

# Depresión y ansiedad: de la clínica al tratamiento farmacológico

Silvia Wikinski

Médica Psiquiatra (UBA). Instituto de Investigaciones Farmacológicas (CONICET). Profesora Adjunta de la 1ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

## Introducción

En los últimos años ha crecido el interés por indagar las relaciones biológicas y clínicas entre dos condiciones psiquiátricas: la depresión y la ansiedad. Varias preocupaciones de los psiquiatras clínicos han nutrido y, a su vez, se han nutrido, del análisis de las relaciones entre ambas condiciones: ¿Existen relaciones etiopatogénicas entre ambas? ¿Es distinto el tratamiento cuando ambas condiciones coexisten? ¿La respuesta al tratamiento discrimina distintas subpoblaciones de pacientes deprimidos? ¿Se pueden identificar predictores clínicos de respuesta a una u otra estrategia farmacológica?

Desde un punto de vista clínico debe señalarse que ambas situaciones, la depresión y la ansiedad, tienen distinto nivel jerárquico, ya que la primera es un síndrome, mientras que la segunda puede constituir desde una respuesta emocional normal ante situaciones de desafío o de cambio hasta un síntoma y, como tal, estar presente en prácticamente cualquier trastorno psiquiátrico o de la personalidad. En la clínica psiquiátrica, además, se han propuesto distintos sucedáneos de la ansiedad: la agitación, la fuga de ideas, la disforia, la somatización y el insomnio, entre otros, que están presentes en distintas formas clínicas de trastornos afectivos.

Apréciase, entonces, que el panorama es complejo y exige un esfuerzo semiológico considerable. Para agregar dificultades, aún no hay un consenso acerca

de la validez clínica de las categorías diagnósticas que involucran a ambos fenómenos. Como se menciona más adelante se debaten, por ejemplo, la necesidad y la justificación de incluir en los manuales diagnósticos los episodios mixtos de ansiedad y depresión como fenómenos distintos de la depresión mayor(2, 5), o el estatuto diagnóstico de depresión agitada y su relación con los trastornos bipolares(1, 6, 18).

Por otro lado, desde un punto de vista biológico, parece haber razones para pensar en una relación etiopatogénica entre la ansiedad y la depresión. Se ha observado en forma reiterada –y utilizando tanto modelos experimentales como datos clínicos– que la exposición prolongada a situaciones de estrés genera cambios plásticos en el sistema nervioso y que éstos guardan una relación estrecha con la patogenia de la depresión. Diversos autores han demostrado que los glucocorticoides secretados durante la exposición crónica al estrés provocan una sensibilización de las neuronas del sistema límbico a concentraciones fisiológicas de glutamato, y que este neurotransmisor desencadena una serie de eventos cuyo punto final sería la atrofia neuronal, con la consecutiva alteración en la capacidad de procesamiento emocional, característica de la depresión (ver revisiones recientes de Tafer y Bernardini(35) y de Charney y Manji(9)). Los antidepresivos previenen esta secuencia dañina y, en algunas condiciones experimentales, se observó que revierten el daño neuronal inducido por el estrés severo(24, 26).

La epidemiología psiquiátrica proporciona también

---

## Resumen

La ansiedad, ya sea como síntoma, ya sea como rasgo sobresaliente de un trastorno del eje I, se asocia con frecuencia con los episodios depresivos. Su tratamiento depende en gran medida del contexto sindromático en el que se presente. Así, mientras que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina parecen ser la indicación de primera línea en la depresión en comorbilidad con trastornos de ansiedad y en la depresión ansiosa, en la depresión agitada puede ser conveniente la administración de estabilizantes del estado de ánimo o antipsicóticos sedativos. Las benzodiazepinas pueden resultar útiles al inicio del tratamiento de estas formas especiales de depresión, pero se debe intentar suspender su administración una vez estabilizado el cuadro afectivo o el trastorno de ansiedad.

**Palabras clave:** Depresión ansiosa – Depresión agitada – Comorbilidad de ansiedad y depresión – Tratamiento farmacológico

DEPRESSION AND ANXIETY: FROM CLINIC TO PHARMACOLOGICAL TREATMENT

## Summary

Either as a symptom or as a trait of an axis I disorder, anxiety is frequently associated with depressive episodes. Its treatment depends mainly on the syndrome in which it is included. While the selective serotonin reuptake inhibitors seem to be indicated in depression with comorbid anxiety disorders and in anxious depression, it may be preferable to indicate mood stabilizers or sedative antipsychotics in agitated depression. Benzodiazepines may be useful at the beginning of the treatment of these special forms of depression, but it is advisable to taper them off once the affective and/or the anxiety disorders improve.

**Key words:** Anxious depression – Agitated depression – Depression and comorbid anxiety – Pharmacological treatment

elementos que parecen corroborar esta relación etiopatogénica. Las tasas de comorbilidad entre trastornos de ansiedad y depresión son muy superiores a las de otras posibles asociaciones(27, 32, 40) y, además, se ha observado que el diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada es un antecedente sumamente frecuente en el desarrollo de un trastorno depresivo(38). Por ejemplo, sufren depresión como patología comórbida más del 60% de los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo(31), el 17% de los pacientes con fobia social(7), el 29% de los pacientes con trastorno de pánico(30) y el 58% de aquellos que sufren trastorno de ansiedad generalizada(21). Una evidencia adicional acerca de la relación entre ambas dimensiones sindrómicas lo constituye el hecho de que la respuesta al tratamiento se ve influenciada por la evolución de la patología ansiosa comórbida. Así, como se verá más adelante, el tratamiento de los trastornos de ansiedad augura un mejor pronóstico en la evolución del trastorno depresivo.

En el presente trabajo nos referiremos al tratamiento farmacológico de la depresión asociada a ansiedad en las siguientes situaciones clínicas: la depresión ansiosa (que actualmente se propone identificar como episodio mixto de ansiedad y depresión), la depresión agitada y la depresión en comorbilidad con uno o más trastornos de ansiedad.

### Fundamentos neurobiológicos del tratamiento farmacológico

La amígdala es una estructura clave del circuito neuronal vinculado con el procesamiento del miedo y la ansiedad. Su función es evaluar el desafío al que el individuo está expuesto y coordinar la respuesta a través de proyecciones ascendentes al polo motor y descendentes a los núcleos vinculados con la respuesta del sistema nervioso autónomo(11). Recibe información del hipocampo y, a su vez, modifica el funcionamiento de este último, estableciéndose un intercambio entre ambas estructuras que permite asociar los recuerdos (memoria explícita) con su correspondiente tinte emocional. La disfunción del hipocampo, fenómeno presente en los trastornos depresivos, priva a la amígdala de una correcta discriminación de los estímulos contextuales y, por lo tanto, se produce la sobregeneralización del miedo, una característica fundamental de los trastornos de ansiedad(20). La "lectura" distorsionada de las capacidades de afrontamiento perpetúa, a su vez, el estrés y dificulta la recuperación del funcionamiento normal del hipocampo.

El tratamiento farmacológico, al mejorar el trofismo y, por lo tanto, el funcionamiento hipocampal, rompería este círculo vicioso y permitiría la restauración del equilibrio.

Resulta interesante señalar que los antidepresivos están en la primera línea de tratamiento no sólo de la depresión sino también de la mayoría de los trastornos de ansiedad. Su mecanismo de acción puede ser analizado en varios niveles.

En el nivel intercelular la neurotransmisión serotoninérgica juega un papel importante tanto en el alivio de los estados de ansiedad como en la corrección de la depresión. La mayoría de los modelos preclínicos de ansiedad permitieron observar que la seroto-



nina facilita la evitación y que las drogas que disminuyen la función serotoninérgica atenúan las conductas de miedo y tienen propiedades ansiolíticas. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, utilizados para el tratamiento de diversos trastornos de ansiedad, tienen efectos complejos pero, si bien la administración aguda promueve un aumento de la disponibilidad del neurotransmisor en la brecha sináptica, el tratamiento prolongado induce otros cambios. Entre ellos, se ha observado una inhibición de la liberación de serotonina por estimulación de los receptores 5HT<sub>1A</sub>. Por otro lado, el aumento transitorio de los niveles de serotonina en la hendidura sináptica parece tener algún papel en el mecanismo de acción a largo plazo de los antidepresivos, ya que la depleción de serotonina por privación de su precursor, el triptofano, compromete la eficacia no sólo de los antidepresivos con acción primariamente serotoninérgica(12), sino también de algunos cuyo mecanismo de acción no lo es(13). Por lo tanto la modificación del funcionamiento de las neuronas serotoninérgicas podría ser un aspecto común a la acción antidepresiva y ansiolítica de los antidepresivos y explicaría, al menos en parte, su utilidad en los casos de comorbilidad.

En el nivel intracelular, sin embargo, los datos no resultan coincidentes. Se sabe que los antidepresivos promueven un aumento del BDNF (*brain-derived neurotrophic factor* = factor neurotrófico derivado de cerebro), factor responsable de la corrección de la atrofia hipocampal observada en la depresión. Los mecanismos íntimos de este efecto estarían relacionados con un incremento de la neurogénesis en el giro dentado y, probablemente, con un incremento de la formación de terminales dendríticas en las neuronas de las



áreas CA3 y CA1 del hipocampo(25). Sin embargo, cuando se estudia la conducta de ratones mutantes para el gen de BDNF o por su receptor TrKB, no se observan anomalías en los modelos conductuales de ansiedad(23,42). Por lo tanto, como se señaló más arriba, se podría hipotetizar que la acción trófica de los antidepresivos no tendría un efecto directo sobre la ansiedad sino, más bien, un efecto dependiente del funcionamiento en red del sistema nervioso. Los antidepresivos corregirían el déficit trófico del hipocampo, permitiendo que éste a su vez proporcione información "realista" a la amígdala y así atenúe la sobrestimación del riesgo y el miedo patológico.

### El tratamiento farmacológico de la depresión ansiosa

La ansiedad frecuentemente forma parte del cuadro clínico de un episodio depresivo. De hecho, Fawcett y Kravitz(16) observaron que los pacientes deprimidos presentaban altas tasas de preocupación excesiva (72%), ansiedad psíquica (62%) y síntomas somáticos de ansiedad (42%). A diferencia de la situación en la que se puede realizar simultáneamente el diagnóstico de un episodio depresivo mayor y de un trastorno de ansiedad, la depresión ansiosa es una forma clínica del trastorno depresivo en la cual los síntomas de ansiedad ocupan un lugar importante en la semiología y provocan sufrimiento al paciente

sin formar parte de un trastorno de ansiedad identificable. Se ha evaluado la validez de una categoría diagnóstica a la que se llamaría "estado mixto de ansiedad y depresión" y, de hecho, el mismo ya ha sido codificado en el manual diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud(39). Su inclusión en el de la *American Psychiatric Association* está aún en estudio.

Las indicaciones farmacológicas en esta situación clínica son, tradicionalmente, los antidepresivos con perfil sedativo. Sin embargo, tres metaanálisis compararon la eficacia de fluoxetina(28, 36) o paroxetina(33) con antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de los pacientes con depresión ansiosa y observaron que la tasa de respuestas era similar para cualquiera de los compuestos activos. Iguales resultados obtuvieron para sertralina Carrasco(8), en un ensayo abierto, y Moon(29) en una comparación con la clorimipramina. Por último, Simon(34) también comprobó que los niveles basales de ansiedad no predecían diferencias en la respuesta final a la fluoxetina o a la imipramina en un grupo de 336 pacientes deprimidos.

Siguiendo el criterio antes enunciado, parecería lógico comenzar el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina por su mejor perfil de efectos adversos. Con respecto a cuál de ellos podría ser el más adecuado, a la fecha se ha realizado un solo ensayo de comparación directa entre fluoxetina, sertralina y paroxetina en pacientes con altos niveles de ansiedad basal durante el tratamiento agudo de la depresión mayor y el resultado confirma que no habría diferencia entre ellos(15). Quedaría por evaluar la utilidad de otros fármacos, como la mirtazapina, que dado su mecanismo de acción y su perfil ansiolítico podrían ser eficaces.

### El tratamiento farmacológico de la depresión en comorbilidad con trastornos de ansiedad

Esta condición clínica se presenta en aquellos pacientes cuyo cuadro clínico reúne los criterios para el diagnóstico tanto de un episodio depresivo mayor como de un trastorno de ansiedad. Como se señaló anteriormente, los antidepresivos son los fármacos de primera elección tanto para el tratamiento de la depresión como de la mayor parte de los trastornos de ansiedad. Si bien se ha demostrado la eficacia de los antidepresivos tricíclicos, de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de los inhibidores de la monoamino oxidasa y de los compuestos con acción dual, los consensos de expertos recomiendan comenzar el tratamiento de las condiciones comórbidas con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o con antidepresivos duales, dada la mayor tolerabilidad de estos últimos en relación con los otros(2). Es importante señalar que la condición de comorbilidad augura un peor pronóstico en la evolución de ambos trastornos y que, por el contrario, la corrección de uno de ellos incrementa la probabilidad de que el otro mejore. Así, por ejemplo, se ha visto que el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada disminuye el riesgo de que se desarrolle un trastorno depresivo y mejora la evolución de este último cuando ya está presente(19).

Si se elige un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es importante tener en cuenta que podría haber diferencias entre ellos; en una comparación acerca de la eficacia de la fluoxetina para el tratamiento de distintas formas clínicas de depresión (melancólica, doble, atípica, ansiosa y asociada con trastornos de la personalidad), el único subgrupo de pacientes que no mejoró significativamente fue el que sufría depresión en comorbilidad con trastornos de ansiedad. Este subgrupo tenía, además, el mayor porcentaje de no respondedores(14).

No hay trabajos que hayan comparado en forma directa la eficacia de distintos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de esta condición clínica. Sin embargo, una revisión publicada en 2001 compara los efectos adversos de todos ellos y, nuevamente, señala como característica distintiva la mayor propensión de la fluoxetina a inducir agitación y ansiedad(4).

### El tratamiento farmacológico de la depresión agitada

Se define como depresión agitada a aquella en la que, junto con los criterios para el diagnóstico de un trastorno depresivo mayor, se pueden encontrar al menos dos de los siguientes síntomas: agitación o excitación psicomotriz, fuga de ideas e irritabilidad o tensión psíquica(22).

El estatuto clínico de la depresión agitada está actualmente en revisión. Varios autores pusieron a prueba la hipótesis de que la depresión agitada sería, en realidad, una forma de depresión mixta dentro del espectro de los trastornos bipolares. La información disponible hasta el momento tiende a confirmar esta impresión. De hecho, al examinar grupos de pacientes con un episodio depresivo mayor y agitación se observó que la gran mayoría (76%) cumplía con parámetros externos de validez para el trastorno bipolar tipo II (edad de comienzo más precoz, sexo femenino, antecedentes familiares, antecedentes personales de hipomanía, mayor tasa de recurrencia que en la depresión mayor, mayor gravedad sintomática)(6).

Si bien esta entidad nosológica está aún en proceso de validación, vale la pena tener en cuenta que es probable que la administración de antidepresivos como monoterapia no corrija el cuadro clínico o, incluso, lo agrave. La indicación de estabilizantes del estado de ánimo o –cuando la presencia de síntomas psicóticos así lo exija– de antipsicóticos con un perfil sedativo, puede resultar más adecuada.

### El uso de benzodiazepinas en la depresión con ansiedad

A pesar de que la mayoría de las guías para el tratamiento de la depresión recomiendan minimizar el uso de benzodiazepinas, es muy frecuente que los pacientes deprimidos reciban simultáneamente antidepresivos y ansiolíticos. De hecho, algunos estudios epidemiológicos recientes, realizados en los Estados Unidos de América, observaron que en ese país, donde el consumo de psicotrópicos está sometido a un



estricto control, el 36% de los pacientes deprimidos recibían benzodiazepinas (el 78% de ellos las había consumido más de 90 días en el último año y el 61% más de 180 días en el mismo período)(37).

A pesar de esta práctica extendida no hay evidencia convincente acerca de la eficacia de dicha asociación. Un metanálisis reciente(17) examinó el beneficio de agregar benzodiazepinas al tratamiento con antidepresivos. Los autores analizaron los ensayos controlados que compararon el tratamiento combinado con el tratamiento con antidepresivos únicamente. Una vez excluidos los ensayos en los que la dosis del antidepresivo era menor a 100 mg de imipramina o su equivalente, y el tiempo de tratamiento era menor a dos meses, quedaron finalmente seis estudios, con un total de 679 pacientes. La principal diferencia hallada se observó en las tasas de abandono, que fueron significativamente superiores en el grupo que no recibía benzodiazepinas. No pareció haber diferencias en la evolución del trastorno depresivo. Estos resultados sugerirían que puede resultar útil indicar benzodiazepinas al inicio del tratamiento, sobre todo si se tiene en cuenta la latencia de acción que tienen los antidepresivos tanto para el efecto antidepresivo como para el efecto ansiolítico. El principal riesgo de esta combinación sería la perpetuación del tratamiento con estos compuestos, secundaria al desarrollo de dependencia. No obstante, un trabajo documenta la posibilidad de lograr la suspensión exitosa de las benzodiazepinas una vez estabilizado el tratamiento antidepresivo(10) ■

## Referencias bibliográficas

1. Akiskal HS, Benazzi F. Validating Kraepelin's two types of depressive mixed states: "depression with flight of ideas" and "excited depression". *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 107-113.
2. American Psychiatric Association. "Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder". En: *Practice Guidelines for the treatment of psychiatric disorders*. American Psychiatric Association, Washington DC, 2002.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition American Psychiatric Press, Washington, D.C., 1994.
4. Anderson IM., Edwards JG. Guidelines for choice of selective serotonin reuptake inhibitor in depressive illness. *Adv in Psychiatric Treatment* 2001; 7: 170-180
5. Barlow DH, Campbell LA. Mixed anxiety-depression and its implications for models of mood and anxiety disorders. *Compr Psychiatry* 2000; 41 (2 Suppl 1): 55-60.
6. Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *European Psychiatry* 2004, 19: 85-90.
7. Brunello N, den Boer JA, Judd LL, Kasper S, Kelsey JE, Lader M, Lecrubier Y, Lepine JP, Lydiard RB, Mendlewicz J, Montgomery SA, Racagni G, Stein MB, Wittchen HU. Social phobia: diagnosis and epidemiology, neurobiology and pharmacology, comorbidity and treatment. *J Affective Dis* 2000; 60: 61-74.
8. Carrasco JL, Díaz-Marsá M, Sáiz-Ruiz J. Sertraline in the treatment of mixed anxiety and depression disorder. *J Affect Dis* 2000; 9: 67-69.
9. Charney DS, Manji HK. Life Stress, Genes and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE* 2004, re5.
10. Couvée JE, Timmermans MAY, Zitman FG. The long-term outcome of a benzodiazepine discontinuation programme in depressed outpatients. *J Affective Dis* 2002; 70: 133-141.
11. Davis M, Whalen P. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 13-34.
12. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Krystal JH, Moreno FA, Heninger GR, Charney DS. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry*. 1999; 46: 212-220.
13. Evans L, Golshan S, Kelsoe J, Rapaport M, Resovsky K, Sutton L, Gillin JC. Effects of rapid tryptophan depletion on sleep electroencephalogram and mood in subjects with partially remitted depression on bupropion. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27:1016-1026
14. Fava M, Uebelacker LA, Alperete JE, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 568-576.
15. FavaM, Rosenbaum JF, Hoog SL et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. *J Affective Disorders* 2000; 29: 119-126.
16. Fawcett J, Kravitz M. Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *Clin Psychiatr* 1983; 44: 8-11.
17. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. "Antidepressant and benzodiazepine for major depression" (Cochrane Review). En: *The cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd.
18. Goodwin FK, Nassir Ghaemi S. The course of bipolar disorder and the nature of agitated depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2077-2079.
19. Goodwin RD, Gorman JM. Psychopharmacologic treatment of generalized anxiety disorder and the risk of major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1935-1937.
20. Kent JM, Mathew SJ, Gorman JM. Molecular targets in the treatment of anxiety. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 1008-1030.
21. Kessler RC, DuPont RL, Berglund P, Wittchen HU. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1915-1923.
22. Koukopoulos A, Koukopoulos A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 547-564.
23. MacQueen GM, Ramakrishnan K, Croll SD, Siuciak JA, Yu G, Young LT, Fahnstock M. Performance of heterozygous brain-derived neurotrophic factor knockout mice on behavioral analogues of anxiety, nociception, and depression. *Behav Neurosci*. 2001;115: 1145-1153.
24. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 2000;20: 9104-10.
25. Maney H, Uz T, Smalheiser NR, Maney R. Antidepressants alter cell proliferation in the adult brain in vivo and in neural cultures in vitro. *Eur J Pharmacol* 2001; 411: 67-70.
26. McEwen BS, Magarinos AM, Reagan LP. Structural plasticity and tianeptine: cellular and molecular targets. *Eur Psychiatry*. 2002; 17 Suppl 3: 318-30.
27. Melartin TK, Ryttsala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsa ET. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63: 126-34.
28. Montgomery SA. The efficacy of fluoxetine as an antidepressant in the short and long term. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: suppl 1: 113-119.
29. Moon CAI, Jago W, Wood K. et al.. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in the treatment of major depressive disorder and associated anxiety in general practice. *J Psychopharmacol* 1994; 8: 171-176.
30. Perugi G, Akiskal HS, Ramacciotti S, Nassini S, Toni C, Milanfranchi A, Musetti L. Depressive comorbidity of panic, social phobic, and obsessive-compulsive disorders re-examined: is there a bipolar II connection? *J Psychiatr Res*. 1999; 33:53-61.
31. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive-compulsive disorder. *Psych Clin North Am* 1992; 15: 743-758
32. Regier DA, Rae DS, Narrow WE, Kaelber CT, Schatzberg AF. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry* 1998; 34 (Suppl): 24-28
33. Sheehan D, Dunbar GC, Fuell DL. The effect of paroxetine on anxiety and agitation associated with depression. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 139-143
34. Simon GE, Hekligenstein JH, Grothaus L et al. Should anxiety and insomnia influence antidepressant selection: a randomized comparison of fluoxetine and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 49-55.
35. Tafer GE, Bernardini R. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. Prog in Neuro-Psychopharmacol *Biol Psychiatry* 2003; 27: 893-903.
36. Tollefson GD, Holman SL, Sayuler ME et al. Fluoxetine, placebo and tryclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 50-59.
37. Valenstein M, Khanujua Taylor K, Austin K, Kales HC, McCarthy JF, Blow FC. Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 654-661.
38. Wittchen HU, Kessler H, Pfister H, Lieb M. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 406 (Suppl): 14-23.
39. World Health Organization. *International Classification of Mental and Behavioral disorders*. 10th edition, 1992. Ginebra.
40. Zimmerman M, McDermt W, Mattia JI. Frequency of anxiety disorders in psychiatric outpatients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1337-1340.
41. Zitman FS, Couvee JE. Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: an evaluation of controlled treatment and taper-off. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 317-324.
42. Zorner B, Wolfer DP, Brandis D, Kretz O, Zacher C, Madani R, Grunwald I, Lipp HP, Klein R, Henn FA, Gass P. Forebrain-specific trkB-receptor knockout mice: behaviorally more hyperactive than "depressive". *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 972-982.