

Combinación de tratamientos y complementariedad terapéutica en los trastornos de ansiedad

Combined treatment and therapeutic complementary for the anxiety disorders

Garay, Cristian Javier¹
Fabrissin, Javier Hernán²
Korman, Guido Pablo³
Etenberg, Mariano⁴
Hornes, Alan⁴
D'Alessandro, Fabián⁴
Etchevers, Martín Juan⁵

¹Lic. en Psicología, Universidad de Buenos Aires. Magíster en Cultura y Sociedad, IUNA, Instituto Universitario Nacional de Arte. Docente de la materia Clínica psicológica y psicoterapias, Cát. II. Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires. Terapeuta cognitivo certificado por la AATC, sociedad integrante de la IACP.
E-Mail: cristiangaray@psi.uba.ar

²Médico. Universidad Nacional de Córdoba. Especialista en psiquiatría

³Lic. en Psicología, Universidad de Buenos Aires. Magíster y Doctor en Cultura y Sociedad, IUNA, Instituto Universitario Nacional de Arte. Doctor en Psicología, Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales.

⁴Lic. en Psicología, Universidad de Buenos Aires.

⁵Lic. en Psicología, Universidad de Buenos Aires. Magíster en Cultura y Sociedad, IUNA, Instituto Universitario Nacional de Arte. Prof. Adj. regular de la materia Clínica psicológica y psicoterapias, Cát. I. Director del Proyecto UBACyT "Estrategias de Complementariedad Terapéutica en Personas con Diagnóstico de Depresión de la Ciudad de Buenos Aires"

RESUMEN:

COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS Y
COMPLEMENTARIEDAD TERAPÉUTICA EN
LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

El presente artículo revisa la literatura científica referida a la combinación entre tratamientos farmacológicos y psicosociales en los trastornos de ansiedad. Se reseñan aquellos estudios que han realizado la evaluación empírica de la combinación de tratamientos con el mayor rigor metodológico a través de las bases de datos de PubMed y PsycINFO. A partir de los ensayos realizados, se observa que la información disponible acerca de la ventaja del tratamiento combinado por encima de algún tipo de monoterapia, parece ser bastante controvertida y no concluyente en la mayoría de los trastornos de ansiedad. Esto puede observarse en los ensayos realizados sobre el trastorno por pánico con y sin agorafobia, el trastorno de ansiedad social y el trastorno de ansiedad generalizada. Se observa un déficit de investigación en general pero particularmente en la fobia específica, para la cual no encontramos estudios comparativos. En el tratamiento del trastorno por estrés posttraumático, sólo se considera la combinación cuando la psicoterapia no haya alcanzado sus objetivos, y en el abordaje del trastorno obsesivo-compulsivo es donde contamos con evidencia aunque bastante limitada acerca de la superioridad del tratamiento combinado sobre la monoterapia. Se comentan las implicaciones clínicas de estos estudios.

Palabras clave: Combinación de tratamientos - Medicación - Psicoterapia - Trastornos de ansiedad

ABSTRACT:

COMBINED TREATMENT AND THERAPEUTIC
COMPLEMENTARY FOR THE ANXIETY
DISORDERS

This article reviews the scientific literature concerning to the combination of pharmacological and psychological treatments for the anxiety disorders. We include studies that evaluate the combined treatment in PubMed and PsycINFO databases and show the best methodological rigor. Based on the clinical trials, it shows that the available evidence about the superiority of the combined treatment over any type of monotherapy seems to be controverted and not conclusive for the most types of anxiety disorders. That is the case of the trials about the panic disorder, with and without agoraphobia, the social anxiety disorder and the generalised anxiety disorder. It shows a research deficit in the field, moreover in the specific phobia, where we couldn't find any comparative trial. About the treatment of posttraumatic stress disorder, it considers combination when the psychotherapy did not achieve the goals. We found limited evidence for the treatment of obsessive-compulsive disorder and it supports the combined treatment over monotherapy. It comments the clinical consequences of the data.

Key words: Combinedtreatment - Medication - Psychotherapy - Anxietydisorders.

INTRODUCCIÓN

En nuestro medio es frecuente que psicólogos clínicos y psiquiatras trabajen en forma conjunta, recayendo habitualmente sobre los primeros la psicoterapia y en los segundos el tratamiento farmacológico (Fabrissin y Garay, 2003). En la literatura específica, esta práctica recibe el nombre de tratamiento combinado (TC). Otras modalidades de tratamiento, sean biológicas o psicosociales, pueden incluirse dentro de esta definición genérica aunque es escasa la investigación dirigida en esa dirección en comparación con aquella que estudia los resultados de la administración conjunta de psicofármacos y psicoterapia.

Como consecuencia de la creciente cantidad de estudios orientados hacia el objetivo de proveer evidencia científica acerca de la pertinencia del TC en diversos trastornos mentales, se han podido establecer consensos entre los líderes de opinión y los grupos de trabajo encargados de la revisión de la literatura existente. Los organismos encargados de la promoción de tratamientos con apoyo empírico han elaborado lineamientos basados en la evidencia disponible para orientar a los clínicos en su actividad cotidiana. Estos lineamientos reciben el nombre de guías clínicas. Lamentablemente, la difusión de las guías elaboradas en nuestro medio local es escasa (Garay et al., 2011; Garay y Korman, 2008).

El presente trabajo consiste en una revisión de los estudios clínicos, controlados y aleatorizados dirigidos a evaluar la eficacia, eficiencia y efectividad del TC en los trastornos de ansiedad, apuntando a complementar lo realizado en una revisión previa con respecto a los trastornos depresivos (Garay et al., 2010).

COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS Y COMPLEMENTARIEDAD TERAPÉUTICA

En los últimos 20 años se han realizado importantes avances para revertir los insuficientes datos disponibles sobre la eficacia y eficiencia del TC (Thase y Jindal, 2004). Gracias a este esfuerzo, se cuenta con relevante evidencia científica acerca de su aplicación específica en diversos trastornos mentales, incluso podemos orientar nuestras decisiones sobre cómo y cuándo podemos combinar los diferentes tipos de tratamiento (Wisniewski et al., 2007). Esta información nos permite avanzar hacia un uso más racional de los recursos disponibles en nuestro medio con un mayor beneficio para un número también mayor de pacientes. Nuestro equipo de investigación se encuentra estudiando la combinación “formal” implementada desde la perspectiva científico-profesional y la combinación “informal” realizada por los usuarios del sistema de salud a los fines de entender el complejo y más amplio fenómeno de la complementariedad terapéutica (Garay et al., 2008; Garay y Korman, 2008; Korman y Garay, 2007 y 2005). Esto nos brinda un marco para tender un puente entre la perspectiva de los efectores del sistema de salud y los usuarios del mismo sistema. Acercar a profesionales y pacientes es nuestro fin último.

Objetivos de la combinación de tratamientos

El TC se ha implementado con diferentes objetivos. Hollon et al. (2005) sistematizaron los objetivos que se propusieron la mayor cantidad de estudios clínicos realizados para evaluar los resultados del TC. Sintetizando lo comentado en Garay et al. (2011), mencionamos los siguientes objetivos: aumentar la *magnitud* de respuesta, la *probabilidad* de respuesta, la *amplitud* de respuesta y la *habilitación mutua* por parte de los tratamientos que componen la combinación.

Modalidades de combinar medicación y psicoterapia

Se han clasificado las modalidades de combinación de tratamientos. Segal et al. (2002) ordenaron estas modalidades del siguiente modo: combinación *simultánea*, *secuencial* y *alternada*. En la combinación *simultánea*, los tratamientos se aplican conjuntamente desde el inicio del abordaje y con idénticos objetivos: alcanzar la remisión del trastorno. La combinación *secuencial* designa la implementación planificada de dos tratamientos en diferentes fases del tratamiento en función de los resultados: cuando el paciente mostró respuesta al tratamiento 1, se implementa el tratamiento 2 para lograr la remisión completa del trastorno. La combinación *alternada*, muy similar a la anterior, planifica el TC del siguiente modo: cuando se alcanzó la remisión con el tratamiento 1, se implementa el tratamiento 2 con el objetivo de prevenir recurrencias.

Características de los pacientes

Conocer cuáles son las características de los pacientes que muestran un mejor perfil de respuesta al TC es esencial para la asignación de los recursos en salud mental, dado que en términos de eficiencia, la relación costo-beneficio de las diferentes opciones es esencial para tomar decisiones clínicas.

La superioridad del TC se mostró, en términos genéricos, en las formas crónicas, recurrentes y severas de los trastornos mentales (Garay et al., 2010; Trivedi y Kurian, 2009; Keegan y Garay, 2008; Garay et al, 2008; Torrente, 2006; Hollon et al., 2005; Cottraux et al., 2005; Thase y Jindal, 2004; NICE, 2005, 2004 a, 2004 b, 2004 c; APA, 2007, 2004, 2000 a, 1998, Fabrissin y Garay, 2003; Garay, 2003; Taragano et al., 2002; DGSM).

LA COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS EN LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

En un artículo previo hemos descripto las diversas modalidades de combinación entre medicación y psicoterapia estudiadas en el abordaje de los trastornos depresivos (Garay et al., 2010). En esta revisión, reseñaremos los estudios publicados sobre el TC en los trastornos de ansiedad. El número de estudios clínicos destinados a evaluar el TC para los trastornos de ansiedad es claramente inferior al dedicado a los trastornos depresivos (Bandelow et al., 2007; Black, 2006). Esto puede deberse, al menos en parte y como

ya se dijo, a que el estudio de los TC se inicia con la evaluación de la eficacia del abordaje terapéutico combinado aplicado a los trastornos afectivos, especialmente, los trastornos depresivos unipolares. Sin embargo, también podría atribuirse esta diferencia a que, mientras que la eficacia así como los criterios de aplicación del TC están bastante bien definidos en relación a los trastornos afectivos, para los trastornos de ansiedad, según veremos, no se observa una evidencia concluyente que avale el TC. A pesar de ello, el TC sigue siendo una recomendación propuesta en las guías clínicas más difundidas (NICE, 2005, 2004 a, 2004 c; APA, 2007, 2004 a, 1998).

Trastorno por pánico con y sin agorafobia

Sin duda el estudio más importante realizado acerca del TC en el Trastorno por Pánico (TP) es el Multi-center Comparative Treatment Study of Panic Disorder, estudio de siete años de duración, multicéntrico y randomizado y subvencionado por el National Institutes of Health de Estados Unidos. Barlow et al. (2000) condujeron dicho estudio aleatorizado y controlado comparando cinco grupos: el primero recibió terapia cognitivo-conductual, el segundo, imipramina y atención médica, *el tercer grupo, TC (terapia cognitivo-conductual e imipramina)*, el cuarto grupo, placebo y atención médica, y finalmente el quinto grupo, terapia cognitivo-conductual y placebo. Se incluyeron 312 pacientes con diagnóstico de Trastorno por Pánico (TP). Los índices de respuesta a los tres meses fueron del 84% para TC, 80% para terapia cognitivo-conductual y placebo, 75% para imipramina sola, 67% para terapia cognitivo-conductual y 39% para placebo. En la fase de mantenimiento a los nueve meses, las respuestas fueron del 90% para TC, 80% para imipramina, 76% para terapia cognitivo-conductual y placebo, 73% para terapia cognitivo-conductual, y 38% para placebo. Finalmente, *a los quince meses, luego de haber discontinuado los tratamientos, los índices de respuesta fueron del 85% para terapia cognitivo-conductual, 83% para terapia cognitivo-conductual y placebo, 60% para imipramina y 50% para TC*. Si bien no hubo diferencias significativas entre los tratamientos activos durante la fase aguda, en el seguimiento a los 15 meses, los pacientes que recibieron terapia cognitivo-conductual mostraron mejores resultados que aquellos que recibieron TC. Los autores atribuyen dicho efecto al empleo de la imipramina, dado que los pacientes que tomaron este antidepresivo mostraron la mayor tasa de recaídas. Es decir que, aunque el antidepresivo funciona bien en la fase aguda de tratamiento, el beneficio se pierde con el tiempo y, además, podría reducir la eficacia de la terapia cognitivo-conductual.

En el mismo año, se publica de un estudio doble ciego, aleatorizado, de breve duración y con un 33 pacientes con diagnóstico de TP. Stein et al. (2000) dividieron a los pacientes en dos grupos: uno recibió un forma breve de terapia cognitivo-conductual y placebo mientras que el otro recibió TC (terapia cognitivo-conductual breve y paroxetina). Se observó una mejoría estadísticamente significativa a favor del TC.

Kampman et al. (2002) evaluaron, en una estrategia de *combinación alternada*, el agregado de paroxetina

para el tratamiento de un grupo de 43 pacientes con TP que no respondieron a la terapia cognitivo-conductual (sobre un total de 161 pacientes con TP con y sin agorafobia). Fueron distribuidos en dos grupos, uno continuó con terapia cognitivo-conductual y placebo y el otro recibió terapia cognitivo-conductual y paroxetina. *Se encontró una mejoría estadísticamente significativa en favor del grupo que recibió TC.*

En un más reciente estudio controlado aleatorizado y multicéntrico, Van Apeldoorn et al. (2008) distribuyeron a 150 pacientes con TP en tres grupos: el primer grupo recibió TC (paroxetina y terapia cognitivo-conductual), el segundo grupo, paroxetina y placebo, y el tercero, terapia cognitivo-conductual y placebo. A los nueve meses, los tres abordajes fueron efectivos. *El TC fue superior a ambos tipos de monoterapia aunque hubo mayores diferencias frente a la terapia cognitivo-conductual.* En este estudio, al contrario que en el anterior, el TC fue claramente superior a la terapia cognitivo-conductual y un poco superior a la paroxetina. Ello podría deberse a que las mediciones de resultados tuvieron lugar mientras los pacientes aún se encontraban recibiendo el fármaco mientras que en el estudio de Barlow et al. (2000) ya se había discontinuado.

Todos los estudios reseñados hasta aquí evalúan la terapia cognitivo-conductual dado que los estudios con terapias de corte psicodinámico en general no han estudiado el TC. Según nuestra búsqueda, solamente Wiborg y Dahl (1996) implementaron una estrategia de *combinación secuencial* con el fin de reducir la tasa de recaídas en pacientes tratados con medicación. Para ello agregaron psicoterapia psicodinámica breve a los pacientes durante la fase de mantenimiento. Un total de 40 pacientes fueron divididos, de manera aleatorizada, en dos grupos: uno recibió clorimipramina y el otro, TC (clorimipramina y psicoterapia psicodinámica). En el seguimiento al largo plazo (a los nueve meses y 18 meses del comienzo del tratamiento), *los pacientes que recibieron TC mostraron una tasa de recaídas menor que aquellos tratados solamente con clorimipramina.* Los autores concluyen que esta versión de psicoterapia psicodinámica resulta efectiva para reducir las recaídas en pacientes tratados con medicación.

Desde la perspectiva de la relación costo-eficacia, McHugh et al. (2007) analizaron los datos provenientes del Multicenter Comparative Treatment Study of Panic Disorder (Barlow et al., 2000). Los autores observan que existe un mejor índice de costo-eficacia para las monoterapias que para el TC, siendo la imipramina la opción más ventajosa para la fase aguda (doce semanas) y la terapia cognitivo-conductual la más ventajosa al final de la fase de mantenimiento (seis meses) y al seguimiento al largo plazo (quince meses de comenzado el tratamiento). Como conclusión del análisis, proponen que, *desde el punto de vista de costo-eficacia, resultan más convenientes las monoterapias, especialmente la terapia cognitivo-conductual, dado que presentó al largo plazo efectos más duraderos.*

Watanabe et al. (2007) revisaron los estudios que utilizaron benzodiacepinas como parte del TC. Las conclusiones a las que arriban los investigadores es que *se carece de suficientes estudios confiables metodológicamente.*

El meta-análisis de Bandelow et al. (2007) basado en 16 estudios en relación al TP concluye que todos los tratamientos resultaron efectivos y *el TC sería la alternativa más eficaz.*

La *Cochrane Systematic Review* (Furukawa et al., 2006), destinada a evaluar el TC para este trastorno, identificó 23 estudios controlados y aleatorizados (un total de 1709 pacientes). Las psicoterapias utilizadas en los diferentes estudios se distribuyeron del siguiente modo: 12 estudios de terapia conductual (terapia de exposición y/o técnicas de relajación y/o entrenamiento en respiración); 9 estudios de terapia cognitivo-conductual; un estudio que empleó una integración de terapia cognitivo-conductual y terapia interpersonal y uno que utilizó una forma breve de terapia psicodinámica. Con respecto a los psicofármacos, 14 estudios utilizaron tricíclicos, 7 estudios emplearon inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y 2 estudios usaron inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). En promedio, la duración de los tratamientos se extendió de ocho a doce semanas. *Los resultados evidenciaron que durante la fase aguda de tratamiento, el tratamiento combinado fue superior a la monoterapia* aunque, también, se le adjudicó una mayor tasa de deserción. *Durante el seguimiento, que varió entre 6 y 24 meses, el TC fue superior al tratamiento psicofarmacológico pero no al tratamiento psicoterapéutico.*

Si se consideran las guías clínicas más difundidas a nivel mundial, la NICE (2004) indica que *no existe evidencia consistente y firme* para definir si es que con una monoterapia o con TC se obtienen mejores resultados. Sin embargo, es importante señalar que la primera línea de tratamiento para esta Guía Clínica es la monoterapia, ya sea terapia cognitivo-conductual o farmacológica (IRSS), sin que exista algún criterio clínico o demográfico que permita distinguir qué tipo de paciente de beneficiaría con alguna intervención en especial. Semejante posición se puede observar en la guía de la APA (1998).

En conclusión, con relación al TP, la información disponible acerca de la ventaja del TC por encima de algún tipo de monoterapia, parece ser bastante controvertida y no concluyente. Ya en un meta-análisis de varios años atrás (Schmidt, 1999), se alertaba sobre la falta de datos confiables para concluir acerca de la utilidad del TC. Siguiendo este meta-análisis, parece que el TC es especialmente beneficioso al corto plazo (16 semanas de tratamiento) mientras que al largo plazo los beneficios disminuyen. Incluso, algunos autores sugieren que el TC, al largo plazo, podría conducir a peores respuestas (Black, 2006). Podrían pensarse estrategias de combinación secuencial o alternada, que han recibido poca atención por parte de los estudios clínicos en el TP, que apunten a mejorar los resultados o reducir las tasas de recaídas. Como se puede apreciar, la tarea de investigación necesaria acerca de los resultados de las estrategias de combinación en el TP es enorme.

Fobia específica

No hemos podido encontrar estudios que comparen diferentes abordajes terapéuticos para el tratamiento de las Fobias Específicas. Esto es coincidente con las conclusiones a las que arriban las revisiones de Black (2006) y Bandelow y al. (2007). Si en el tratamiento del TP la tarea es enorme, aquí recién está comenzando.

Fobia social

En el estudio controlado y aleatorizado realizado por Blomhoff et al. (2001) en centros de atención primaria de Noruega y Suecia, se incluyeron 387 pacientes adultos con diagnóstico de Fobia Social (FS), de tipo generalizada. Los pacientes fueron asignados al azar a dos grupos inicialmente: placebo o sertralina; y luego, aleatoriamente recibieron TC (terapia de exposición y sertralina) o terapia de exposición y placebo. Los tratamientos activos fueron significativamente superiores al placebo a la semana doce. Sin embargo, a la semana 16 y 24 sólo los pacientes tratados con sertralina, ya sea en monoterapia o en TC mantuvieron una mejoría significativa con relación al placebo. Es decir que, si bien el TC fue superior al placebo a la semana doce del estudio, en el seguimiento a las 16 y 24 semanas, no se mantuvieron las diferencias significativas entre TC y sertralina. Hay que mencionar que los terapeutas que administraron la terapia de exposición eran médicos clínicos con un entrenamiento básico de 8 encuentros. En el seguimiento al año (Haug et al., 2003) se observó que el grupo tratado con placebo y terapia de exposición mostró mejorías, mientras que quienes recibieron sertralina, ya sea como monoterapia o en combinación con terapia de exposición, tuvieron un empeoramiento significativo de los síntomas fóbicos. Es decir, que *en el corto plazo la sertralina mostró mejores resultados mientras que en el largo plazo éstos se pierden y la terapia de exposición mostró superioridad.*

Davidson et al. (2004) diseñaron un estudio aleatorizado y controlado con 211 pacientes con FS, de tipo generalizada. Los pacientes fueron asignado a cinco grupos: el primero recibió fluoxetina, el segundo, terapia cognitivo-conductual grupal, el tercero, placebo, *el cuarto recibió TC (terapia cognitivo-conductual grupal y fluoxetina)* y el quinto grupo, terapia cognitivo-conductual grupal y placebo. Los resultados mostraron que los tres tratamientos activos fueron significativamente superiores al placebo, tanto en el corto (cuatro semanas) como en el largo plazo (catorce semanas) pero ninguno fue superior a otro. Dicho de otro modo, *el TC no mostró resultados superiores a cualquiera de las dos monoterapias.*

Un resultado comparable obtuvieron Clark et al. (2003) en un estudio controlado y aleatorizado previo, en el cual asignaron 60 pacientes con FS, de tipo generalizada, a tres grupos: el primero recibió terapia cognitiva, el segundo, TC (fluoxetina y autoexposición), y el tercer grupo, autoexposición y placebo. Se obtuvieron mejorías significativas en los tres grupos, sin embargo, la terapia cognitiva fue superior al TC y al placebo, tanto al final del tratamiento como en el seguimiento realizado a los doce meses. Además, hacia final del tratamiento, *el grupo bajo TC no se diferenció del grupo que recibió autoexposición.* Es de destacar que en este diseño, el TC no incluye a la terapia cognitiva sino solamente uno de sus componentes. Cabe preguntarse si la superioridad de la terapia cognitiva sobre el TC se mantendría si se hubiera combinado terapia cognitiva y fluoxetina.

En un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego, que incluyó a 128 pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad social, nombre actual de la FS, Blanco et al. (2010) compararon la eficacia de los distintos tratamientos separando la muestra en cuatro grupos: terapia cognitivo conductual grupal, pla-

cebo, sulfato de fenelzina, y TC (terapia cognitivo conductual de grupo más sulfato de fenelzina). El TC mostró una superioridad (tanto en medidas dimensionales como en tasas de respuesta y remisión) sobre las monoterapias que, a su vez, fueron superiores al placebo.

En sendas revisiones Bandelow (2007) y Black (2006) comentan que no existe evidencia suficiente para sostener las ventajas de implementar un TC en los pacientes con FS. En este sentido, cabe destacar el estudio de Blanco et al. (2010) que, esperamos, sea una muestra de un cambio en las líneas de investigación en este trastorno que provea mayor evidencia para la utilización del TC en este trastorno. Por otra parte, es destacable que la mayoría de los estudios hallados se diseñaran para el tratamiento de la FS de tipo generalizada, trastorno que suele ser más crónico y con un perfil de respuesta menor a la FS no generalizada, lo cual es coherente con el principio general de utilizar el TC en pacientes con trastornos mentales crónicos.

Trastorno por estrés post-traumático

Rothbaum et al. (2006) implementó una estrategia de *combinación secuencial* buscando determinar si el agregado de terapia de exposición prolongada a pacientes previamente tratados con sertralina lograba obtener una mejoría clínica en comparación con pacientes que continuaran sólo con el tratamiento farmacológico. Para ello, en una primera fase, 64 pacientes con diagnóstico de Trastorno por Estrés Pos-Traumático (TEPT) fueron tratados durante diez semanas con sertralina. Una vez concluido ese plazo, fueron aleatoriamente asignados a dos grupos: uno continuó sólo con sertralina y el otro grupo recibió terapia de exposición prolongada. *Los pacientes a los cuales que recibieron esta estrategia de combinación secuencial mostraron una mejoría sintomática adicional.* Sin embargo, dicha mejoría sólo observó en aquellos pacientes que habían alcanzado una respuesta parcial con la sertralina en las primeras diez semanas del estudio, puesto que se vio que aquellos que habían mejorado con el antidepresivo, no tuvieron un beneficio adicional con el TC. Este resultado está en consonancia con un estudio piloto previo llevado adelante con un grupo de diez pacientes refractarios al tratamiento con sertralina, a quienes se les agregó terapia cognitivo-conductual en una similar estrategia de *combinación secuencial* (Otto et al., 2003).

Siguiendo con los diseños de *combinación secuencial*, Simon et al. (2008) investigaron si el agregado de paroxetina CR mejoraba la tasa de respuesta en pacientes que permanecían sintomáticos luego de la aplicación de terapia de exposición prolongada. Del grupo inicial de 67 pacientes que entraron al estudio y recibieron exposición prolongada, sólo 23 de ellos continuaban con síntomas luego de recibir terapia de exposición prolongada. Los 23 pacientes fueron asignados al azar a dos grupos: uno recibió el agregado de paroxetina CR y el otro, placebo. Ambos grupos tuvieron cinco sesiones adicionales y semanales de terapia de exposición prolongada. *Al evaluar los resultados al final del tratamiento, no se observó una mejoría adicional en ninguno de los dos grupos.*

Según un punto de vista conservador, se puede considerar que hacen falta más estudios destinados a

evaluar la eficacia del TC para el tratamiento de este grupo de pacientes (Black, 2006). Las diversas guías clínicas existentes y los consensos de expertos más importantes coinciden en señalar que la primera elección para el TEPT es la psicoterapia, especialmente, la terapia de exposición prolongada (NICE, 2004; APA, 2004; Guías Clínicas de la Sociedad Internacional de Estrés Traumático, 1999).

Es decir que el TC en este trastorno está sugerido como una alternativa para aquellas situaciones en las que con una primera línea de tratamiento se obtuvieran respuestas parciales o si el paciente presenta comorbilidades psiquiátricas. Por otra parte, aún hoy existen escasos estudios que comparen de manera directa el TC, la psicoterapia y el tratamiento farmacológico, y la situación no ha variado demasiado desde las conclusiones a las que llegaron revisiones y meta-análisis hace 4 y 5 años (Bandelow, 2007; Black, 2006).

Trastorno de ansiedad generalizada

En un importante estudio clínico, controlado y aleatorizado, que fue publicado hace más de 20 años, Power et al. (1990) dividieron a 101 pacientes con diagnóstico de Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) en cinco grupos: el primero recibió diazepam, el segundo, placebo, el tercero, terapia cognitivo-conductual, el cuarto, terapia cognitivo-conductual y placebo y el quinto recibió TC (terapia cognitivo-conductual y diazepam). Todos los tratamientos produjeron reducciones significativas en la sintomatología del trastorno. Pero no se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes tratados con diazepam y aquel tratado con placebo. Por el contrario, *los grupos de pacientes tratados con terapia cognitivo-conductual, ya sea como monoterapia, asociado con placebo o en TC con diazepam, obtuvieron diferencias significativas con relación al placebo*. Es importante aclarar que, al igual que los estudios que evaluaron la eficacia de las benzodiazepinas para el TP, aquí también se considera que este grupo de psicofármacos podría tener efectos beneficiosos en el corto plazo que se irían perdiendo durante la fase del mantenimiento. Los tratamientos tuvieron lugar en centros de atención primaria y se extendieron por diez semanas.

Por su parte Bond et al. (2002) asignaron en forma aleatoria 60 pacientes a cuatro grupos: el primero recibió buspirona, el segundo, placebo, el tercero recibió TC (buspirona y entrenamiento en manejo de la ansiedad), y el cuarto, terapia no directiva. Todos los grupos mostraron una mejoría significativa al final de los tratamientos aunque se observó una mayor tasa de deserción en aquellos que recibieron buspirona. En un estudio más reciente, Ferrero et al. (2007), compararon la eficacia de la psicoterapia psicodinámica breve, ISRS y TC (ISRS y psicoterapia psicodinámica breve). La muestra incluyó 87 sujetos seguidos y evaluados a los seis y doce meses. Después de los seis meses, se halló una mejoría similar en cada uno de los tratamientos y las diferencias entre los tres grupos no fueron significativas.

Como puede apreciarse, y a pesar de los numerosos estudios que evalúan la monoterapia para el tratamiento del TAG, son escasos los ensayos controlados y aleatorizados destinados a evaluar el TC en este trastorno de ansiedad. Como en el caso del TEPT, podemos confirmar las conclusiones de Black (2006) y Bandelow et al. (2007), en sendas revisiones y meta-análisis, quienes sostienen que no existen datos su-

ficientes que avalen el TC por encima de cualquier otra modalidad de tratamiento activo para el TAG.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Cottraux et al. (1990) condujeron un estudio clínico, controlado y aleatorizado, que incluyó a 60 pacientes con diagnóstico de Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). Asignaron aleatoriamente a los pacientes a tres grupos: el primero recibió TC (fluvoxamina y terapia de exposición y prevención de respuesta), el segundo, fluvoxamina, el tercero, exposición y prevención de respuesta y placebo. Sólo 44 pacientes completaron el tratamiento. Los pacientes que recibieron fluvoxamina redujeron los rituales en el corto plazo pero sus efectos beneficiosos desaparecieron al largo plazo. El TC fue superior a las otras modalidades de tratamiento a los seis y doce meses de seguimiento. Los pacientes que recibieron terapia de exposición y prevención de respuesta tuvieron menos chances de continuar tratamiento farmacológico al año de seguimiento.

Hohagen et al. (1998) incluyeron a 49 pacientes internados en tres centros diferentes de Alemania. Los pacientes fueron asignados a tres grupos del mismo modo que el estudio de Cottraux et al. (1990) pero con una forma más breve de terapia de exposición y prevención de respuesta. Al igual que el estudio previo, el TC (exposición y prevención de respuesta y fluvoxamina) fue superior a la monoterapia con exposición y prevención de respuesta, especialmente en la reducción de las obsesiones y en la mejoría de los pacientes con síntomas depresivos concomitantes.

En un estudio controlado y aleatorizado del mismo año, Van Balkom et al. (1998) dividieron a 117 pacientes con diagnóstico de TOC en 5 grupos: el primero recibió terapia cognitiva, el segundo, terapia de exposición y prevención de respuesta, el tercero recibió TC (fluvoxamina y terapia cognitiva), el cuarto, TC (fluvoxamina y terapia de exposición y prevención de respuesta), y el quinto, lista de espera. Las cuatro formas de tratamiento fueron superiores a placebo y ninguna fue superior a la otra, con lo cual *el TC, sea con terapia cognitiva o terapia de exposición y prevención de respuesta, no fue superior a la monoterapia*. Teniendo en cuenta la característica de cronicidad y recurrencia del TOC, resultan de gran relevancia los estudios de seguimiento a largo plazo. En dicho sentido, Van Oppen et al. (2005), realizan un seguimiento a cinco años para evaluar la efectividad dividiendo a los pacientes en cuatro grupos: terapia cognitiva, exposición y prevención de respuesta, TC de fluvoxamina y exposición y prevención de respuesta, y TC de fluvoxamina y terapia cognitiva. *Al seguimiento a los 5 años, ninguno de los grupos mostró superioridad sobre los demás.*

En otro estudio de seguimiento a largo plazo, Rufer y al. (2005) estudiaron la evolución a siete años de 30 pacientes, sobre un total de 37 que habían sido tratados con terapia cognitivo-conductual (que incluía exposición y prevención de respuesta), placebo y TC (terapia cognitivo-conductual y fluvoxamina) por un periodo de nueve semanas. Los índices de respuesta se mantuvieron estables en el corto como al largo plazo. Al igual que en el estudio de Van Oppen et al. (2005), *no se encontraron diferencias significativas*

entre el TC y el terapia cognitivo-conductual.

Más recientemente, Foa et al. (2005) condujeron un estudio clínico, controlado y aleatorizado, con 122 pacientes. Los mismos fueron asignados a cuatro grupos: el primero recibió TC (clorimipramina y exposición y prevención de respuesta), el segundo, exposición y prevención de respuesta, el tercero, clorimipramina y el último, placebo. Hacia el final del estudio, todos los tratamientos fueron superiores a placebo. *La exposición y prevención de respuesta y el TC no difirieron significativamente y se mostraron superiores a la clorimipramina como monoterapia.* Dado que el TC no se mostró superior a la terapia de exposición y prevención de respuesta, se mostró eficaz pero no eficiente en comparación con esta modalidad de monoterapia.

Siguiendo una estrategia de *combinación secuencial y combinación diferida (delayed combination therapy)*, Tenneij et al. (2005) incluyeron a 96 pacientes que habían respondido favorablemente al tratamiento farmacológico (paroxetina o venlafaxina). Fueron distribuidos en dos grupos: un grupo continuó con el antidepresivo utilizado y el otro recibió sesiones de terapia conductual, ambos por 6 meses. Eventualmente, el grupo que continuó con el antidepresivo solo, tuvo sesiones de psicoterapia en el transcurso de esos seis meses (combinación diferida). *Los resultados mostraron que el grupo al que se le agregó la terapia conductual (combinación secuencial) mostró una mejoría mayor que el grupo que continuó sólo con los antidepresivos.* Por otra parte, *también el grupo en el que se ensayó la combinación diferida mostró un índice de mejoría comparable a los pacientes que recibieron terapia conductual desde el comienzo del ensayo.*

En consonancia con los resultados del meta-análisis llevado a cabo por Van Balkom et al. (1994) los datos más recientes sugieren que no hay evidencia a favor del TC en el TOC. El NICE (2006), sugiere que existe evidencia a favor del TC aunque bastante limitada. Además, señalan que no se ha podido determinar de manera concluyente qué modalidad de implementación del tratamiento combinado resulta superior (simultánea versus secuencial). Es posible que la combinación sea especialmente útil en aquellos casos de mayor severidad del TOC, en cuya circunstancia, el antidepresivo podría facilitar que el paciente realice las técnicas específicas de la psicoterapia.

CONCLUSIONES

En los últimos años, se observa un incremento importante de estudios sobre el TC, especialmente en los trastornos depresivos con evidencia que avala su implementación en las formas crónicas y recurrentes de este grupo de trastornos (Garay et al., 2010). Esta conclusión, sin embargo, no puede generalizarse a los trastornos de ansiedad. En primer lugar, y tal como lo advierte la mayoría de los autores que hemos reseñado así como los diversos consensos de expertos, el número de estudios es insuficiente. Hay, llamativa-

mente, escasos estudios controlados y aleatorizados que evalúen comparativamente y de manera directa la eficacia de un TC versus las formas de monoterapia establecidas. Por ejemplo, en el TAG solamente contamos con tres estudios muy distanciados en el tiempo y con modalidades de tratamientos muy disímiles (Power et al., 1990; Bond et al, 2002; Ferrero et al., 2007), impidiendo extraer de ellos ningún tipo de conclusión que permita a los clínicos orientar sus decisiones. En el otro extremo, podemos observar que en el TP, Bandelow et al. (2007) encuentran 16 estudios, de los cuales hemos reseñado los más importantes (Barlow et al., 2000; Stein et al., 2000; Kampman et al., 2002; Van Apeldoorn et al., 2008) y que permiten sostener que existe evidencia a favor del TC en este trastorno de ansiedad. Sin embargo, tal afirmación no deja de ser controvertida en las Guías Clínicas más difundidas sobre este trastorno y los trastornos de ansiedad en general (NICE y APA por ejemplo). Los propios autores reconocen que la dificultad para establecer lineamientos claros sobre la conveniencia del TC en los Trastornos de Ansiedad. La Guía sobre el Tratamiento del Trastorno por Pánico (APA, 2009), refleja esta vaguedad en enunciados como los siguientes: “no es posible identificar un subgrupo de pacientes que se beneficien de un TC”, “puede ser útil en pacientes con agorafobia grave o con respuesta incompleta”. Por su parte, la Guía Clínica para el manejo de la Ansiedad (NICE, 2004) concluye que “los meta-análisis no ofrecen una evidencia consistente si las psicoterapias o los TC tienen mejores resultados” y que “no existe evidencia que permita al clínico predecir cuál intervención será efectiva para un determinado paciente basado duración de la enfermedad, severidad del trastorno, edad, sexo, género o grupo étnico”.

La observación que tiende a prevalecer es que, independientemente del tipo de trastorno de ansiedad (y excluyendo a la fobia específica) el TC tendría mejores efectos al corto plazo, es decir, durante la fase aguda de un tratamiento (Van Apeldoorn et al., 2008; Haug et al., 2005; Blomhoff et al., 2001; Power et al., 1990). Este efecto diferencial es atribuido a los psicofármacos, cuyos beneficios terapéuticos parecen ser mayores en el corto plazo antes que al largo plazo. En este sentido, algunos autores indican que los psicofármacos dificultarían la posible mejoría que se podría lograr con una psicoterapia (Haug et al., 2005; Van Oppen et al. 2005). Como en otras revisiones publicadas, no podemos dejar de señalar que es necesaria más investigación para extraer conclusiones firmes acerca de la conveniencia de implementar un TC en los diferentes trastornos de ansiedad y de este modo lograr un consenso similar al que podemos encontrar para el tratamiento de los trastornos depresivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1998). Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Disponible en: www.psych.org
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (2009). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Panic Disorder, Second Edition. American Psychiatric Association (2009). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Panic Disorder, Second Edition.
- BANDELOW, B.; SEIDLER-BRANDLER, U.; BECKER, A.; WEDEKIND, D.; RÜTHER, E. (2007). Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World Journal of Biological Psychiatry*, 8(3): 175-87.
- BARLOW, D.; GORMAN, J.; SHEAR, K.; WOODS, S. (2000). Cognitive-Behavioral Therapy, Imipramine, or Their Combination for Panic Disorder, A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*, 283: 2529-2536.
- BLACK, D. (2006). Efficacy of Combined Pharmacotherapy and Psychotherapy Versus Monotherapy in the Treatment of Anxiety Disorders. *CNS Spectrums*, 11:10 (Suppl. 12): 29-33.
- BLANCO, C.; HEIMBERG, R.; SCHNEIER, F.; FRESCO, D.; CHEN, H.; TURK, C.; VERMES, D.; ERWIN, B.; SCHMIDT, A.; JUSTER, H.; CAMPEAS, R.; LIEBOWITZ, M. (2010). A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67: 286-295.
- BLOMHOFF, S.; HAUG, T.; HELLSTRÖM, K.; HOLME, I.; HUMBLE, M.; MADSBU, H.; WOLD, J. (2001). Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *British Journal of Psychiatry*, 179: 23-30.
- BOND, A. J.; WINGROVE, J.; CURRAN, H. V.; LADER, M. H. (2002). Treatment of generalised anxiety disorder with a short course of psychological therapy, combined with buspirone or placebo. *Journal of affective disorders*, 72: 267-271.
- CLARK, D.; EHLERS, A.; MCMANUS, F.; HACKMANN, A.; FENNELL, M.; CAMPBELL, H.; FLOWER, T.; DAVENPORT, C.; LOUIS, B. (2003). Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71 (6): 1058-67.
- COTTRAUX, J.; BOUVARD, M.; MILLIERY, M. (2005). Combining pharmacotherapy with cognitive-behavioral interventions for obsessive-compulsive disorder. *Cognitive Behaviour Therapy*, 34 (3): 185-192.
- COTTRAUX, J.; MOLLARD, E.; BOUVARD, M.; et al. (1990) A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 5: 17-30.
- DAVIDSON, J.; FOA, E.; HUPPERT, J.; KEEFE, F.; FRANKLIN, M.; COMPTON, J.; ZHAO, N.; CONNOR, K.; LYNCH, T.; GADDE, K. (2004). Fluoxetine, Comprehensive Cognitive Behavioral Therapy, and Placebo in Generalized Social Phobia. *Archives of General Psychiatry*, 61: 1005-1013.
- DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD MENTAL, MINISTERIO DE SALUD, GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. Guía de procedimiento lineamientos para la orientación y actuación clínico-comunitaria trastorno bipolar. Disponible en: www.redexport.gov.ar [No figura la fecha en la que fue publicado.]
- EL NICE (2006)
- FABRISSIN, J.; GARAY, C. (2003). Tratamientos de la depresión con apoyo empírico y su posible combinación. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, 12 (1): 33-55.
- FERRERO, A.; PIERO, A.; FASSINA, S.; MASSOLA, T.; LANTERI, A.; DAGA, G.A.; FASSINO, S. (2007). A 12-month comparison of brief psychodynamic psychotherapy and pharmacotherapy treatment in subjects with generalised anxiety disorders in a community setting. *European Psychiatry*, 2 (8): 530-539.
- FOA, E.; LIEBOWITZ, M.; KOZAK, M. DAVIES, S.; CAMPEAS, R.; FRANKLIN, M. et al. (2005). Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162:151-61.
- FURUKAWA, T.; WATANABE, N.; CHURCHILL, R. (2006). Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia. *The British Journal of Psychiatry*, 188: 305-312.
- GARAY, C. (2003). Modelos cognitivo-conductuales de los trastornos psicóticos. Memorias de las X Jornadas de Investigación, tomo I: 61-63. Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.
- GARAY, C.; FABRISSIN, J.; ETCHEVERS, M. (2008). Combinación de tratamientos en salud mental. La perspectiva de pro-

fesionales en formación en la Ciudad de Buenos Aires. Memorias de las XV Jornadas de Investigación, tomo I: 40-41. Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.

GARAY, C.; FABRISSIN, J.; KORMAN, G. (en prensa). Conocimiento y uso de las guías clínicas por parte de los profesionales en formación de la Ciudad de Buenos Aires.

GARAY, C.; KORMAN, G. (2008). Guías clínicas en salud mental: la situación en Argentina. *Vertex. Revista Argentina de Psiquiatría*, 19 (77): 491-495.

GARAY, C.; KORMAN, G. (2008). Sistemas de creencias y complementariedad terapéutica en pacientes con trastorno bipolar: bases para un modelo psicoeducativo. Primeras entrevistas abiertas y recurrentes. Memorias de las XV Jornadas de Investigación, tomo I: 42-43. Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.

HAUG, T.; BLOMHOFF, S.; HELLSTRØM, K.; HOLME, I.; HUMBLE, M.; MADSBU, H.; WOLD, J. (2003). Exposure therapy and sertraline in social phobia: 1-year follow-up of a randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 182: 312-318.

HOHAGEN, F.; WINKELMANN, G.; RASCHE-RUCHLE, H. et al. (1998) Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. Results of a multicentre study. *British Journal of Psychiatry*, Suppl: 71-78.

HOLLON, S.; JARRETT, R.; NIERENBERG, A.; THASE, M.; TRIVEDI, M.; RUSH, A. (2005). Psychotherapy and Medication in the Treatment of Adult and Geriatric Depression: Which Monotherapy or Combined Treatment? *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 455-468.

KAMPMAN, M.; KEIJERS, G.; HOOGRUIN, C.; HENDRIKS, G. (2002). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitive-behavioral therapy alone. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(9): 772-777.

KORMAN, G.; GARAY, C. (2005). Prácticas terapéuticas con alusión a lo sagrado y su relevancia para el psicólogo clínico de orientación cognitiva. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, XIV (2): 45-52.

KORMAN, G.; GARAY, C. (2007). Complementariedad terapéutica: Terapia Cognitiva y Yoga. *Revista del Instituto de Investigaciones de la Facultad de Psicología / UBA*, 12 (3): 85-96.

MCHUGH, R.; OTTO, M.; BARLOW, D.; GORMAN, J.; SHEAR, M.; WOODS, S. (2007). Cost-efficacy of individual and combi-

ned treatments for panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68 (7): 1038-44.

MCINTOSH, A.; COHEN, A.; TURNBULL, N.; ESMONDE, L.; DENNIS, P.; EATOCK, J.; FEETAM, C.; HAGUE, J.; HUGHES, I.; KELLY, J.; KOSKY, N.; LEAR, G.; OWENS, L.; RATCLIFFE, J.; SALKOVSKIS, P. (2004). *Clinical Guidelines and Evidence Review for Panic Disorder and Generalised Anxiety Disorder*. Sheffield: University of Sheffield/London.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (2004 a). Anxiety: management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalized anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. Clinical Guideline 22. Disponible en: www.nice.org.uk

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (2004 c). Post-traumatic stress disorder (PTSD): the management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 26. Disponible en: www.nice.org.uk

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (2005). Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. Clinical Guideline 31. Disponible en: www.nice.org.uk

OTTO, M.; HINTON, D.; KORBLY, N.; CHEA, A.; BA, P.; GERSHUNY, B.; POLLACK, M. (2003). Treatment of pharmacotherapy-refractory posttraumatic stress disorder among Cambodian refugees: a pilot study of combination treatment with cognitive-behavior therapy vs sertraline alone. *Behaviour Research and Therapy*, 41 (11): 1271-6.

POWER, K.; SIMPSON, V.; WALLACE, L. (1990). Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *British Journal of General Practice*, 40: 289-294.

ROTHBAUM, B.; CAHILL, S.; FOA, E.; DAVIDSON, J.; COMPTON, J.; CONNOR, K. et al. (2006). Augmentation of sertraline with prolonged exposure in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 19 (5): 625-38.

RUFER, M.; HAND, I.; ALSLEBEN, H.; BRAATZ, A.; ORTMANN, J.; KATENKAMP, B. et al. (2005) Long-term course and outcome of obsessive-compulsive patients after cognitive-behavioral therapy in combination with either fluvoxamine or placebo. A 7-year follow-up of a randomized double-blind trial. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 255: 121-128.

- SCHMIDT, N. (1999) Panic Disorder: Cognitive Behavioral and Pharmacological Treatment Strategies. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 6 (1): 89-110.
- SEGAL, Z.; VINCENT, P.; LEVITT, A. (2002). Efficacy of combined, sequential and crossover psychotherapy and pharmacotherapy in improving outcomes in depression. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 27 (4): 281-290.
- SIMON, N.; CONNOR, K.; LANG, A.; RAUCH, S.; KRULEWICZ, S.; LEBEAU, R.; DAVIDSON, J.; STEIN, M.; OTTO, M.; FOA, E.; POLLACK, M. (2008). Paroxetine CR augmentation for posttraumatic stress disorder refractory to prolonged exposure therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69 (3): 400-405.
- STEIN, M, RON NORTON, G, WALKER, J.; CHARTIERD, M.; GRAHAMA, R. (2000). Do selective serotonin re-uptake inhibitors enhance the efficacy of very brief cognitive behavioral therapy for panic disorder? A pilot study. *Psychiatric Research*, 94 (3): 191-200.
- TARAGANO, F.; DE USTARÁN, J.; GARCÍA ELORRIO, E.; GEDDES, J. (2002). Guía del manejo de la depresión en la atención primaria. Buenos Aires, Instituto Universitario CEMIC.
- TENNEIJ, N.; VAN MEGEN, H.; DENYS, D.; WESTENBERG, H. (2005). Behavior Therapy augments response of patients with Obsessive-compulsive disorder responding to drug treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66: 1169-1175.
- THASE, M.; JINDAL, R. (2004). Combining psychotherapy and psychopharmacology for treatment of mental disorders. En Lambert, M. (ed.): *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*, 5th edition, pp. 743-766. New York: Wiley.
- TORRENTE, F. (2006). Colaboración entre psiquiatras y psicólogos: revisión de la literatura. *Vertex. Revista Argentina de Psiquiatría*, 17 (68): 278-284.
- TRIVEDI, M.; KURIAN, B. (2009). Combining Psychological and Psychopharmacological Treatment. En Ingram, R. (ed.): *Encyclopedia of Depression*, pp. 173-175. New York: Springer.
- VAN APELDOORN, F.; VAN HOUT, W.; MERSCH, P.; HUISMAN, M.; SLAAP, B.; HALE, W. et al. (2008). Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117 (4): 260-70.
- VAN OPPEN, P.; VAN BALKOM, A.; DE HANN, E.; VAN DYCK, R. (2005). Cognitive Therapy and Exposure in Vivo Alone and in Combination with Fluvoxamine in Obsessive-Compulsive Disorder: A 5 year Follow-up. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66: 1415-1422.
- WATANABE, N.; CHURCHILL, R.; FURUKAWA, T.A. (2007). Combination of psychotherapy and benzodiazepines versus either therapy alone for panic disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 14: 7-18.
- WIBORG, I.; DAHL, A. (1996). Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? *Archives of General Psychiatry*, 53 (8): 689-94.
- WISNIEWSKI, S.; FAVA, M.; TRIVEDI, M.; THASE, M.; WARDEN, D.; NIEDEREHE, G. et al. (2007). Acceptability of second-step treatments to depressed outpatients: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 164 (5): 753-60.