

Costo-efectividad de ansiolíticos en los trastornos de ansiedad

Patricia
Constantino-Casas,¹
Guillermo
León-González,²
Armando
Nevárez-Sida,¹
Enrique
Valencia-Huarte,²
Fernando
García-Contreras¹

RESUMEN

Introducción: el tratamiento adecuado de los trastornos de ansiedad reduce el impacto económico de su atención, mejora la funcionalidad en las actividades diarias y la calidad de vida. El tratamiento farmacológico depende de las características de los pacientes y la experiencia del médico. Este estudio se realizó para definir distintos recursos utilizados en dichos trastornos y analizar su costo-efectividad.

Métodos: se determinó el uso de recursos asociados con el tratamiento crónico de los trastornos de ansiedad y el costo-efectividad de los medicamentos, desde la perspectiva del prestador de servicios, así como los gastos de bolsillo y la pérdida de productividad. Se incluyó horizonte temporal de un año y árbol de decisiones con benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y antidepresivos tricíclicos.

Resultados: las benzodiazepinas fueron la alternativa terapéutica con el menor costo total asociado (\$147 587), seguidas de los ISRS (costo incremental de \$2182) y el costo más alto fue para antidepresivos tricíclicos (\$155 903).

Conclusiones: las benzodiazepinas representan una buena alternativa en los trastornos de ansiedad, por su mayor efectividad para controlar los síntomas y porque reducen los costos hospitalarios.

SUMMARY

Background: adequate treatment of anxiety disorders reduces the economic impact, improves functionality in daily life activities and quality of life. Pharmacologic treatment depends on patient's characteristics and doctor's experience. The aim of this study was to determine the use of resources in anxiety disorder and to analyze its cost-effectiveness.

Methods: use of resources related to chronic treatment of anxiety disorders and cost-effectiveness of drugs were determined, as well as patients' out-of-pocket expenses and productivity loss. A one-year time horizon and decision tree with benzodiazepines, selective inhibitor of serotonin re-intake (SISR) and tricyclic antidepressant drugs were included.

Results: benzodiazepines were the treatment that had the lowest total cost (\$147 587 MXP), followed by SISR (incremental cost of \$2 182 MXP), and the highest cost was tricyclic antidepressant drugs (\$155 903 MXP).

Conclusions: benzodiazepines are good alternative for anxiety disorder because of their high effectiveness to control symptoms and because they reduce hospital costs.

¹Unidad de Investigación en Economía de la Salud, Coordinación de Investigación en Salud
²Hospital Regional de Psiquiatría "Morelos"

Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con:
Armando Nevárez-Sida.
Tel: (55) 5627 6900, extensiones 21077 y 21213.
Correo electrónico:
armando.nevarez@imss.gob.mx

Introducción

En la práctica médica habitual, los trastornos de ansiedad se presentan con gran frecuencia, ya sea como entidades primarias, más o menos puras, o acompañando otras afecciones psíquicas o somáticas. Constituyen una respuesta del sistema nervioso a estímulos externos o alteraciones endógenas cerebrales, que se traducen en síntomas somáticos y psicológicos. La Clasificación Internacional de Enfermedades¹ los di-

vide en ansiedad fóbica (agorafobia, fobia social y específica) y otros trastornos de ansiedad como pánico, ansiedad generalizada, mixto ansioso depresivo, obsesivo compulsivo; reacciones a estrés grave, trastornos de adaptación, disociativos, somatomorfos y otros de tipo neurótico.

Tienen una prevalencia alta en el mundo (12.5 a 15 %);² en Estados Unidos aproximadamente 40 millones de adultos los padece.³ La Organización Mundial de la Salud estimó en 14 países que las

Palabras clave

trastornos de ansiedad
agentes ansiolíticos
benzodiazepinas

Key words

anxiety disorders
anti-anxiety agents
benzodiazepines

tasas de prevalencia de los trastornos de ansiedad y del humor y el abuso de sustancias se encuentran entre 4.3 y 26.4 %. Además, reconoce que una parte sustancial de los casos severos no recibe atención; en 185 países identificó a la salud mental como actividad de atención primaria en 87 %, pero solo 59 % cuenta con servicios para tratar los trastornos graves.^{4,5} En México, en la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica⁶ los trastornos de ansiedad fueron los más frecuentes (14.3 %), seguidos del abuso de sustancias (9.2 %) y los trastornos afectivos (9.1 %).

El impacto económico que ocasionan es de consideración por la incapacidad y disminución o pérdida de productividad,⁷ afectación de la calidad de vida, gastos de bolsillo y costos de atención altos; incluso se considera que incrementan la mortalidad cuando acompañan a los trastornos cardiovasculares.⁸⁻¹⁰

Cuadro I
Costo anual de la atención de los trastornos de ansiedad según opción terapéutica

	BZD	ISRS	ADT
Atención ambulatoria			
Consultas de psiquiatría	11 025	10 650	11 393
Consultas de medicina familiar	7 190	6 687	7 678
Incapacidad	2 084	1 904	2 036
Estudios de laboratorio	226	170	389
Estudios de gabinete	516	370	888
Trabajo social	241	220	220
Terapia no farmacológica	8 916	8 916	8 916
Interconsultas	4 323	5 944	6 241
Subtotal	34 522	34 861	37 761
Hospitalización			
Urgencias psiquiátricas	8 932	8 658	9 324
Urgencias no psiquiátricas	7 992	10 898	10 898
Estancia hospitalaria	83 254	89 177	90 615
Incapacidad por hospitalización	4 867	4 859	4 925
Biometría hemática completa	333	268	316
Química sanguínea	308	268	316
Electrólitos séricos	138	146	195
Examen general de orina	260	268	316
Perfil tiroideo	80	80	80
Estudio de tóxicos	80	53	80
Electroencefalograma	518	518	518
Electrocardiograma	370	296	592
Radiografías	405	405	486
Subtotal	107 536	115 893	118 661
Costo de medicamentos	4 245	232	698
Costos institucionales	146 303	150 986	157 120
Familiares y sociales			
Gasto de bolsillo por consultas	969	720	764
Costo por acompañantes	1 040	594	687
Pérdida de productividad	4 799	3 253	3 352
Subtotal	6 808	4 567	4 803
Total	299 414	306 540	319 043

Costos expresados en pesos mexicanos. ADT = antidepresivos tricíclicos, ISRS = inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, BZP = benzodiazepinas. Fuente: panel de expertos y costos unitarios del IMSS

Los costos ambulatorios y de hospitalización representan 87 % de los costos totales.¹¹ Algunos autores han identificado que el principal costo se deriva de la atención médica no psiquiátrica (54 %), seguida de la atención psiquiátrica (31 %), los costos indirectos (10 %), la mortalidad (3 %) y, finalmente, de los fármacos (2 %).

Los pacientes con ansiedad, trastornos depresivos o ambos solicitan 50 a 90 % más servicios que aquellos con otra enfermedad;^{12,13} sus molestias se asocian con somatizaciones, comorbilidades y falta de apego al tratamiento. Acuden a los servicios de urgencia con síntomas inespecíficos que requieren estudios o interconsultas para descartar enfermedades orgánicas;^{14,15} es frecuente que se les someta a valoración cardiovascular, estudios de laboratorio o gabinete especializados, que elevan el costo de atención.¹⁶ El tratamiento adecuado reduce el impacto económico derivado de la atención médica y la sintomatología, a menudo asociada con depresión y abuso de sustancias, evita la reaparición de síntomas de ansiedad, mejora la funcionalidad en las actividades diarias e incrementa la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) se consideran los tratamientos de primera línea, después las benzodiazepinas como el alprazolam y el clonazepam. Ante mala respuesta o intolerancia se prescriben inhibidores de la monoaminoxidasa,^{8,17} además se brinda terapia psicológica como la cognitiva,¹⁸ técnicas de relajación e integración a grupos de autoayuda; sin embargo, deben trascurrir varias semanas para poder establecer la eficacia clínica de estas estrategias, lo cual causa discontinuación prematura del tratamiento psicológico y farmacológico. Las benzodiazepinas permiten mayor adherencia por sus efectos benéficos más rápidos y su eficacia en la ansiedad y en el trastorno de pánico.¹⁹

El trastorno por estrés posttraumático con frecuencia responde bien a la farmacoterapia y es recomendable considerar la combinación con psicoterapia. En el trastorno de ansiedad generalizada, el objetivo del tratamiento farmacológico es reducir la gravedad e intensidad de las crisis, conductas de evitación, el miedo anticipatorio, las distorsiones cognitivas, las complicaciones afectivas, los síntomas somáticos y el deterioro de la actividad global. Los medicamentos que han mostrado mayor efectividad son los ISRS, ya que son mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos y a largo plazo implican menor riesgo que las benzodiazepinas.^{8,20}

La atención de los trastornos de ansiedad es muy variable ya que depende de las características de los

pacientes y de la experiencia del médico. El uso de los recursos asociados con cada grupo de fármacos pueden ser distintos. El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) cuenta con dos hospitales psiquiátricos en la Ciudad de México, pero se desconoce el uso de recursos en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, por lo que se realizó este estudio para determinar y explorar la opinión de los médicos sobre los fármacos más costo-efectivos.

Métodos

Se realizó un análisis económico de costo-efectividad que consideró el punto de vista del prestador de servicios públicos de salud y, parcialmente, el del paciente al considerar sus gastos de bolsillo y algunos aspectos de pérdida de productividad. La perspectiva fue denominada *institucional extendida*, más amplia que la institucional pero más limitada que la social. El horizonte temporal fue de un año, por lo que no se aplicó tasa de descuento ni a costos ni a efectividad.

El análisis de costo-efectividad en el tratamiento crónico de los trastornos de ansiedad planteó un árbol de decisiones en el que cada rama a partir del nodo de decisión representa una alternativa de tratamiento: benzodiazepinas, ISRS y antidepresivos tricíclicos.

La fuente de información para la efectividad de las alternativas y del uso de recursos asociados fue un panel de expertos conformado por 12 psiquiatras del Hospital Regional de Psiquiatría "Morelos" del IMSS. En el panel se incluyeron psiquiatras contratados por la institución y con antigüedad mayor a cinco años, certificados por el consejo médico respectivo y con experiencia en el uso de todas las alternativas en estudio.

Las medidas de efectividad que se consideraron fueron el número de días libres de síntomas y los días con síntomas específicos de los trastornos de ansiedad que los integrantes del panel de psiquiatras atribuyeron a cada opción farmacológica. La efectividad se consideró de acuerdo con la mediana del número de días libres de síntomas. La efectividad farmacológica se basó en la experiencia de los médicos psiquiatras en el manejo de cuadros de ansiedad general y no se incluyeron escalas ni escenarios donde el paciente utilizara otros recursos ansiolíticos, terapias alternativas, otros medicamentos, tuviera adicciones, etcétera.

A la información de utilización de recursos proporcionada por el panel de expertos se le aplicó el costo unitario para el IMSS publicado en el *Diario*

Oficial de la Federación (16 de abril de 2007). Sin embargo, la determinación de cada costo tiene supuestos particulares que se detallarán más adelante.

Si bien se consideraron principalmente los costos directos en los que incurrió el IMSS para la atención de estos pacientes, dado que estos padecimientos tienen repercusiones sociales importantes también se estimaron los costos asociados con la pérdida de productividad (conforme el salario promedio de cotización al IMSS ponderado por el porcentaje de asegurados) y gastos del paciente (su traslado y el de un acompañante, tanto a consultas como a hospitalización). No se incluyeron los costos intangibles. Se calculó el costo del manejo hospitalario y ambulatorio; la suma de ambos y de los costos de los medicamentos fue considerada como el costo total institucional de tratamiento. Para el cálculo de los costos se consideró la respuesta media obtenida del panel de expertos en cada pregunta y se multiplicó por el costo unitario. Los costos están expresados en pesos mexicanos de 2007.

En el cuadro I se pueden observar los costos anuales asociados con cada alternativa en el tratamiento ambulatorio, así como los costos asociados con el tratamiento hospitalario para los tres grupos de medicamentos. Se incluyó la atención brindada por urgencias psiquiátricas y no psiquiátricas, estancia hospitalaria, incapacidad por hospitalización y exámenes de laboratorio y gabinete.

En relación con los medicamentos se preguntó a los expertos la dosis diaria que prescriben en promedio de las tres alternativas en estudio. Posteriormente se aplicó el costo promedio de adquisición del fármaco por parte del IMSS para calcular el costo/día y costo/anual. Respecto a los costos familiares y sociales, los causados por el tratamiento con benzodiazepinas fueron mayores que los derivados de los antidepresivos tricíclicos e ISRS, como puede observarse en el cuadro I, donde también se describe el costo total anual del tratamiento de los trastornos de ansiedad con los grupos de medicamentos estudiados. Las benzodiazepinas presentaron el menor costo anual, seguidas de los ISRS y los antidepresivos tricíclicos.

La efectividad se determinó de acuerdo con la mediana del criterio de los médicos psiquiatras respecto al número de días libres de síntomas.

Resultados

Las benzodiazepinas constituyeron la opción más efectiva con la mayor cantidad de días libres de síntomas en un año, seguidas por los ISRS y los antidepresivos tricíclicos (cuadro II). También fueron la alternativa de tratamiento crónico de los trastornos de ansiedad que tuvo el menor costo total asociado, con \$147 587; seguidas de los ISRS, con un costo incremental de \$2182; los antidepresivos tricíclicos tuvieron el costo asociado más alto, \$155 903 (cuadro III y figura 1).

Desde el punto de vista de las evaluaciones económicas se recomienda analizar si los resultados obtenidos en el escenario base son suficientemente sólidos ante las diferentes fuentes de incertidumbre y variabilidad de los parámetros incluidos. Por lo anterior se realizó un análisis de sensibilidad univariado tomando como variable con incertidumbre la efectividad de las benzodiazepinas y adicionalmente se calcularon los beneficios netos en salud de las distintas alternativas. En cuanto al análisis univariado de sensibilidad se consideró que la efectividad basal podía variar dentro de un intervalo de $\pm 10\%$ (figura 2). A medida que se aumentó la efectividad de las benzodiazepinas, la razón costo-efectividad incremental negativa disminuyó. En todos los intervalos de efectividad, las benzodiazepinas continuaron siendo la alternativa que dominó.

Cuadro II
Efectividad de los fármacos utilizados en la atención de los trastornos de ansiedad

Efectividad	BZD	ISRS	ADT
Días libres de síntomas	234	198	198
Días con ansiedad o pánico	13	16	19
Días sin poder controlar temor y miedo a salir	11	12	13
Días con sensación de fatiga	13	16	16
Días con dificultad de concentración	12	15	15
Días con irritabilidad	15	17	16
Días con cefalea o tensión muscular	15	14	15
Días con alteraciones del sueño	12	14	13
Días con relaciones sociales, ocupacionales o interpersonales alteradas	12	12	16
Días con otro síntoma	9	9	8

BZP = benzodiazepinas, ISRS = inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, ADT = antidepresivos tricíclicos
Fuente: Panel de expertos del IMSS

Cuadro III
Razones de costo-efectividad incrementales de las alternativas en estudio para el tratamiento de los trastornos de ansiedad

Estrategia	Costos (\$)	Costo incremental (\$)	Efectividad*	Efectividad incremental	Costo/efectividad (\$)	Razón costo/efectividad incremental
BZD	153 112		231		663	
ISRS	155 553	2 441	198	-33	786	(Dominada)
ADT	161 923	8 811	198	-33	818	(Dominada)

*Días sin síntomas

BZP = benzodiazepinas, ISRS = inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, ADT = antidepresivos tricíclicos
Costos en pesos mexicanos de 2007

Los beneficios netos en salud se calcularon tomando como referencia los ISRS por ser una opción de primera línea. La comparación se realizó entre las benzodiazepinas y los antidepresivos tricíclicos a diferentes niveles de disposición a pagar (figura 3). A bajas disposiciones a pagar, las benzodiazepinas y los antidepresivos tricíclicos presentaron beneficios netos en salud negativos, por lo que los ISRS constituyeron la alternativa de elección. Con valores de disposición a pagar superiores a \$640, las benzodiazepinas comenzaron a presentar beneficios netos en salud positivos; los antidepresivos tricíclicos tuvieron beneficios netos en salud positivos con disposiciones a pagar por encima de los \$780.

Tanto el análisis de sensibilidad univariado como los resultados de beneficios netos en salud

corroboraron los resultados obtenidos en el análisis basal, es decir, según la opinión de los médicos psiquiatras entrevistados, las benzodiazepinas representan una buena alternativa para los pacientes con trastornos de ansiedad por dos características básicas en las evaluaciones económicas: mayor efectividad en cuanto al control de los síntomas y a que su uso se asocia con menores costos hospitalarios.

Discusión

Los trastornos de ansiedad tienen importancia por ser muy frecuentes y por sus repercusiones en la funcionalidad y calidad de vida del paciente. Además, una gran proporción no se identifica en el pri-

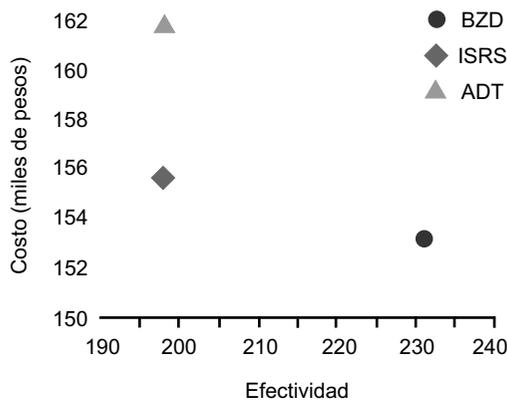


Figura 1. Costo-efectividad de las alternativas estudiadas

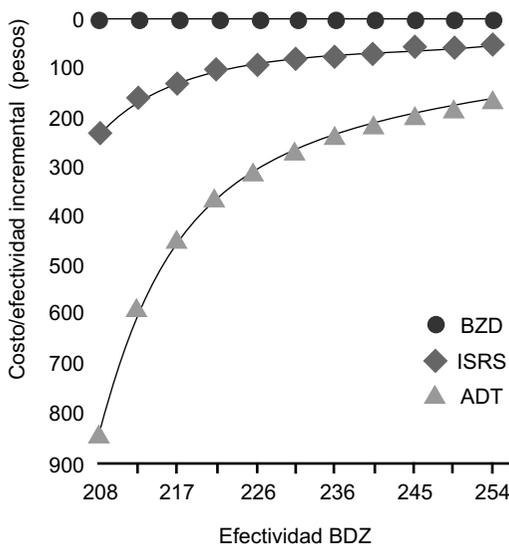


Figura 2. Análisis de sensibilidad

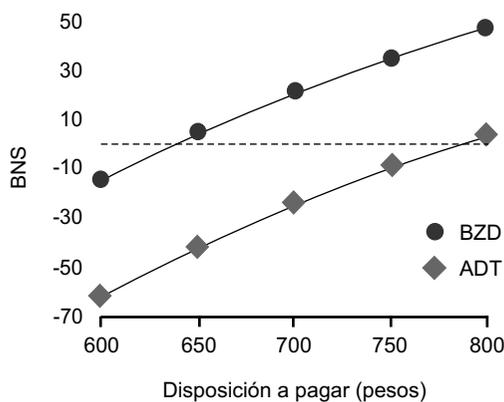


Figura 3. Beneficios netos de salud (BNS) de las benzodiacepinas (BZD) y los antidepresivos tricíclicos (ADT) en los trastornos de ansiedad

mer nivel de atención médica. En México no se ha documentado con precisión la atención de estos trastornos ni los esquemas farmacológicos más usados, por lo que consideramos importante explorar estos aspectos en los servicios de psiquiatría que otorga el IMSS.

En este estudio el objetivo fue analizar los grupos terapéuticos por separado debido a que de esta forma sería posible tener información más específica. Las combinaciones de fármacos hubieran complicado el estudio a un punto que no hubiera podido determinarse con precisión la combinación ideal, sus resultados clínicos ni sus costos.

Los resultados de nuestro estudio mostraron que las benzodiacepinas fueron los fármacos más costo-efectivos en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, desde la perspectiva de los médicos psiquiatras de un hospital del IMSS. Aunque existe evidencia de que este grupo es uno de los pilares de tratamiento, es conocido que en los pacientes con trastornos de ansiedad generalmente se prescribe la combinación de dos o más tipos de medicamentos. La percepción de los médicos psiquiatras que participaron en el estudio fue que las benzodiacepinas, a pesar de no ser de primera elección de acuerdo con las guías internacionales,²¹ continúan siendo un recurso de primera elección en la práctica clínica rutinaria debido a que sus efectos rápidos impactan en la vida cotidiana del paciente y de la familia.

Debe tenerse en cuenta que este estudio fue realizado en la práctica de una institución gubernamental y que los patrones de tratamiento son diferentes a los de la psiquiatría privada. Sin embargo, esta circunstancia le da relevancia a nuestro estudio por el gran número de pacientes atendidos, la repercusión en el bienestar de los derechohabientes de la institución y la reducción de las complicaciones, comorbilidad y costos.

Cabe mencionar que los resultados del presente estudio tienen algunas limitantes y su principal debilidad es la fuente de información de los resultados de efectividad y costos. Dado que en la literatura especializada (nacional e internacional) no existe información de estudios homogéneos que permitieran la comparación de las alternativas a través de metaanálisis sobre la efectividad, y específicamente sobre las medidas de resultados, se recurrió a un grupo de expertos del Hospital Regional de Psiquiatría "Morelos" del IMSS. Una fortaleza del panel es que los médicos poseen experiencia amplia en el uso de todas las alternativas en estudio, tanto para el tratamiento ambulatorio como para el hospitalario en población mexicana, lo cual nos aproxima a un panorama más real de la práctica cotidiana.

Por otro lado, es posible que la información derivada de un panel tenga cierto grado de subjetividad, por lo que para disminuir la incertidumbre asociada con el diseño se realizó un análisis de sensibilidad, el cual nos permitió sustentar las conclusiones, además se tuvo cuidado en utilizar un intervalo plausible de valores de efectividad en el análisis de sensibilidad.

Otra limitación consistió en que no se consideraron otras alternativas como la psicoterapia, las intervenciones sociales u ocupacionales, entre otras. El papel de éstas tampoco ha sido bien estudiado en población mexicana ni específicamente en el IMSS, por lo que se requiere desarrollar análisis al respecto.

Dado que los trastornos de ansiedad se asocian con deterioro de la calidad de vida al acompañarse de discapacidad física y social, las implicaciones que pueden tener en costos directos, indirectos e intangibles ameritan que se realicen más investigaciones. El que las benzodiacepinas hayan sido la alternativa más costo-efectiva para el panel de expertos plantea varias interrogantes:

- ¿Qué tanto se corre el riesgo de producir dependencia física a este grupo de fármacos?

- ¿Cuál es la cronicidad de los pacientes y de sus tratamientos?
- ¿Se utilizan por periodos cortos?
- ¿Existe vigilancia de los efectos secundarios indeseables, como la sedación excesiva?
- ¿Cuál es el papel de las benzodiacepinas en el abuso y adicción a sustancias como alcohol y otras drogas, así como en la automedicación?

Conclusiones

Con base en la información proporcionada por los psiquiatras de un hospital del IMSS y los resultados del análisis económico, las benzodiacepinas constituyeron los fármacos más costo-efectivo en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Ofrecieron ventajas sobre los ISRS y los antidepresivos tricíclicos.

Este estudio es exploratorio y presenta limitaciones; sin embargo, los hallazgos invitan a efectuar investigaciones que incluyan información proporcionada directamente por los pacientes, sus familias y los registros médicos. También expone un campo fértil para la investigación de la práctica médica y la planeación de estrategias para su actualización.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. CIE-10 Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Washington, D.C.: OMS; 1995.
2. Spitzer RL, editor. DSM IV. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
3. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12 month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):617-627. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2847357/>
4. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004;291(21):2581-2590.
5. Organización Mundial de la Salud. Atlas, recursos de salud mental en el mundo. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2001. Disponible en http://www.who.int/mental_health/media/en/255.pdf
6. Medina-Mora ME, Borges G, Lara-Muñoz C, Benjet C, Blanco-Jaimes J, Fleiz-Bautista C, et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003;26(4):1-16.
7. Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK. The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(2):85-94.
8. DuPont R, DuPont C, Rice D. Costes económicos de los trastornos de ansiedad. En: Stein D, Hollander E, editores. *Tratado de los trastornos de ansiedad*. Barcelona: Ars Médica; 2004. p. 567-578.
9. Bobes J, Bousoño M, González M, Sáiz PO. Trastornos de ansiedad y trastornos depresivos en la atención primaria. España: Masson; 2001. p. 61-91.
10. Menninger WW. Role of the psychiatric hospital in the treatment of mental illness. En: Sadock B, Sadock V, Kaplan HI, editores. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. Seventh edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 3210-3218.
11. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(6):8-19.
12. Menddlowicz MV, Stein MB. Quality of life in individuals with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2000;157(5): 669-682.
13. Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, Finkelstein SN, Berndt ER, Davidson JR. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry* 1999;60(7):427-435.
14. Amaya-Jackson L, Davidson JR, Hughes DC, Swartz M, Reynolds V, George LK et al. Functional impairment and utilization of services associated with posttraumatic stress in the community. *J Trauma Stress* 1999;12(4):709-724.
15. Simon GE, Vonkorff M. Somatization and psychiatric disorder in the NIMH Epidemiologic Catchment Area Study. *Am J Psychiatry* 1991;148(11):1494-1500.
16. Kane FJ Jr, Wittels E, Harper RG. Chest pain and anxiety disorder. *Tex Med* 1990;86(7):104-110.
17. Hollander E, Simeon D, Gorman J, Trastornos de ansiedad. En: Hales R, Yudofsky S, Talbot J, editores. *Tratado de psiquiatría DSM IV*. Tercera edición. Barcelona: Masson; 2000. p. 563-631.
18. Heuzenroeder L, Donnelly M, Haby MM, Mihalopoulos C, Rossell R, Carter R, et al. Cost-effectiveness of psychological and pharmacological interventions for generalized anxiety disorder and panic disorder. *Australian N Z J Psychiatry* 2004; 38(8):602-612.
19. Verster JC, Volkerts ER. Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: a review of the literature. *CNS Drug Rev* 2004;10(1):45-76.
20. Sheehan DV. The management of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63 (Suppl 14):17-21.
21. Guidelines for assessing and treating anxiety disorders. [Monografía en internet]. New Zealand: National Health Committee; 1998. Disponible en http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0038/Anxiety_guideline.pdf