego. Un IRSN introducido recientemente, la duloxetina, se ha demostrado también eficaz para el trastorno de angustia en los informes de casos<sup>3</sup> y en un ensayo abierto,<sup>4</sup> aunque hasta el momento no se han referido ensayos controlados aleatorizados (ECA).

Un reciente metaanálisis sobre 50 ensayos clínicos (que suman más de 5.000 participantes) confirmó que el citalopram, la paroxetina, la fluoxetina y la venlafaxina eran superiores al placebo en el tratamiento del trastorno de angustia.<sup>5</sup> Por último, aunque la mayoría de los datos que respaldan la eficacia de los fármacos para el trastorno de angustia proceden de

ensayos a corto plazo, varios estudios a largo plazo también han mostrado una eficacia sostenida con el tiempo.<sup>6</sup>

Dado que los ISRS/IRSN pueden causar inicialmente desasosiego, insomnio y aumento de la ansiedad, y como los pacientes con angustia suelen ser sensibles a las sensaciones somáticas, las dosis de inicio deben ser bajas, normalmente de la mitad (o menos) de la dosis inicial habitual (p. ej., fluoxetina, 5-10 mg/día; sertralina, 25 mg/día; paroxetina, 10 mg/día [o 12,5 mg/día en la formulación de liberación controlada]; venlafaxina de liberación controlada, 37,5 mg/día), para reducir al mínimo el efecto ansiógeno. Por lo general, las dosis pueden empezar a elevarse, después de 1 semana aproximadamente de habituación, hasta alcanzar los valores terapéuticos típicos, con valoración gradual adicional según la respuesta clínica y los efectos secundarios; no obstante, a veces es necesaria una gradación ascendente más gradual todavía, sobre todo en personas especialmente sensibles o con enfoque somático. Si bien la naturaleza de la relación dosis-respuesta para los ISRS en caso de angustia es aún objeto de valoración, los datos disponibles avalan dosis para esta indicación en el intervalo típico de los antidepresivos, y a veces superior, como, por ejemplo, fluoxetina, de 20 a 40 mg/día; paroxetina, de 20 a 60 mg/día (de 25 a 72,5 mg/día en la formulación de liberación controlada); sertralina, de 100 a 200 mg/día; citalopram, de 20 a 60 mg/día; escitalopram, de 10 a 20 mg/día; fluvoxamina, de 150 a 250 mg/día, y venlafaxina de liberación controlada, de 75 a 225 mg/día (aunque algunos pacientes pueden responder a dosis inferiores). En algunos casos de angustia resistente pueden ser útiles clínicamente dosis todavía mayores, aunque se necesitan más datos para analizar esta posología.

La administración de ISRS e IRSN puede estar asociada con efectos adversos como disfunción sexual, trastornos del sueño, aumento de peso, cefalea, incrementos dependientes de la dosis en la presión arterial (con venlafaxina), problemas digestivos, riesgo potencial de hemorragia (con anticoagulantes, ácido acetilsalicílico o antiinflamatorio no esteroideos) y provocación de aumento de la ansiedad (sobre todo al comienzo del tratamiento) que pueden hacer que la administración sea problemática en algunas personas.<sup>7-9</sup> Los ISRS/IRSN suelen administrarse por la mañana (aunque, en algunas personas, fármacos como la paroxetina y otros pueden tener un efecto sedante y se toleran mejor en una dosis antes de irse a dormir); la interrupción del sueño emergente puede tratarse en general con la inclusión de hipnóticos. El retardo típico de 2-3 semanas en el inicio de la eficacia terapéutica de los ISRS/IRSN puede resultar problemático en personas en situación de gravedad. Existe también una clase de la FDA que advierte del riesgo de la aparición de pensamientos y conductas suicidas basado en estudios a corto plazo que indican que es recomendable un seguimiento estrecho de los menores de 24 años, de manera que la utilización del tratamiento debe encontrar un equilibrio entre el riesgo y la necesidad clínica. Por otra parte, algunos datos que indican una posible prolongación de QTc dependiente de la dosis con citalopram en personas de 60 años o más han llevado a recomendar una limitación de la dosis a 20 mg/día y seguimiento electrocardiográfico en algunas poblaciones.

Aunque los resultados de un reciente metaanálisis de 50 ensayos señalan el siguiente orden creciente en la eficacia de los ISRS/IRSN para los síntomas de angustia, citalopram, sertralina, paroxetina, fluoxetina y venlafaxina, también establecen un orden diferente para los síntomas de ansiedad asociados en general<sup>5</sup> y no existen pruebas claras de una eficacia diferencial entre las clases de fármacos ISRS o IRSN que permitan orientar la selección. Por otra parte, las diferencias potencialmente relevantes en sus perfiles de efectos secundarios (p. ej., posible aumento de peso y sintomatología relacionada con la interrupción del

fármaco), las diferencias en el potencial de interacciones farmacológicas y la disponibilidad de formulaciones genéricas pueden tener relevancia clínica.<sup>10-12</sup>

### **Antidepresivos tricíclicos**

La imipramina fue el primer producto farmacológico que demostró eficacia en el trastorno de angustia, y los antidepresivos tricíclicos (ATC) fueron típicamente los fármacos «estándar» de primera línea para el trastorno de angustia hasta que fueron sustituidos por los ISRS, los IRSN y las benzodiacepinas. Numerosos ECA demuestran la eficacia de la imipramina y la clomipramina para el trastorno de angustia, con evidencias que avalan otros ATC.<sup>13,14</sup> Algunas evidencias apuntan a que la clomipramina puede tener propiedades superiores contra la angustia a las de los otros ATC, un hecho relacionado posiblemente con su mayor potencia para la captación serotoninérgica. La eficacia de los ATC es comparable a la de los nuevos fármacos<sup>15-17</sup> para el trastorno de angustia, pero en la actualidad se utilizan con menos frecuencia debido a su mayor carga de efectos secundarios,<sup>18</sup> incluidos los efectos anticolinérgicos, el ortostatismo, el aumento de peso, los retardos en la conducción cardíaca y una mayor mortalidad por sobredosis. El perfil de efectos secundarios de los ATC está asociado en la mayoría de los estudios con una elevada tasa de abandono (30-70%). Los ISRS/IRSN parecen tener un espectro de eficacia más amplio que los ATC, que funcionan peor en problemas como el TAS<sup>19</sup> y, con la excepción de los ATC más serotoninérgicos, la clomipramina, menos eficaz para el TOC. Este hecho cobra especial importancia porque tanto el TAS como el TOC pueden presentarse con un trastorno de angustia concomitante. De forma similar a las recomendaciones para el empleo de los ISRS/IRSN, el tratamiento con los ATC debe iniciarse con dosis menores (p. ej., 10 mg/día para imipramina) con el fin de reducir al mínimo el «síndrome de activación» (que implica desasosiego, nerviosismo, palpitaciones y aumento de la ansiedad) que se observa al iniciar el tratamiento. Las dosis típicas de antidepresivos (p. ej., 100-300 mg/día para imipramina) pueden utilizarse en último término para controlar los síntomas del trastorno de angustia. En casos de peor respuesta o intolerabilidad al tratamiento con dosis estándar, el empleo de concentraciones plasmáticas de ATC, especialmente para la imipramina, la nortriptilina y la desipramina, puede tener un valor informativo.

### **Inhibidores de la monoaminoxidasa**

A pesar de su reputación de eficaces, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) no han sido objeto de un estudio sistemático en el trastorno de angustia según se define en la actual nomenclatura; sin embargo, existe al menos un estudio anterior al uso de los actuales criterios de diagnóstico que incluyó probablemente a pacientes con trastorno de angustia y refirió resultados compatibles con la eficacia del IMAO fenelcina.<sup>20</sup> Aunque la tradición clínica indica que los IMAO pueden ser especialmente eficaces en pacientes con trastorno de angustia resistente a otros fármacos, en la actualidad no se cuenta con datos para abordar la cuestión. Debido a la necesidad de un minucioso seguimiento de la dieta (con prohibición de alimentos que contengan tiramina y de ingestión de simpaticomiméticos y otros fármacos) para reducir los riesgos de las reacciones hipertensivas y el síndrome serotoninérgico, los IMAO se utilizan típicamente después de la falta de respuesta a productos más seguros y mejor tolerados.<sup>21,22</sup> El empleo de los IMAO se asocia, asimismo, a un perfil de efectos

secundarios que incluye insomnio, aumento de peso, hipotensión ortostática y trastorno sexual.

Las dosis óptimas para la fenelcina están comprendidas entre 60 y 90 mg/día, mientras que las dosis de tranilcipromina suelen oscilar entre 30 y 60 mg/día. Aunque los inhibidores de la monoaminoxidasaA reversibles (RIMA) tienen, en general, un perfil más benigno de efectos secundarios y un riesgo inferior de reacciones hipertensivas que los IMAO irreversibles (como la fenelcina), los ECA de brofaromina y de moclobemida en un trastorno de angustia han encontrado una eficacia no concordante; en EE. UU. no existe ninguno de estos fármacos disponible.<sup>23-27</sup> En este país se dispone de un parche transdérmico para el IMAO selegilina (que no necesita prohibiciones en la dieta en su dosis más baja) con una indicación para el tratamiento de la depresión; hasta la fecha no se ha realizado ninguna evaluación sistemática de su eficacia contra la angustia u otros trastornos de ansiedad.

## **Benzodiazepinas**

A pesar de las directrices<sup>28</sup> para la utilización de antidepresivos como fármacos de primera línea contra la angustia, las benzodiazepinas se siguen prescribiendo de forma habitual para el tratamiento del trastorno de angustia.<sup>29,30</sup> Dos benzodiazepinas de alta potencia, el alprazolam (en sus formas de liberación inmediata y prolongada) y el clonacepam, cuentan con la aprobación de la FDA para el trastorno de angustia; sin embargo, otras benzodiazepinas de potencia variable, como el diacepam,<sup>30,31</sup> el adinazolam y el loracepam,<sup>32-34</sup> en dosis aproximadamente de igual potencia, también han demostrado eficacia contra la angustia en los ECA. Las benzodiazepinas aún se utilizan ampliamente contra la angustia y otros trastornos de ansiedad, probablemente debido a su eficacia, su tolerabilidad, su rápido inicio de acción y su capacidad para su empleo «según se necesite» en casos de ansiedad situacional. Sin embargo, debe observarse que la dosis «según se necesite» para monoterapia del trastorno de angustia raras veces resulta apropiada, dado que esta estrategia suele exponer al paciente a los riesgos asociados con el uso de benzodiazepinas sin las ventajas de una dosificación adecuada y sostenida para alcanzar y mantener una eficacia extensa. Además, desde una perspectiva cognitivo-conductual, las dosis «según se necesite» generan dependencia de la medicación como una llave de seguridad e interfieren en la exposición y el dominio de las situaciones evitadas.

Pese a su tolerabilidad generalmente favorable, las benzodiazepinas pueden asociarse con efectos secundarios como sedación, ataxia y deterioro de la memoria (especialmente problemático en los ancianos y en personas con deterioro cognitivo previo).<sup>35</sup> A pesar de la preocupación acerca de que la administración de las benzodiazepinas pudiera producir el desarrollo de tolerancia terapéutica (p. ej., pérdida de eficacia terapéutica o escala de la dosis), los estudios disponibles de utilización a largo plazo indican que las benzodiazepinas suelen mantener su eficacia con el tiempo en el trastorno de angustia,<sup>36,37</sup> y no se conocen informes de una importante escala de la dosis.<sup>38</sup> Resulta interesante saber que un reciente estudio naturalista aleatorizado en grupos paralelos encontró que, después de 3 años de tratamiento, las personas que recibían clonacepam se encontraban ligeramente mejor y referían menos efectos secundarios que las que recibían paroxetina.<sup>39,40</sup> Sin embargo, después incluso de un período relativamente breve de dosis regular, la rápida interrupción de las benzodiazepinas puede provocar importantes síntomas de abstinencia (como aumento de la ansiedad y agitación);<sup>41</sup> por ejemplo, en un estudio, más de dos tercios de los pacientes con



trastorno de angustia que dejaron de tomar alprazolam sufrieron un síndrome de interrupción.<sup>42</sup> La suspensión de los fármacos de larga acción (como el clonacepam) puede provocar síntomas de abstinencia menos intensos con una bajada brusca. Los pacientes con alto grado de sensibilidad a sensaciones somáticas pueden considerar los síntomas relacionados con la abstinencia especialmente molestos, y una interrupción más lenta, junto con la inclusión de TCC,<sup>43</sup> durante la suspensión puede ser útil para reducir el sufrimiento asociado con la eliminación de la benzodiacepina. Se recomienda una transición gradual en todos los pacientes tratados con benzodiacepinas diarias durante más de unas semanas, para reducir la probabilidad de síntomas de abstinencia (o, en casos raros, convulsiones). Aunque las personas con una predilección por el consumo de drogas y otras sustancias<sup>44</sup> presentan un riesgo de consumo abusivo de benzodiacepinas, las que no tienen esta diátesis no parecen compartir el riesgo.<sup>38</sup> Sin embargo, las benzodiacepinas y el alcohol pueden interactuar negativamente en combinación,<sup>45</sup> y el uso concomitante de benzodiacepinas en pacientes con problemas simultáneos de abuso o dependencia del alcohol puede resultar problemático (lo que avala aún más el empleo de antidepresivos como fármacos de primera línea contra la angustia en esta población con enfermedades concomitantes). Por otra parte, dadas las elevadas tasas de depresión concomitante asociadas con el trastorno de angustia, conviene observar que las benzodiacepinas no suelen ser eficaces para el tratamiento de la depresión y, de hecho, pueden inducir o intensificar los síntomas depresivos en personas con depresión concomitante.<sup>46</sup> Un metaanálisis indicó que, aunque las benzodiacepinas pueden ser tan eficaces como los antidepresivos ante síntomas de trastorno de angustia, podrían no serlo tanto ante síntomas depresivos.<sup>47</sup>

Aunque las benzodiacepinas suelen prescribirse para el tratamiento del trastorno de angustia, la monoterapia con estos fármacos ha experimentado una cierta disminución.<sup>29</sup> El tratamiento con una combinación de un antidepresivo y una benzodiacepina en comparación con un antidepresivo en solitario produce una aceleración de los efectos terapéuticos ya en la primera semana, aunque en las semanas 4 o 5 el tratamiento combinado (mantenido o interrumpido gradualmente) no muestra ventajas sobre la monoterapia.<sup>48,49</sup> Así pues, los datos indican que la coadministración mejora la rapidez de respuesta cuando se empieza conjuntamente con antidepresivos, pero el uso continuado tal vez deje de ser necesario después de las primeras semanas con antidepresivos. Los datos recientes señalan que existen algunas ventajas en la potenciación con una benzodiacepina para personas que siguen con síntomas con una monoterapia con antidepresivos.<sup>50</sup>

## Otros fármacos

Los datos que abordan la eficacia potencial del bupropión (un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y la dopamina relativamente débil) para el tratamiento del trastorno de angustia son contradictorios, con un pequeño estudio de la formulación de liberación inmediata administrada en dosis elevadas que no muestran beneficios,<sup>51</sup> mientras que un estudio abierto más reciente que emplea una dosis estándar de la formulación de liberación prolongada indica un posible beneficio.<sup>52</sup> De forma similar, el apoyo a la posible eficacia para el trastorno de angustia de otro noradrenérgico, la reboxetina,<sup>53,54</sup> no ofrece resultados concluyentes, y un metaanálisis indica que este fármaco puede ser ineficaz para tratar los síntomas de angustia y de ansiedad en pacientes con trastorno de angustia.<sup>5</sup>

Existen evidencias de los informes de casos que apuntan a que la buspirona (un agonista parcial 5-HT<sub>1A</sub> de azapirona) puede ser útil como auxiliar de los antidepresivos y las benzodiazepinas<sup>55</sup> y en fase aguda, aunque no a largo plazo, para la TCC<sup>56</sup> del trastorno de angustia, si bien parece ineficaz como monoterapia.<sup>57,58</sup>

Los  $\beta$ -bloqueantes reducen los síntomas somáticos de la excitación asociada a la angustia y la ansiedad, aunque pueden tener mayor utilidad en el aumento de la respuesta incompleta, más que como monoterapia inicial.<sup>59</sup> El pindolol, un  $\beta$ -bloqueante con efectos antagonistas parciales en el receptor de 5-HT<sub>1A</sub>, fue ineficaz en un ECA doble ciego<sup>60</sup> de los pacientes con trastorno de angustia que siguen presentando síntomas a pesar del tratamiento inicial.

Los antipsicóticos atípicos, entre ellos la olanzapina,<sup>61</sup> la risperidona<sup>62</sup> y el aripiprazol,<sup>63,64</sup> han demostrado una eficacia potencial como monoterapia o como aumento para el tratamiento de pacientes con trastorno de angustia resistente a intervenciones estándar en algunas series de casos o ensayos abiertos de pequeño tamaño. Más recientemente, una comparación aleatorizada simple ciego de la risperidona en dosis bajas con la paroxetina en el tratamiento de las crisis de angustia no logró mostrar ninguna diferencia significativa.<sup>65</sup> Sin embargo, las pruebas de la aparición con el tratamiento de aumento de peso, hiperlipidemia y diabetes con algunos de los fármacos atípicos, así como la ausencia de grandes ECA que analizaran su eficacia y su seguridad en el trastorno de angustia hasta la fecha, no avalan el uso rutinario de primera línea de los mismos para el trastorno de angustia, sino más bien la consideración de los pacientes cuyo trastorno de angustia no ha respondido suficientemente a intervenciones estándar.

A partir de datos limitados, algunos anticonvulsivos parecen poseer un papel potencial en el tratamiento del trastorno de angustia, en personas con trastornos concomitantes (como el trastorno bipolar y el consumo de drogas y otras sustancias), para los cuales la utilización de antidepresivos y benzodiazepinas, respectivamente, está asociada con un aumento del riesgo. Los estudios pequeños respaldan la posible eficacia del ácido valproico,<sup>66,67</sup> pero no de la carbamacepina,<sup>68</sup> para el tratamiento del trastorno de angustia. En un gran ECA, la gabapentina no mostró beneficios importantes en comparación con placebo para la muestra general de pacientes con trastorno de angustia, pero un análisis post hoc encontró una eficacia en personas con al menos una intensidad moderada de la angustia.<sup>69</sup> Otro compuesto relacionado, el antagonista del canal del calcio  $\alpha_2\delta$  pregabalina, ha mostrado utilidad para el TAG,<sup>70</sup> aunque hasta la fecha no se dispone de informes publicados en el trastorno de angustia.

## Trastorno de ansiedad generalizado

La farmacoterapia del TAG persigue reducir o eliminar la preocupación excesiva e incontrolable, los síntomas somáticos y cognitivos con tensión motora y excitación autónoma (p. ej., tensión muscular, desasosiego, dificultad para concentrarse, trastornos del sueño, fatiga e irritabilidad) y enfermedades concomitantes comunes (incluida la depresión) que comprenden el síndrome. La ansiedad característica del TAG suele ser persistente y generalizada, más que episódica y situacional. Sin embargo, la gravedad del TAG puede empeorar como respuesta a agentes de estrés situacionales. Así pues, mientras que en general la farmacoterapia contra el TAG es crónica, pueden necesitarse ajustes como respuesta al empeoramiento durante períodos de estrés prolongados.

## **Antidepresivos**

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina**

Como sucede en la angustia y los otros trastornos de ansiedad, los ISRS y los IRSN suelen considerarse fármacos de primera línea para el tratamiento del TAG debido a su perfil de efectos secundarios favorable en comparación con los antidepresivos anteriores (p. ej., ATC), la ausencia de perfil de consumo abusivo y dependencia en comparación con las benzodiacepinas y un amplio espectro de eficacia para enfermedades concomitantes frecuentes, como la depresión. De forma análoga a las consideraciones para su empleo en personas con trastorno de angustia, el tratamiento con ISRS, IRSN y otros antidepresivos debería iniciarse en los pacientes con TAG con la mitad o menos de la dosis de partida habitual con el fin de reducir al mínimo el nerviosismo y la ansiedad. En la actualidad, los ISRS paroxetina y escitalopram y los IRSN (incluidas la venlafaxina y la duloxetina, que son de formulación de liberación prolongada) han recibido la aprobación de la FDA para el TAG; sin embargo, todos los fármacos de estas clases, incluida la sertralina, son eficaces probablemente para el TAG sin que existan evidencias convincentes de una divergencia apreciable en la eficacia entre ellos, pero con algunas diferencias en sus perfiles de efectos secundarios.<sup>71</sup> Los ensayos a largo plazo con los ISRS y los IRSN revelan que el tratamiento continuado durante 6 meses está asociado con tasas significativamente reducidas de recidivas con respecto a las personas en las que se interrumpió la administración del fármaco después de un tratamiento agudo; por otra parte, el tratamiento continuado parece asociado a incrementos continuos en la calidad de la mejora tal como atestigua la mayor proporción de personas que alcanzan la remisión con el paso del tiempo.<sup>72,73</sup>

### **Antidepresivos tricíclicos**

Varios estudios han demostrado la eficacia del ATC prototípico imipramina para el tratamiento del TAG, donde los ECA revelan en general una eficacia comparable pero menor velocidad de inicio en relación con un comparador de benzodiacepina<sup>74</sup> y una mayor carga de efectos secundarios que un comparador de ISRS.<sup>75</sup>

### **Benzodiacepinas**

Las benzodiacepinas han sido objeto de un uso extendido para el tratamiento de la ansiedad generalizada durante cerca de medio siglo. Aunque las directrices recientes<sup>76</sup> han insistido en la utilización de los antidepresivos para el tratamiento de los estados de ansiedad con inclusión del TAG, sobre todo en el contexto común en el que existe una depresión concomitante. Las benzodiacepinas todavía se prescriben de forma extensa, ya sea como coadyuvantes o en monoterapia para el TAG, debido a su facilidad de utilización, su efecto ansiolítico rápido y generalmente fiable y un perfil de efectos secundarios relativamente favorable.

Dada su aparente eficacia equivalente, la selección de una benzodiacepina apropiada debería ser realizada mediante la equiparación de las propiedades farmacocinéticas del fármaco con los parámetros situacionales y el perfil clínico del paciente. Los fármacos que se metabolizan

de forma lenta y tienen múltiples metabolitos (como el diacepam y el clordiacepóxido) y aquellos que tienen una vida media larga (como el clonacepam) pueden ser más fáciles de regular con rapidez y en general se asocian a menos síntomas entre dosis que los de acción más corta y de rápida metabolización (como el oxacepam o el loracepam); estos últimos fármacos podrían ser más adecuados para ansiólisis breves e intermitentes o en personas que probablemente los metabolizan más despacio (p. ej., ancianos o afectados por una hepatopatía).<sup>77</sup> El empleo regular de las benzodiazepinas durante más de 2 o 3 semanas puede estar asociado con dependencia fisiológica y con el potencial para producir importantes síntomas de abstinencia al interrumpirlas. La interrupción del consumo de benzodiazepinas se realiza mejor con una regulación gradual para minimizar los síntomas de abstinencia. En algunos pacientes, cambiar de un fármaco de corta acción a uno de acción más prolongada (p. ej., del alprazolam al clonacepam) puede facilitar la suspensión, aunque las pruebas disponibles apuntan a que las diferencias en la facilidad de suspensión desaparecen durante una disminución progresiva lenta. La adición de TCC durante el proceso de disminución progresiva puede facilitar la suspensión de las benzodiazepinas a la vez que hace al paciente capaz de manejar los problemas recurrentes de ansiedad y abstinencia y abordar la preocupación sobre su aptitud para el funcionamiento sin benzodiazepinas.<sup>43</sup> Existen pocos datos que apoyen la utilidad del aumento con fármacos como los anticonvulsivos o los antidepresivos para facilitar la suspensión, aunque pueden ser útiles en casos individuales. Por otra parte, el uso intenso de benzodiazepinas puede ser problemático en personas predisuestas al consumo o la dependencia de drogas y otras sustancias, si bien las pruebas de que se dispone no respaldan la inquietud sobre la escala de la dosis o la tolerancia terapéutica para la mayoría de quienes toman benzodiazepinas.<sup>38</sup> Sin embargo, las interacciones farmacodinámicas debidas a la coadministración de benzodiazepinas con alcohol u otros sedantes pueden plantear problemas debido al potencial aditivo que promueve la depresión del sistema nervioso central. Por otra parte, las benzodiazepinas son menos eficaces que los antidepresivos en el tratamiento de la ansiedad con una depresión concomitante importante<sup>78</sup> y, de hecho, pueden empeorar una depresión existente. De este modo, las benzodiazepinas no se recomiendan como tratamiento de primera línea para el TAG.

## **Buspirona**

La bupirona es un agonista parcial de 5-HT<sub>1A</sub> que pertenece a la clase de la azapirona, aprobada por la FDA para su empleo en caso de ansiedad generalizada, aun cuando en la práctica clínica ha mostrado una eficacia poco consistente. Sin embargo, los informes de casos y las pequeñas series indican que puede tener utilidad como auxiliar de los tratamientos estándar de la angustia resistente y otros trastornos de ansiedad,<sup>55,79</sup> así como la depresión;<sup>80</sup> también puede tener efectos antidepresivos débiles en dosis elevadas.<sup>81</sup> La bupirona tiene un perfil generalmente favorable de efectos secundarios, aunque un inicio gradual del efecto; la dosis terapéutica media se sitúa en el intervalo de 30-60 mg/día, administrada típicamente dos veces al día. Una revisión de las publicaciones referidas a 36 ensayos con azapironas, entre ellas la bupirona, determinó que no se encontraban evidencias de su superioridad con respecto a los antidepresivos, y señala que pueden ser menos eficaces que las benzodiazepinas.<sup>82</sup>

## Anticonvulsivos

La pregabalina, un antagonista del canal del calcio  $\alpha_2\delta$ , ha recibido aprobación para el tratamiento de los TAG en Europa, pero no en EE. UU. La pregabalina ha mostrado eficacia en siete grandes estudios aleatorizados controlados con placebo,<sup>83</sup> entre ellos varios que mostraron la eficacia de la pregabalina en síntomas depresivos concomitantes,<sup>84-86</sup> así como estudios que revelan una velocidad similar de inicio terapéutico (apenas en 1 semana) en un comparador con las benzodiazepinas.<sup>70,87</sup> El intervalo típico de dosis terapéutica para la pregabalina es de 300-600 mg/día, y los acontecimientos adversos más frecuentes son la somnolencia y el mareo. Datos recientes sugieren que mientras que las dosis bajas de pregabalina son eficaces, se obtiene una ventaja adicional si se incrementa la dosis hasta 450 mg/día, pero que por encima de 450 mg la reducción en los síntomas de ansiedad deja de mejorar. La gabapentina, un compuesto relacionado, se ha propuesto también como potencialmente eficaz para el tratamiento del TAG, aunque en informes de casos y no en ECA. La tiagabina, un inhibidor de la recaptación de GABA selectivo, mostró eficacia en el tratamiento del TAG en un estudio aleatorizado controlado con placebo en dosis de 4-16 mg/día,<sup>88</sup> aun cuando una serie posterior de ECA no pudo confirmar esta observación inicial y no avala el uso sistemático de la tiagabina como ansiolítico.<sup>89,90</sup>

## Antipsicóticos

Los antipsicóticos convencionales se han utilizado desde hace tiempo en la práctica clínica para el tratamiento de la ansiedad; de hecho, a partir de un gran ensayo aleatorizado controlado con placebo de la trifluoperacina (2-6 mg/día),<sup>91</sup> el fármaco recibió una indicación de la FDA para el tratamiento a corto plazo de la ansiedad no psicótica. Sin embargo, las dudas sobre el desarrollo potencial de síntomas extrapiramidales (SEP) y discinesia tardía (DT) han limitado la utilización de antipsicóticos típicos para el tratamiento de la ansiedad. En fechas más recientes, varios antipsicóticos atípicos como la olanzapina,<sup>92</sup> la risperidona,<sup>62,93</sup> el aripiprazol y la ciperasona<sup>94</sup> se han revelado eficaces en los ECA, y en series e informes de casos para el tratamiento del TAG,<sup>92</sup> aunque en general no exclusivamente como un aumento en las personas resistentes a las intervenciones estándar. Por otra parte, cinco ECA recientes ofrecen un sólido aval sobre la eficacia de la monoterapia con quetiapina (de 50 a 300 mg) en el tratamiento del TAG.<sup>95-99</sup> En particular, uno de ellos reveló que en el día 4 de tratamiento la quetiapina se asoció con una reducción significativamente mayor en la ansiedad que el escitalopram, aunque la diferencia no fue importante como criterio de valoración (semana 8).<sup>98</sup> Por otra parte, la eficacia de los fármacos atípicos como los estabilizadores del estado de ánimo para el trastorno bipolar,<sup>100</sup> su eficacia potencial para una depresión resistente<sup>101</sup> y la ausencia de potencial adictivo indican que pueden ser útiles en personas con problemas concomitantes de ansiedad, trastornos del estado de ánimo y consumo de drogas y otras sustancias, en particular los resistentes a intervenciones más estándar, aunque en la actualidad existen pocos datos relativamente sistemáticos que aborden esta cuestión. Las decisiones relativas a la utilización de los fármacos atípicos debe contemplar también la consideración de su potencial de efectos adversos importantes, entre ellos la sedación, el aumento de peso y el síndrome metabólico.

## Otros fármacos

## **Riluzol**

La eficacia del riluzol, un antiglutamatérgico, utilizado tradicionalmente en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), se analizó en personas con TAG, en un estudio de dosis fija de 100 mg/día abierto de 8 semanas de duración.<sup>102</sup> El riluzol parecía eficaz y, en general, bien tolerado; aunque su coste hace improbable su utilización a gran escala, el informe no apunta a un papel potencial de los antiglutamatérgicos para el tratamiento de la ansiedad.

## **Camomila**

Durante décadas, la camomila se ha utilizado en infusión para favorecer el sueño. En fechas recientes, uno de sus compuestos, la apigenina, que puede tener acciones gabaérgicas, se ha identificado como un posible agente activo. Un pequeño ECA (camomila, 220-1.100 mg, apigenina al 1,2% frente a placebo) indica que la camomila puede ser útil en el tratamiento del TAG.<sup>103</sup>

## **Kava**

De forma similar, en las culturas del Pacífico en Polinesia se han consumido raíces de kava, como una bebida con propiedades sedantes y anestésicas. Aunque los primeros informes no fueron concluyentes,<sup>104,105</sup> un reciente ECA parece apoyar en cierta medida la eficacia de sus kavalactonas activas (120-240 mg) en el tratamiento del TAG.<sup>106</sup>

## **Trastorno de ansiedad social**

La farmacoterapia del TAS está dirigida a reducir la ansiedad anticipatoria del paciente, antes, y el sufrimiento durante la interacción social y las situaciones funcionantes, con lo que reduce la evitación de estas situaciones y mejora el deterioro asociado en la calidad de vida y la función.

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina**

Los ISRS y los IRSN se han utilizado como farmacoterapia de primera línea para el tratamiento del TAS debido a su mayor eficacia para esta dolencia, sus efectos de amplio espectro para otros trastornos de ansiedad, su eficacia para la depresión concomitante en contraste con las benzodiacepinas, su mejor tolerabilidad que la de los ATC, su perfil de seguridad más favorable que el de los IMAO y la ausencia de potencial adictivo. En la actualidad, los ISRS paroxetina y sertralina así como el IRSN venlafaxina (de liberación prolongada) cuentan con indicaciones de aprobación de la FDA para los TAS, aunque las evidencias de que se dispone indican la utilidad de otros fármacos de estas clases, entre ellos la fluvoxamina,<sup>107-111</sup> el citalopram y el escitalopram.<sup>112-114</sup> En relación con la fluoxetina, los resultados conocidos de los estudios aportan resultados contradictorios.<sup>115-117</sup> Finalmente, algunos datos recientes señalan, asimismo, la eficacia del IRSN duloxetina para el tratamiento del TAS.<sup>118</sup> Un metaanálisis de la eficacia de los antidepresivos de segunda

generación en el TAS<sup>119</sup> indica que en los casos de escitalopram, paroxetina, sertralina y venlafaxina se obtuvieron respuestas en los pacientes más significativas que con placebo y que no se apreciaron diferencias en términos de eficacia entre ellos.

Como se ha observado, las personas con TAS tienen mayor riesgo de un consumo abusivo de alcohol, drogas y otras sustancias, lo cual en algunos casos puede reflejar un intento de «automedicarse» para la ansiedad en las situaciones sociales. Un pequeño ensayo aleatorizado controlado con placebo<sup>120</sup> en personas con TAS y trastornos por el consumo activo de alcohol indicó que el tratamiento con el ISRS paroxetina disminuyó la ansiedad y puede haber reducido también la ingesta de alcohol.

El tratamiento con los ISRS e IRSN en un TAS se inicia típicamente con dosis bajas (p. ej., paroxetina, 10 mg/día; sertralina, 25 mg/día; venlafaxina de liberación prolongada, 37,5 mg/día) y se valoró con respecto a la respuesta terapéutica y la tolerabilidad (p. ej., paroxetina, 20-60 mg/día; sertralina, 50-200 mg/día; venlafaxina, 75-225 mg/día). En general, después del inicio del tratamiento con ISRS/IRSN para un TAS existe un retraso terapéutico en la eficacia de 2-3 semanas, aunque la respuesta completa puede aparecer en el curso de semanas o meses, sobre todo cuando existe una evitación relacionada con ansiedad social, y debe alentarse un retorno a las situaciones evitadas junto con farmacoterapia para evaluar y optimizar los resultados. Entre los efectos adversos típicos que aparecen con el tratamiento se incluyen náuseas, cefalea, mareo, sedación, aumento de la ansiedad y disfunción sexual.

## **β-bloqueantes**

Los β-bloqueantes, como el propranolol y el atenolol, son eficaces para el tratamiento de la ansiedad social no generalizada (p. ej., «ansiedad escénica») al hablar en público o en otras situaciones comparables.<sup>121,122</sup> Los β-bloqueantes adormecen los síntomas de excitación fisiológica asociada con la ansiedad o el miedo, como la taquicardia y el temblor, que a menudo se sitúan en el centro de la aprensión de las personas en situaciones de exposición pública y conducen a un ciclo de escalada de un estado de excitación, agitación y elevaciones adicionales en la ansiedad social. Los β-bloqueantes son eficaces para el tratamiento de la ansiedad escénica, al bloquear al menos en parte estos síntomas de excitación fisiológica, interrumpiendo el ciclo de miedo en escala y mitigando así la preocupación y la concentración de la persona en su propia ansiedad.

Aunque son eficaces ante los síntomas de excitación fisiológica, los β-bloqueantes no lo son tanto para reducir los aspectos emocionales y cognitivos de la ansiedad social y, de este modo, no se consideran fármacos de primera línea en un TAS generalizado. Los resultados de un estudio doble ciego controlado con placebo del β-bloqueante atenolol y del IMAO fenelcina determinaron que el β-bloqueante no era eficaz en personas con ansiedad social generalizada.<sup>123</sup>

Los β-bloqueantes (p. ej., propranolol [10-80 mg/día] o atenolol [50-150 mg/día]) se administran típicamente «según se necesite» 1-2 h antes de una situación de exposición pública. La utilización de β-bloqueantes puede asociarse con hipotensión ortostática, mareo, bradicardia, sedación y náuseas. El atenolol es menos lipófilo<sup>124</sup> y, de este modo, posee menor actividad central que el propranolol, y, por tanto, puede tener efectos menos sedantes. En la práctica es mejor administrar una «dosis de prueba» del β-bloqueantes antes de su empleo en un acontecimiento real relacionado con una exposición en público con el fin de

establecer la tolerabilidad de una dosis eficaz y reducir al mínimo los efectos secundarios disruptivos durante dicha exposición pública, que podrían agravar aún más la ansiedad.

## **Inhibidores de la monoaminoxidasa**

Antes de que fueran sustituidos por los ISRS y los IRSN, los IMAO se consideraban el tratamiento farmacológico «idóneo» para un TAS. El interés en su utilización en el TAS aumentó en parte a partir de las observaciones iniciales sobre su eficacia para el subtipo de depresión atípico caracterizado en parte por una acusada sensibilidad al rechazo,<sup>125</sup> y posteriormente se mostraron eficaces en los ECA sobre el TAS.<sup>123</sup>

Aunque claramente eficaces, la utilización de los IMAO está asociada con efectos secundarios problemáticos como hipotensión ortostática, parestesias, aumento de peso y disfunción sexual, así como con la necesidad de una atención minuciosa a la dieta y el empleo de medicación concomitante, debido al riesgo de reacciones hipertensivas potencialmente letales y al síndrome serotoninérgico si se incumplen las prohibiciones. La preocupación acerca del uso de los IMAO puede haber contribuido en parte a su insuficiente reconocimiento y al tratamiento de un TAS<sup>126</sup> que existieron hasta que se demostró la eficacia en este síndrome de los ISRS y los IRSN generalmente más seguros y fáciles de usar.

Entre los IMAO, la fenelcina ha sido la mejor estudiada en casos de TAS,<sup>123,127,128</sup> aun cuando la tranilcipromina también parece eficaz.<sup>129</sup> En un estudio que comparaba la terapia de grupo cognitivo-conductual (TGCC), la fenelcina, un grupo educativo y de apoyo y placebo para el tratamiento del TAS (n = 133),<sup>130</sup> el 77% de los pacientes que tomaban fenelcina respondieron a las 12 semanas, frente al 41% de los del grupo placebo (p < 0,005); la fenelcina parecía tener más efecto que la TGCC en algunas medidas durante el tratamiento agudo, pero la intervención psicosocial derivó en un mejor mantenimiento de los beneficios tras la suspensión del tratamiento.<sup>131</sup>

Típicamente, la fenelcina se inicia con 15 mg p.o. dos veces al día, y es menos probable que los inhibidores de la recaptación (como los ATC, los ISRS o los IRSN) agraven la ansiedad durante el inicio del tratamiento. El intervalo habitual de dosis terapéutica de la fenelcina es de 60 a 90 mg/día, aunque algunos pacientes resistentes responden a dosis elevadas. Es importante dedicar una atención minuciosa al seguimiento de una dieta sin alimentos que contengan tiramina y evitar los simpaticomiméticos y otros serotoninérgicos para evitar el riesgo de crisis hipertensivas o serotoninérgicas, y la evaluación de la capacidad de un paciente individual de mantener estas restricciones es un componente fundamental del análisis de riesgos y beneficios del empleo de IMAO.

El interés en los inhibidores reversibles de MAO<sub>A</sub> (RIMA) se estimuló a raíz de las dudas importantes acerca de la seguridad que se suscitaron en torno a la administración de los IMAO irreversibles, como la fenelcina. Dado que pueden ser desplazados de la MAO cuando se presenta un sustrato (como la tiramina), los RIMA no comportan una necesidad de prohibiciones estrictas en la dieta y el riesgo de crisis hipertensivas y síndrome serotoninérgico asociado con los IMAO irreversibles. Por desgracia, aunque algunos ensayos clínicos han comunicado resultados positivos con los RIMA (como la moclobemida y la brofaromina) para el TAS, otros no lo han hecho.<sup>132</sup> Por otra parte, mientras que en algunos países puede accederse a la moclobemida, en general este fármaco no se contempla como eficaz como un IMAO estándar y, en EE. UU., no está disponible. Hasta la fecha no se cuenta



con datos sistemáticos relativos a la eficacia del parche transdérmico de selegilina para el tratamiento del TAS.

## **Benzodiacepinas**

Aunque las benzodiacepinas suelen utilizarse en muchos trastornos de ansiedad (entre ellos el TAS) existen relativamente pocos datos sistemáticos que analicen su empleo para esta indicación. Sin embargo, los datos disponibles señalan la eficacia de estos fármacos con una respuesta observada lo antes posible como 2 semanas en personas con TAS no deprimidas.<sup>127,133,134</sup> Las benzodiacepinas también pueden ayudar a mejorar la respuesta a un antidepresivo; los resultados de un ensayo aleatorizado controlado con placebo y doble ciego mostraron que la inclusión en un TAS generalizado de clonacepam, 1-2 mg/día, junto con dosis flexibles de paroxetina (20-40 mg/día) producía una mayor mejoría que la paroxetina en solitario.<sup>135</sup>

Como se observa, las benzodiacepinas ofrecen la ventaja de un inicio relativamente rápido del efecto, un perfil de efectos secundarios favorable y la eficacia de su uso según la necesidad para la ansiedad situacional. Sin embargo, la utilización de benzodiacepinas puede asociarse con efectos adversos con el tratamiento (como sedación, ataxia y deterioro cognitivo y psicomotor), así como el desarrollo de dependencia fisiológica con el uso regular. Además, en general no son eficaces en la depresión que aparece a menudo de forma concomitante al TAS, y pueden empeorarla. La posibilidad de consumo abusivo en personas con antecedentes de consumo de alcohol, drogas y otras sustancias, y su interacción negativa potencial con el consumo concurrente de alcohol, es relevante dadas las mayores tasas de consumo de alcohol, drogas y otras sustancias entre las personas que sufren fobia social. Las benzodiacepinas se inician con una dosis baja (p. ej., clonacepam, 0,25-0,5 mg, antes de dormir) para reducir al mínimo los efectos adversos emergentes (como la sedación) y después la dosis se regula según la tolerancia hasta dosis terapéuticas (p. ej., clonacepam, 1-4 mg/día o su equivalente).

Para el tratamiento de mantenimiento, con el fin de optimizar un efecto ansiolítico continuado, las benzodiacepinas de acción prolongada (como el clonacepam) se asocian con menos ansiedad de rebote entre dosis que los fármacos de corta acción y en general se prefieren, mientras que un fármaco de corta acción con un inicio más rápido del efecto (como el alprazolam o el loracepam) puede ser más apropiado si se utiliza a demanda en situaciones de exposición pública. Sin embargo, no se recomienda la monoterapia en dosis a demanda de benzodiacepinas en solitario en un TAS «solo escénico», y el uso a demanda de las benzodiacepinas puede interferir en la reducción de la ansiedad social y la evitación relacionada en TCC.<sup>136</sup>

## **Otras medicaciones**

Aunque los ATC son útiles para diversos trastornos de ansiedad como el trastorno de angustia, el TEPT, el TAG y, en el caso de la clomipramina, el TOC, los resultados de ensayos abiertos<sup>19</sup> doble ciego controlados con placebo<sup>137</sup> señalan que no son eficaces para el tratamiento del TAS. Los pequeños ensayos abiertos han apuntado a la eficacia del bupropión en el TAS.<sup>138</sup> Aunque se ha referido que la mirtazapina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico, es eficaz para el TAS en estudios abiertos,<sup>139,140</sup> así como

en un ECA realizado específicamente en mujeres,<sup>141</sup> un reciente ECA con placebo no ha conseguido reproducir estos resultados en una muestra (n = 60) que incluía a personas adultas de los dos sexos.<sup>142</sup> Las pruebas disponibles no avalan la utilización de buspirona como monoterapia para el tratamiento del TAS, aunque un informe señala que puede tener un papel auxiliar en pacientes que muestran una respuesta incompleta al tratamiento con ISRS.<sup>79</sup> Los pequeños estudios y series de casos apuntan a la posible eficacia de antipsicóticos atípicos, como la olanzapina,<sup>143</sup> la risperidona<sup>62</sup> y la quetiapina,<sup>144,145</sup> para el tratamiento del TAS, aunque su empleo se reserva, por lo general, a pacientes que permanecen con síntomas a pesar de las intervenciones estándar. Algunos anticonvulsivos tienen eficacia potencial en el tratamiento del TAS. La gabapentina, un GABA (antagonista del canal del calcio  $\alpha_2\delta$ ), mostró eficacia contra el TAS en un ensayo de grupo en paralelo doble ciego controlado con placebo con dosis comprendidas entre 900 y 3.600 mg diarios, en que la mayoría de los pacientes reciben más de 2.100 mg/día.<sup>146</sup> La pregabalina, un compuesto relacionado que hoy en día se indica para el tratamiento de dolor neuropático y como tratamiento complementario para convulsiones parciales, también era eficaz en el tratamiento del TAS en una dosis de 600 mg/día, aunque la carga de efectos secundarios para esta dosis elevada era importante.<sup>147</sup> En un ensayo abierto con dosis flexibles de 500-2.500 mg/día se ha indicado que el ácido valproico, un anticonvulsivo usado como estabilizador del estado de ánimo, era eficaz en el TAS.<sup>148</sup> El levetiracetam tiene un potencial prometedor para el tratamiento del TAS según un ensayo abierto,<sup>149</sup> pero los datos de un ECA reciente no lograron mostrar ninguna eficacia con respecto al placebo.<sup>150,151</sup> Un ensayo abierto apunta a la posible eficacia del topiramato<sup>152</sup> y la tiagabina<sup>153</sup> para el tratamiento del TAS; sin embargo, hasta la fecha ningún ECA ha confirmado estos hallazgos.

Aunque el uso complementario de pindolol, un  $\beta$ -bloqueantes con propiedades de antagonista de autorreceptor 5-HT<sub>1A</sub>, ha estudiado en parte, aunque no en la totalidad, la respuesta acelerada o aumentada a los antidepresivos para la depresión,<sup>154</sup> era ineficaz según un ensayo aleatorizado controlado con placebo en personas con fobia social.<sup>155</sup> Otras medicaciones, como el agonista adrenérgico presináptico clonidina<sup>156</sup> y el receptor de 5-HT<sub>3</sub> ondansetrón,<sup>157</sup> son útiles, según se ha indicado en algunos informes de casos, contra la ansiedad social, si bien existen pocos datos sistemáticos derivados de estas observaciones.

## Conclusiones y orientaciones futuras

El mayor reconocimiento de la prevalencia, el inicio temprano, la cronicidad y el impacto de morbilidad de los trastornos de ansiedad ha estimulado los esfuerzos de desarrollo para encontrar farmacoterapias más eficaces y mejor toleradas para este trastorno. Aunque los ISRS/IRSN y las benzodiacepinas tienen una eficacia demostrada y una tolerabilidad favorable en comparación con otras clases de fármacos más antiguas, muchos pacientes permanecen con síntomas a pesar del tratamiento estándar; solo en una minoría se observa remisión. Además de los usos creativos de los fármacos disponibles en solitario y en combinación, existen en diversas fases de desarrollo otros fármacos diversos con nuevos mecanismos de acción, como los antagonistas del factor de liberación de la corticotropina (CRF), los antagonistas de la neurocinina (NK)-sustancia P, los agonistas de los receptores de glutamato metabotrópicos, los gabaérgicos y los moduladores de receptores, así como compuestos con distintos efectos en la serotonina, los receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos y sus subtipos. Por otra parte, los fármacos específicos dirigidos a formas de

mejorar los resultados de la TCC para trastornos de ansiedad, como la D-cicloserina, un antagonista del receptor de NMDA, se mantienen como un campo activo de investigación.<sup>158,159</sup> Estos esfuerzos pueden aportar fármacos más eficaces y mejor tolerados para el tratamiento de la ansiedad en el futuro.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

## Bibliografía

1. Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(11):1322–1327.
2. Irons J. Fluvoxamine in the treatment of anxiety disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2005;1(4):289–299.
3. Crippa JA, Zuardi AW. Duloxetine in the treatment of panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(5):633–634.
4. Simon NM, Kaufman RE, Hoge EA, et al. Open-label support for duloxetine for the treatment of panic disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(1):19–23.
5. Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(1):33–45.
6. Pollack MH, Allgulander C, Bandelow B, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of panic disorder. *CNS Spectr*. 2003;8(8 Suppl. 1):17–30.
7. Dannon PN, Iancu I, Cohen A, et al. Three year naturalistic outcome study of panic disorder patients treated with paroxetine. *BMC Psychiatry*. 2004;4:16.
8. Modell JG, Katholi CR, Modell JD, et al. Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;61(4):476–487.
9. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, et al. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155(1):36–42.
10. Fava M, Judge R, Hoog SL, et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(11):863–867.
11. Fava M. Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(Suppl. 4):14–21.

12. Pollack MH, Lepola U, Koponen H, et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety*. 2007;24(1):1–14.
13. Pollack MH. The pharmacotherapy of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(Suppl. 4):23–27.
14. Rosenbaum JF, Pollack MH, Fredman SJ. The pharmacotherapy of panic disorder. In: Rosenbaum JF, Pollack MH, eds. *Panic disorder and its treatment*. New York: Marcel Dekker Inc; 1998:153–180.
15. Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, et al. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(12):831–838.
16. den Boer JA, Westenberg HG, Kamerbeek WD, et al. Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders; a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol*. 1987;2(1):21–32.
17. Noyes Jr R, Perry P. Maintenance treatment with antidepressants in panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(Suppl. A):24–30.
18. Bakish D, Hooper CL, Filteau MJ, et al. A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32(1):135–141.
19. Simpson HB, Schneier FR, Campeas RB, et al. Imipramine in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(2):132–135.
20. Sheehan DV, Ballenger J, Jacobsen G. Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical, and hypochondriacal symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(1):51–59.
21. Livingston MG, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf*. 1996;14(4):219–227.
22. Lippman SB, Nash K. Monoamine oxidase inhibitor update. Potential adverse food and drug interactions. *Drug Saf*. 1990;5(3):195–204.
23. van Vliet IM, Westenberg HG, Den Boer JA. MAO inhibitors in panic disorder: clinical effects of treatment with brofaromine. A double blind placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;112(4):483–489.
24. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Slaap BR. A double-blind comparative study of brofaromine and fluvoxamine in outpatients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(4):299–306.

25. Bakish D, Saxena BM, Bowen R, et al. Reversible monoamine oxidase-A inhibitors in panic disorder. *Clin Neuropharmacol*. 1993;16(Suppl. 2):S77–S82.
26. Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, et al. Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry*. 1999;174:205–212.
27. Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. International Panic Disorder Study Group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(Suppl. 1):S7–S10.
28. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Work Group on Panic Disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. 1998;155(5 Suppl.):1–34.
29. Bruce SE, Vasile RG, Goisman RM, et al. Are benzodiazepines still the medication of choice for patients with panic disorder with or without agoraphobia? *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1432–1438.
30. Noyes Jr R, Burrows GD, Reich JH, et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(8):349–355.
31. Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, et al. Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry*. 1986;47(9):458–460.
32. Charney DS, Woods SW. Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam. *J Clin Psychiatry*. 1989;50(11):418–423.
33. Schweizer E, Fox I, Case G, et al. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(2):224–227.
34. Schweizer E, Pohl R, Balon R, et al. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry*. 1990;23(2):90–93.
35. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(Suppl. 2):9–13.
36. Nagy LM, Krystal JH, Woods SW, et al. Clinical and medication outcome after short-term alprazolam and behavioral group treatment in panic disorder. 2.5 year naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(11):993–999.
37. Pollack MH, Otto MW, Tesar GE, et al. Long-term outcome after acute treatment with alprazolam or clonazepam for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(4):257–263.
38. Soumerai SB, Simoni-Wastila L, Singer C, et al. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatr Serv*. 2003;54(7):1006–1011.

39. Nardi AE, Freire RC, Mochcovitch MD, et al. A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(1):120–126.
40. Nardi AE, Valenca AM, Freire RC, et al. Randomized, open naturalistic, acute treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(2):259–261.
41. Pecknold JC, Swinson RP, Kuch K, et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. III. Discontinuation effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(5):429–436.
42. Rickels K, Schweizer E, Weiss S, et al. Maintenance drug treatment for panic disorder. II. Short- and long-term outcome after drug taper. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50(1):61–68.
43. Otto MW, Pollack MH, Sachs GS, et al. Discontinuation of benzodiazepine treatment: efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1993;150(10):1485–1490.
44. Kan CC, Hilberink SR, Breteler MH. Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. *Compr Psychiatry.* 2004;45(2):88–94.
45. Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, et al. Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Saf.* 1991;6(4):247–265.
46. Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR. Drug therapy. Current status of benzodiazepines. *N Engl J Med.* 1983;309(6):354–358.
47. Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord.* 2005;88(1):27–45.
48. Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, et al. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol.* 2003;17(3):276–282.
49. Goddard AW, Brouette T, Almai A, et al. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(7):681–686.
50. Simon NM, Otto MW, Worthington JJ, et al. Next-step strategies for panic disorder refractory to initial pharmacotherapy: a 3-phase randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(11):1563–1570.
51. Sheehan DV, Davidson J, Manschreck T, et al. Lack of efficacy of a new antidepressant (bupropion) in the treatment of panic disorder with phobias. *J Clin Psychopharmacol.* 1983;3(1):28–31.

52. Simon NM, Emmanuel N, Ballenger J, et al. Bupropion sustained release for panic disorder. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37(4):66–72.
53. Versiani M, Cassano G, Perugi G, et al. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(1):31–37.
54. Bertani A, Perna G, Migliarese G, et al. Comparison of the treatment with paroxetine and reboxetine in panic disorder: a randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(5):206–210.
55. Gastfriend DR, Rosenbaum JF. Adjunctive buspirone in benzodiazepine treatment of four patients with panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1989;146(7):914–916.
56. Bouvard M, Mollard E, Guerin J, et al. Study and course of the psychological profile in 77 patients expressing panic disorder with agoraphobia after cognitive behaviour therapy with or without buspirone. *Psychother Psychosom.* 1997;66(1):27–32.
57. Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, et al. Is buspirone effective for panic disorder? *J Clin Psychopharmacol.* 1990;10(1):3–11.
58. Sheehan DV, Raj AB, Harnett-Sheehan K, et al. The relative efficacy of high-dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand.* 1993;88(1):1–11.
59. Munjack DJ, Crocker B, Cabe D, et al. Alprazolam, propranolol, and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychopharmacol.* 1989;9(1):22–27.
60. Hirschmann S, Dannon PN, Iancu I, et al. Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(5):556–559.
61. Hollifield M, Thompson PM, Ruiz JE, et al. Potential effectiveness and safety of olanzapine in refractory panic disorder. *Depress Anxiety.* 2005;21(1):33–40.
62. Simon NM, Hoge EA, Fischmann D, et al. An open-label trial of risperidone augmentation for refractory anxiety disorders. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(3):381–385.
63. Worthington 3rd JJ, Kinrys G, Wygant LE, et al. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20(1):9–11.
64. Hoge EA, Worthington 3rd JJ, Kaufman RE, et al. Aripiprazole as augmentation treatment of refractory generalized anxiety disorder and panic disorder. *CNS Spectr.* 2008;13(6):522–527.

65. Prosser JM, Yard S, Steele A, et al. A comparison of low-dose risperidone to paroxetine in the treatment of panic attacks: a randomized, single-blind study. *BMC Psychiatry*. 2009;9:25.
66. Woodman CL, Noyes Jr R. Panic disorder: treatment with valproate. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(4):134–136.
67. Lum M, Fontaine R, Elie R. Divalproex sodium's antipanic effect in panic disorder: A placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 1990;27(Suppl. 1):164A–165A.
68. Uhde TW, Stein MB, Post RM. Lack of efficacy of carbamazepine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1988;145(9):1104–1109.
69. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(4):467–471.
70. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):1022–1030.
71. Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(2):65–69.
72. Montgomery SA, Sheehan DV, Meoni P, et al. Characterization of the longitudinal course of improvement in generalized anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine XR. *J Psychiatr Res*. 2002;36(4):209–217.
73. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(3):250–258.
74. Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(11):884–895.
75. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, et al. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95(5):444–450.
76. Allgulander C, Bandelow B, Hollander E, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Spectr*. 2003;8(8 Suppl. 1):53–61.
77. Ballenger JC. Benzodiazepines. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998:271–286.
78. Rickels K, Schweizer E. The treatment of generalized anxiety disorder in patients with depressive symptomatology. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(Suppl.):20–23.



79. Van Ameringen M, Mancini C, Wilson C. Buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in social phobia. *J Affect Disord.* 1996;39(2):115–121.
80. Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, et al. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(6):448–452.
81. Strand M, Hetta J, Rosen A, et al. A double-blind, controlled trial in primary care patients with generalized anxiety: a comparison between buspirone and oxazepam. *J Clin Psychiatry.* 1990;51(Suppl.):40–45.
82. Chessick CA, Allen MH, Thase M, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD006115.
83. Boschen MJ. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry.* 2011;56(9):558–566.
84. Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, et al. Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(6):422–430.
85. Kasper S, Herman B, Nivoli G, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009;24(2):87–96.
86. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(5):771–782.
87. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(3):240–249.
88. Pollack MH, Roy-Byrne PP, Van Ameringen M, et al. The selective GABA reuptake inhibitor tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(11):1401–1408.
89. Pollack M, Tiller J, Zie F, et al. Tiagabine in adult patients with generalized anxiety disorder: results from three randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. Submitted for Publication.
90. Pollack MH, Tiller J, Xie F, et al. Tiagabine in adult patients with generalized anxiety disorder: results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(3):308–316.

91. Mendels J, Krajewski TF, Huffer V, et al. Effective short-term treatment of generalized anxiety disorder with trifluoperazine. *J Clin Psychiatry*. 1986;47(4):170–174.
92. Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3):211–215.
93. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietert PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1321–1325.
94. Snyderman SH, Rynn MA, Rickels K. Open-label pilot study of ziprasidone for refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(5):497–499.
95. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(3):305–320.
96. Katzman MA, Brawman-Mintzer O, Reyes EB, et al. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(1):11–24.
97. Khan A, Joyce M, Atkinson S, et al. A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(4):418–428.
98. Merideth C, Cutler AJ, She F, et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, placebo controlled and active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(1):40–54.
99. Mezhebovsky I, Magi K, She F, et al. Double-blind, randomized study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in older patients with generalized anxiety disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(6):615–625.
100. Ketter TA, Nasrallah HA, Fagiolini A. Mood stabilizers and atypical antipsychotics: bimodal treatments for bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2006;39(1):120–146.
101. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(11):2505–2513.
102. Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, et al. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(12):2379–2381.

103. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(4):378–382.
104. Connor KM, Payne V, Davidson JR. Kava in generalized anxiety disorder: three placebo-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(5):249–253.
105. Connor KM, Davidson JR. A placebo-controlled study of Kava kava in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(4):185–188.
106. Sarris J, Stough C, Bousman CA, et al. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* Apr 30 2013.
107. Asakura S, Tajima O, Koyama T. Fluvoxamine treatment of generalized social anxiety disorder in Japan: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10(2):263–274.
108. Davidson J, Yaryura-Tobias J, DuPont R, et al. Fluvoxamine-controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(2):118–125.
109. Owen RT. Controlled-release fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder and social phobia. *Drugs Today (Barc).* 2008;44(12):887–893.
110. Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, et al. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 1999;156(5):756–760.
111. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl).* 1994;115(1–2):128–134.
112. Furmark T, Appel L, Michelgard A, et al. Cerebral blood flow changes after treatment of social phobia with the neurokinin-1 antagonist GR205171, citalopram, or placebo. *Biol Psychiatry.* 2005;58(2):132–142.
113. Kasper S, Stein DJ, Loft H, et al. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *Br J Psychiatry.* 2005;186:222–226.
114. Lader M, Stender K, Burger V, et al. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety.* 2004;19(4):241–248.

115. Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(10):1005–1013.
116. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, et al. Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(3):257–262.
117. Clark DM, Ehlers A, McManus F, et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomized placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2003;71(6):1058–1067.
118. Simon NM, Worthington JJ, Moshier SJ, et al. Duloxetine for the treatment of generalized social anxiety disorder: a preliminary randomized trial of increased dose to optimize response. *CNS Spectr*. 2010;15(7):367–373.
119. Hansen RA, Gaynes BN, Gartlehner G, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antidepressants in social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(3):170–179.
120. Randall CL, Johnson MR, Thevos AK, et al. Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. *Depress Anxiety*. 2001;14(4):255–262.
121. Brantigan CO, Brantigan TA, Joseph N. Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. *Am J Med*. 1982;72(1):88–94.
122. Gossard D, Dennis C, DeBusk RF. Use of beta-blocking agents to reduce the stress of presentation at an international cardiology meeting: results of a survey. *Am J Cardiol*. 1984;54(1):240–241.
123. Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, et al. Phenelzine vs atenolol in social phobia. A placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(4):290–300.
124. Conant J, Engler R, Janowsky D, et al. Central nervous system side effects of beta-adrenergic blocking agents with high and low lipid solubility. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;13(4):656–661.
125. Welkowitz LA, Liebowitz MR, Pharmacologic treatment of social phobia and performance anxiety. Noyes R, Roth M, Burrows GD, eds. *Handbook of anxiety*, vol. 4. London: Elsevier Science Publishers; 1990:233–250.
126. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, et al. Social phobia. Review of a neglected anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(7):729–736.
127. Gelernter CS, Uhde TW, Cimboic P, et al. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(10):938–945.

128. Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, et al. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry*. 1992;161:353–360.
129. Versiani M, Mundim FD, Nardi AE, et al. Tranylcypromine in social phobia. *J Clin Psychopharmacol*. 1988;8(4):279–283.
130. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(12):1133–1141.
131. Hart TA, Turk CL, Heimberg RG, et al. Relation of marital status to social phobia severity. *Depress Anxiety*. 1999;10(1):28–32.
132. Noyes Jr R, Moroz G, Davidson JR, et al. Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(4):247–254.
133. Davidson JR, Potts N, Richichi E, et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(6):423–428.
134. Otto MW, Pollack MH, Gould RA, et al. A comparison of the efficacy of clonazepam and cognitive-behavioral group therapy for the treatment of social phobia. *J Anxiety Disord*. 2000;14(4):345–358.
135. Seedat S, Stein MB. Double-blind, placebo-controlled assessment of combined clonazepam with paroxetine compared with paroxetine monotherapy for generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):244–248.
136. Hoge E, Pollack MH. Pharmacotherapy of social anxiety disorder: current practice and future promise. In: Pollack M, Simon NM, Otto MW, eds. *Social anxiety disorder: research and practice*. New York: Professional Publishing Group, Ltd.; 2003:157–186.
137. Emmanuel N, Johnson M, Villareal G. Imipramine in the treatment of social phobia: a double-blind study. Presented at American College of Neuropsychopharmacology 36 meeting, 1997, Waikoloa, Hawaii.
138. Emmanuel NP, Brawman-Mintzer O, Morton WA, et al. Bupropion-SR in treatment of social phobia. *Depress Anxiety*. 2000;12(2):111–113.
139. Van Veen JF, Van Vliet IM, Westenberg HG. Mirtazapine in social anxiety disorder: a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(6):315–317.
140. Mrakotsky C, Masek B, Biederman J, et al. Prospective open-label pilot trial of mirtazapine in children and adolescents with social phobia. *J Anxiety Disord*. 2008;22(1):88–97.

141. Muehlbacher M, Nickel MK, Nickel C, et al. Mirtazapine treatment of social phobia in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(6):580–583.
142. Schutters SI, Van Megen HJ, Van Veen JF, et al. Mirtazapine in generalized social anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25(5):302–304.
143. Barnett SD, Kramer ML, Casat CD, et al. Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol*. 2002;16(4):365–368.
144. Schutters SI, van Megen HJ, Westenberg HG. Efficacy of quetiapine in generalized social anxiety disorder: results from an open-label study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(4):540–542.
145. Vaishnavi S, Alamy S, Zhang W, et al. Quetiapine as monotherapy for social anxiety disorder: a placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(7):1464–1469.
146. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(4):341–348.
147. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(2):141–149.
148. Kinrys G, Pollack MH, Simon NM, et al. Valproic acid for the treatment of social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:169–172.
149. Simon NM, Worthington JJ, Doyle AC, et al. An open-label study of levetiracetam for the treatment of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(9):1219–1222.
150. Stein MB, Ravindran LN, Simon NM, et al. Levetiracetam in generalized social anxiety disorder: a double-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(5):627–631.
151. Zhang W, Connor KM, Davidson JR. Levetiracetam in social phobia: a placebo controlled pilot study. *J Psychopharmacol*. 2005;19(5):551–553.
152. Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, et al. An open trial of topiramate in the treatment of generalized social phobia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):1674–1678.
153. Dunlop BW, Papp L, Garlow SJ, et al. Tiagabine for social anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22(4):241–244.

154. Martinez D, Broft A, Laruelle M. Pindolol augmentation of antidepressant treatment: recent contributions from brain imaging studies. *Biol Psychiatry*. 2000;48(8):844–853.
155. Stein MB, Sareen J, Hami S, et al. Pindolol potentiation of paroxetine for generalized social phobia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1725–1727.
156. Goldstein S. Treatment of social phobia with clonidine. *Biol Psychiatry*. 1987;22(3):369–372.
157. Bell J, De Vaugh-Geiss J. Multi-center trial of a 5-HT3 antagonist, ondansetron, in social phobia. Presented at 33rd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, 1994, San Juan, Puerto Rico.
158. Hofmann SG, Smits JA, Rosenfield D, et al. D-Cycloserine as an augmentation strategy with cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(7):751–758.
159. Davis M. NMDA receptors and fear extinction: implications for cognitive behavioral therapy. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(4):463–474.

(Stern, 20171024, pp. 471-474)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.