

Artículo de Revisión

Trastornos de ansiedad: revisión bibliográfica de la perspectiva actual

Anxiety disorders: a bibliographic review of the current perspective

Montserrat Macías-Carballo¹, Cesar Pérez-Estudillo², Leonor López-Meraz², Luis Beltrán-Parrazal²,
Consuelo Morgado-Valle²

¹ Estudiante de Posgrado. Doctorado en Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, campus Xalapa.

² Centro de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, campus Xalapa.

Recibido: 19 de febrero de 2019

Aceptado: 09 de mayo de 2019

Puedes encontrar este artículo en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2019/24/24.html

Resumen

Los trastornos de ansiedad son un problema creciente de salud pública que necesita la atención de personal especializado y capacitado. En la actualidad son 11 los trastornos de ansiedad (TA) clasificados en el DSM-V, todos con algunas características clínicas similares como angustia y miedo. La prevalencia general de estos trastornos oscila entre el 4-24% en diferentes países. En México no se tiene información actual debido a la falta de datos reportados por encuestas nacionales. Se han descrito una serie de tratamientos no farmacológicos y farmacológicos para el control de estos trastornos, sin embargo, aún se requiere de más investigación para encontrar nuevos tratamientos que no generen efectos secundarios. El objetivo de esta revisión es describir los criterios diagnósticos para los TA, la prevalencia y tratamientos.

Palabras clave: Ansiedad, Trastorno de ansiedad, Ansiolítico, DSM.

Abstract

Anxiety disorders are a growing public health problem that needs the attention of specialized and trained personnel. Currently, there are 11 anxiety disorders (AD) classified in the DSM-V, all with similar clinical characteristics such as distress and fear. The general prevalence of these disorders ranges from 4-24% in different countries. In Mexico there is not current information due to the lack of data reported by national surveys. A series of non-pharmacological and pharmacological treatments for the control of these disorders have been described, however, more research is required to find new treatments without side effects. The aim of this review is to describe the diagnostic criteria, prevalence and treatments for AD.

Keywords: Anxiety, Anxiety disorder, Anti-Anxiety Agents, DSM.

* Correspondencia: Consuelo Morgado-Valle, PhD. Centro de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana. Berlín 7. Fraccionamiento Monte Magno Ánimas C.P. 91190 Xalapa Enríquez, Ver. México. Teléfono: +52(228) 8418900 Ext 16303. Correo electrónico: comorgado@uv.mx

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



1. Introducción

Debido al creciente aumento de sus prevalencias, los trastornos mentales son un problema de salud pública. Entre los trastornos mentales los de ansiedad se consideran los más frecuentes en personas de cualquier edad (infancia, adolescencia y adultez).^{1,2}

La ansiedad se define como la anticipación a una amenaza futura que surge de la percepción de estímulos generales potencialmente dañinos, evocando un estado de inquietud, agitación, preocupación e hipervigilancia.³⁻⁵ Se ha conceptualizado a la ansiedad como un mecanismo de respuesta fisiológica y conductual generada para evitar un daño. Desde el punto de vista evolutivo se le considera una conducta adaptativa, ya que promueve la supervivencia induciendo al individuo a mantenerse alejado de situaciones y lugares con un peligro potencial. Sin embargo, la ansiedad puede convertirse en un trastorno mental, cuando esta conducta surge recurrentemente como una respuesta anticipatoria involuntaria e intensa ante una amenaza potencial, ya sea real o supuesta. Además, en los trastornos de ansiedad (TA) la respuesta es persistente e incontrolable, mermando la calidad de vida del individuo.⁶ La ansiedad patológica es considerada un trastorno psiquiátrico y su diagnóstico está sujeto a un juicio clínico que depende del umbral de respuesta del individuo a estímulos ansiogénicos externos o internos.⁴

Para determinar los niveles de ansiedad de los individuos, los psicólogos, médicos generales y psiquiatras se basan regularmente en criterios clínicos consensuados en el DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Así, las organizaciones de salud pública y la comunidad científica determinan la prevalencia en cada país y a nivel mundial. En el 2013 se publicó la actualización del DSM, en donde los TA se clasifican en once categorías y se describen los criterios diagnósticos de las mismas.^{7,8}

El objetivo de este trabajo es describir los criterios diagnósticos para los TA, así como sus prevalencias y tratamientos.

2. Trastornos de ansiedad

Los TA comprenden un grupo amplio de trastornos mentales y pueden alcanzar un estado incapacitante dependiendo de la sintomatología del individuo. Dentro de las características generales de estos tipos de trastorno se presenta el miedo excesivo, evitación de amenazas percibidas, angustia y ataque de pánico.⁹

Actualmente se considera que anomalías en el funcionamiento de núcleos cerebrales como la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal, el hipotálamo y el tronco encefálico son los encargados de la generación y modulación de los TA.¹⁰ Sin embargo, no se ha dilucidado el flujo de la información y codificación de dichos circuitos neuronales en general para la ansiedad y aún menos para cada tipo de TA. Por otra parte, también se ha sugerido que la etiología de TA pudiera ser genética para algunos tipos.¹¹ Sin embargo, los loci específicos y los mecanismos de transmisión familiar aún no se han establecido.

Además de la clasificación de los TA utilizando las distintas versiones de DSM, en el mundo también es utilizada la “Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).” Los criterios diagnósticos para los trastornos de ansiedad en ambos sistemas son similares, pero el más utilizado en la literatura médica es el DSM.

3. Clasificación de los TA

Basados en los criterios propuestos en el DSM-V, los TA en general producen una intensa angustia y miedo,¹² acompañada de opresión en el pecho y un deterioro significativo del funcionamiento, niveles crecientes de preocupación y tensión por alguna situación temida.⁷ Dependiendo del tipo de trastorno se presentan síntomas particulares. A continuación, se describe la sintomatología de los diferentes TA:

I. TA por separación: Se caracteriza por la presencia de miedo excesivo y poco adecuado para la etapa del desarrollo en relación con la separación de las figuras de apego. Para cumplir con el umbral de

diagnóstico se debe mantener la sintomatología durante 4 semanas en niños y adolescentes y 6 meses en adultos.^{7,13,14} Las características recurrentes son angustia al anticipar o experimentar la separación, preocupación persistente, reticencia a cambiar de entorno, miedo a estar solo.^{9,15}

2. Mutismo selectivo: Se presenta en individuos, principalmente niños, que no hablan en ciertas situaciones sociales donde se espera que hablen,^{14,16} aunque sean capaces de hablar en otras situaciones. Se relaciona con ansiedad social y excesiva timidez. No se relaciona con déficits lingüísticos o intelectuales.^{7,9} Para su diagnóstico los síntomas deben estar presentes al menos un mes, excluyendo el primer mes de escuela¹⁶ en niños.

3. Fobia específica (a los animales, entorno natural, sangre, etc.): Miedo excesivo a objetos o situaciones, desproporcionados al peligro real. El diagnóstico de este trastorno se considera cuando la duración es de al menos 6 meses. Las principales fobias son a animales (arañas, insectos, perros, etc.), a ambientes naturales (alturas, agua, tormentas), agujas, sangre y algunas situaciones como ascensores y aviones.^{7,9,14}

4. TA social: Conocido también como fobia social, se caracteriza por presentar temor en situaciones sociales basadas principalmente en el escrutinio o evaluación por otros del desempeño del individuo, por ejemplo, grupos de personas en público, miedo a fallar y ser juzgado.^{7,14,16-18}

5. Trastorno de pánico: Son episodios repentinos de pánico con miedo e incomodidad intensa, que alcanzan un pico en pocos minutos y se asocia a síntomas somáticos como sudoración, temblor, falta de aliento, sensación de ahogo, palpitaciones.^{9,19}

6. Agorafobia: Se asocia con el trastorno de pánico, se da principalmente en lugares abiertos como cines, mercados, transporte público.^{7,9,14}

7. TA generalizada: Es el desorden de ansiedad más común en adultos. Se diagnostica en casos de excesiva

preocupación relacionada con eventos o con la actividad cotidiana durante la mayoría de los días en un periodo de seis meses.^{9,17,19} Se asocia con una inquietud constante, fatiga, dificultad para concentrarse, tensión muscular, interrupción o sueño insatisfecho.^{20,21} En promedio el inicio de este desorden es alrededor de los 30 años.⁷

8. TA inducido por sustancias/medicamentos: Ansiedad o ataques de pánico durante o después de consumo de sustancias o el retiro de éstas, o durante la exposición a algún medicamento. Algunas sustancias son la cafeína, cannabis, cocaína, anfetaminas, corticosteroides y hormonas tiroideas, entre otros estimulantes.^{7,14}

9. TA debido a otra afección médica: Es una consecuencia fisiopatológica directa a causa de otra condición médica, como por ejemplo patologías del sistema endocrino (hipertiroidismo) y metabólico (deficiencia de vitamina B12).^{7,14}

10. TA especificados: Periodos de ansiedad o angustia que no son persistentes en la persona. Se presentan síntomas significativos, pero no se cumple con los criterios diagnósticos, se especifica el motivo por el que no cumple con los criterios.¹⁴

11. TA no especificados: Síntomas característicos de los TA. Se presentan síntomas significativos, pero no se cumple con todos los criterios diagnósticos, no se especifica el motivo por el que no cumple con los criterios.¹⁴

4. Prevalencia

La prevalencia de los TA está en constante aumento. En las últimas tres décadas se ha convertido en la séptima condición agravada de todas las enfermedades en el mundo.²² En algunas encuestas epidemiológicas se ha reportado que los TA son más comunes que la depresión en adultos.²³

En el año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó una prevalencia de los TA a nivel mundial del 3.6%.²⁴ Cada país ha reportado una prevalencia diferente, en un rango entre 2.4 y 25%, como es el caso de Italia y Nueva Zelanda respectivamente. Estos datos corresponden a la prevalencia

anual, que es el porcentaje de personas diagnosticadas con el trastorno en los 12

meses previos a la realización de la encuesta (Tabla I).²⁵

Tabla1. Prevalencia en 12 meses de trastorno de ansiedad en diferentes países

País	Prevalencia general de los trastornos de ansiedad	Criterio diagnóstico	Año de publicación
Nueva Zelanda	25% ²⁶	DSM-IV	2018
Estados Unidos	16.6-19% ^{12,27-29}	DSM-IV	2016-2018
Colombia	14.4% ²⁸	DSM-IV	2018
Francia	13.7% ²⁸	DSM-IV	2018
México	8.4- 29.8% ^{9,28}	DSM-IV	2016,2018
España	6.6% ²⁸	DSM-IV	2018
Japón	4.5% ^{12,28}	DSM-IV	2016,2018
Nigeria	4.2% ^{28,30}	DSM-IV	2018
Italia	2.4% ⁹	DSM-IV	2016
Perú	9.6% ³¹	DSM-IV	2011
Venezuela	8.1% ³¹	DSM-IV	2011

DSM – IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 edition.

Los TA son más frecuentes en mujeres,^{2,19} teniendo dos veces más probabilidad de ser diagnosticadas con un trastorno de ansiedad,^{32,33} considerándose su inicio desde una edad temprana (infancia). Sin embargo, en general es difícil determinar la edad de inicio de los TA. Cabe señalar que si la ansiedad no es tratada, ésta permanece en el tiempo y al ser detectada en otra fase del desarrollo es adjudicada a la edad al momento del diagnóstico, provocando mayor dificultad para determinar el tiempo de aparición de las diferentes categorías de TA.³⁴ Algunos autores han documentado la edad de aparición. Por ejemplo, la aparición de fobias específicas y TA por separación se ha documentado tan temprano como a la

edad de 2 años,³⁴ en cambio la ansiedad generalizada y social es más probable que sea diagnosticada en edades después de los 10 años.

5. Factores de riesgo

Los factores de riesgo para los TA son múltiples, por lo que es importante realizar una historia clínica del paciente para dar un diagnóstico y con ello determinar un tratamiento. Dentro de los factores de riesgo podemos encontrar a los antecedentes heredofamiliares de ansiedad, experiencias adversas en la infancia (abuso físico o sexual, separación de los padres y maltrato emocional),¹⁰ factores estresantes

de la vida (problemas financieros, problemas de pareja)³⁵ y el uso de sustancias (alcohol y cigarro),³⁶ entre otros.

Además, existen otros trastornos psiquiátricos que pueden enmascarar la ansiedad,³⁷ por lo que es importante abordar cada una de las comorbilidades y el uso de tratamientos asociados. La clasificación de los TA se hace más compleja en la práctica clínica y en la investigación, ya que es común encontrar la coexistencia de dos o más afecciones diagnosticables en un mismo paciente. Por ejemplo, existen pacientes con TA, depresión, abuso del alcohol y drogas, etc.³⁸ Para identificar trastornos mentales comórbidos y diferenciarlos de los TA, se recomienda la aplicación de las herramientas de detección específicas³⁹ de los TA.

Entre los trastornos que se superponen en gran medida con la ansiedad se encuentra la depresión. Los trastornos depresivos se caracterizan por anhedonia y desesperanza, sensaciones no esenciales en los TA, pero sí muchos pacientes con depresión experimentan conductas ansiosas.⁹ El desafío principal es el uso adecuado de las herramientas de detección utilizando el DSM-V para categorizar un trastorno como una patología.^{22,39}

Finalmente otro factor de riesgo es el sexo (mayor prevalencia en el sexo femenino), se ha reportado recientemente un mayor riesgo de los síntomas de ansiedad en mujeres que se encuentran en periodo de la posmenopausia con respecto al periodo de premenopausia.⁴⁰

6. Intervenciones terapéuticas para los TA

Las intervenciones terapéuticas de los TA tienen como objetivo reducir los síntomas de miedo y angustia de los TA, disminuyéndolos hasta en un 40%.⁴¹ Para alcanzar estos objetivos se han propuesto terapias tanto no-farmacológicas como farmacológicas.

7. Terapia No-farmacológica

Se utilizan intervenciones psicoterapéuticas, aplicando estrategias cognitivo- conductuales

y técnicas de exposición para ayudar a los pacientes a superar las creencias desadaptativas y las conductas de evitación que refuerzan la patología.^{7,23,39,41} La mayoría de los pacientes con TA requieren psicoeducación que incluye información sobre la fisiología de los síntomas y los tratamientos.⁴² La terapia cognitivo-conductual es aplicada por períodos de entre 10 a 20 semanas, es orientada a objetivos y basada en habilidades que reducen los sesgos impulsados por la ansiedad para interpretar estímulos ambiguos como amenaza, reemplazo de evitación y búsqueda de comportamientos de seguridad.^{9,25}

La herbolaria también se ha utilizado dentro de las terapias no farmacológicas, en la actualidad son varias las plantas medicinales que se conocen con un efecto ansiolítico, algunos ejemplos utilizados en México son la tila (*Tilia mexicana*) preparada como infusión de sus partes aéreas y la Valeriana (*Valeriana edulis ssp.*) utilizando sus raíces para la infusión, entre otras.⁴³

Por otra parte, investigaciones clínicas muestran que el tratamiento con acupuntura es capaz de controlar algunos síntomas de los TA sin causar efectos secundarios.⁴⁴ Además, también se ha demostrado que las técnicas de estimulación eléctrica transcraneal ayudan a mejorar los síntomas del TA generalizado.⁴⁵

8. Terapia Farmacológica

En la investigación neurobiológica básica se utilizan modelos de ansiedad en animales, los cuales han permitido ir dilucidando las bases moleculares y los circuitos neuronales involucrados en la conducta de ansiedad. Con el objetivo de proponer tratamientos farmacológicos más eficaces y con un mínimo de efectos no deseables, la investigación neurofarmacológica analiza el efecto de sustancias con propiedades ansiolíticas y sintetiza nuevos fármacos. Sin embargo, debido a los distintos TA descritos y asumiendo que todos tienen diferentes sustratos anatómicos y/o moleculares, los descubrimientos de nuevas farmacoterapias representan una gran necesidad médica no

satisfecha.⁴⁶ El enfoque farmacológico actual trata de inducir un efecto ansiolítico rápido que requiere de un tratamiento crónico para

atenuar los síntomas de la ansiedad patológica (Tabla 2).⁴¹

Tabla 2. Medicamentos indicados para diferentes trastornos de ansiedad.

Trastorno de ansiedad	Clases farmacológicas				
	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina)	Inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (Duloxetina)	Agonistas Gabaérgicos Benzodiacepinas (Alprazolam, Clonazepam, Diazepam)	Inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina Antidepresivos tricíclicos (Doxepina, Imipramina)	Agonista parcial del receptor 5-HT1A y Receptores a dopamina D2 y D3. Azapirona (Buspirona)
Por separación	✓ ⁴⁷				
Mutismo selectivo	✓ ^{16,38}				
Fobia específica	✓ ³⁸				
Ansiedad social	✓ ^{38,39,46}	✓ ⁴⁶			
Trastorno de pánico	✓ ^{38,39,46,48}	✓ ^{23,46}	✓ ^{46,48}	✓ ⁴⁶	
Agorafobia	✓ ³⁹				
Ansiedad generalizada	✓ ^{23,38,46}	✓ ⁴⁶			✓ ^{39,49}
Inducida por sustancias /medicamentos	✓ ³⁸				
Ansiedad debido a otra afección médica	✓ ³⁸				
Ansiedad especificados y no especificados			✓ ⁴⁶	✓ ⁴⁶	✓ ⁴⁶

En la práctica clínica, las benzodiacepinas son el tratamiento más utilizado para los síntomas de los TA. Sin embargo, en el caso de la ansiedad generalizada, no se recomiendan como un tratamiento de primera línea debido a la dependencia que pueden generar por su uso a largo plazo.^{6,15,20} Consideraciones como la dosimetría, la vía de administración y el tiempo de aplicación del tratamiento, son aun objeto de discusión entre neurólogos y psiquiatras. Los pacientes requieren una valoración individual para

evitar que el tratamiento farmacológico genere fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, insomnio, somnolencia, disfunción sexual, hipertensión, problemas cognitivos, boca seca, retención de orina, mareos, entre otros.^{38,46}

9. Discusión

La diversidad de características clínicas entre los individuos que padecen ansiedad ha hecho necesaria una amplia clasificación de

los TA. Hasta ahora no existen a nivel mundial criterios específicos para identificar de una forma clara y sencilla los TA. Aun es complejo para los especialistas dar un diagnóstico certero para cada tipo de TA, dada la similitud de características clínicas y comorbilidades. Esto ha provocado que se subestime el número de casos existentes para cada tipo de TA, y como consecuencia hay una subestimación de la prevalencia.

Actualmente, la mayoría de los estudios de investigación clínica utilizan cuadros clínicos definidos en las distintas ediciones de los DSM, en particular la IV y V, como guía para el diagnóstico y por lo tanto para el cálculo de la prevalencia. Sin embargo, es importante mencionar que la adopción de la clasificación de los TA del DSM-V es reducida y constantemente cuestionada, provocando que la mayoría de los especialistas sigan utilizando el DSM-IV o anteriores. Esto se debe posiblemente al

hecho de que los TA comparten características similares importantes que se definen en versiones anteriores del DSM pero que ahora se encuentran subclasificadas en el DSM-V.⁵⁰ Con respecto al CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición) utilizado como criterio de clasificación pero en menor medida, el capítulo V es dedicado a los trastornos mentales y del comportamiento. En este se describen los diferentes tipos de los trastornos de ansiedad, los cuales son similares a los descritos en el DSM-V (Tabla 3). Sin importar la referencia que se tome, es imperativo que el personal médico y psicológico responsables de detectar y tratar los TA, conozcan y manejen los criterios para clasificar a los pacientes y dar el tratamiento adecuado. En el momento de la escritura de esta revisión fue presentada la nueva edición de la CIE-11 que entrará en vigor en el año 2022.

Tabla 3. Clasificación de los trastornos de ansiedad con base en el DSM-V y CIE-10

DSM-V ⁸	CIE-10 ⁵¹
<ul style="list-style-type: none"> • TA por separación • Mutismo selectivo • Fobia específica • TA social. • Trastorno de pánico • Agorafobia • TA generalizada • TA inducido por sustancias/ medicamentos • TA debido a otra afección médica • TA especificados • TA no especificados 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de ansiedad fóbica <ul style="list-style-type: none"> • Agorafobia • Fobias sociales • Fobias específicas • Otros trastornos de ansiedad fóbica • TA fóbica sin especificación • Otros trastornos de ansiedad • Trastorno de pánico • Trastorno de ansiedad generalizada • Ansiedad mixta y trastorno depresivo • Otros trastornos de ansiedad mixta • Otros trastornos de ansiedad especificados • Trastorno de ansiedad no especificado

En resumen, debido a la falta de un consenso en los criterios de diagnóstico y clasificación por parte de los especialistas, no se sabe con certeza si los valores de prevalencia reportados en la actualidad están subestimados o sobreestimados.

Respecto a los tipos de terapia es importante mencionar que antes de iniciar un tratamiento farmacológico, debe realizarse una evaluación al paciente que permita determinar el tipo de TA que presenta y la

intensidad del mismo. Instrumentos como el IDARE (Inventario de Ansiedad Rasgo – Estado), el inventario de ansiedad de Beck o la escala de ansiedad de Hamilton ayudan a determinar estas características de los TA.

Por otra parte, dada la gran variedad de TA, se han desarrollado de manera paralela, tratamientos validados para cada subtipo, permitiendo a los especialistas establecer un tratamiento específico con el que se puede llegar a resolver completamente la

sintomatología; aunque la mayoría de los tratamientos causa efectos no deseados y pueden llegar a mermar la calidad de vida de los pacientes, tal es el caso de las benzodiazepinas, las cuales se recomiendan como tratamiento de segunda línea por las características de tolerancia y abuso; lo recomendado como tratamiento de primera línea son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.^{33,46}

Actualmente se desconoce si existe un gen o un grupo de genes o factores epigenéticos asociados a la etiología de los TA. La mayoría de los estudios están enfocados a encontrar una nueva generación de ansiolíticos que permita disminuir o eliminar la sintomatología de los TA de forma específica. Nosotros consideramos que es necesario llevar a cabo estudios clínicos, donde el hallazgo de marcadores genéticos (ARN, ADN, etc.) y biomarcadores (proteínas en plasma, niveles hormonales, etc.) sean correlacionados con distintos síntomas de los TA; con la finalidad de construir perfiles de TA de forma objetiva que permita dar un diagnóstico y tratamiento adecuado para cada paciente.

10. Conclusión

En la actualidad son 11 los tipos de trastornos de ansiedad descritos en el DSM-V, México presenta una prevalencia que oscila entre el 8.4 y 29.8%, los tratamientos utilizados para este tipo de trastornos son no farmacológicos como la psicoeducación, herbolaria o acupuntura y los farmacológicos como las benzodiazepinas, sin embargo, estos tratamientos son utilizados sin una evaluación diagnóstica correcta.

Existe una clara necesidad de que el sector salud de cada país capacite a los psicólogos, médicos generales y especialistas, en el uso adecuado de las herramientas de detección de los TA, que deben estar basadas en criterios de diagnóstico de la última versión del DSM o del CIE. Se recomienda la capacitación principalmente al personal médico de atención primaria que son los que tienen el primer contacto con

los pacientes y a partir de ahí se canalizan con un especialista. Paralelamente es indispensable la actualización de las encuestas en salud que permitan una estimación más certera de la prevalencia de los TA en México y a nivel mundial. Finalmente es importante realizar más investigaciones dirigidas al descubrimiento de nuevos tratamientos farmacológicos que no generen efectos secundarios.

11. Conflicto de intereses

Los autores declaramos la no existencia de conflictos de interés.

12. Agradecimientos

Beca doctoral CONACyT-428833MM-C. Fundación Beltrán-Morgado para el Avance y Difusión de la Neurociencia en Veracruz.

13. Referencias

1. John A, McGregor J, Fone D, Dunstan F, Cornish R, Lyons RA, et al. Case-finding for common mental disorders of anxiety and depression in primary care: an external validation of routinely collected data. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2016;16:35.
2. Essau CA, Lewinsohn PM, Lim JX, Ho MR, Rohde P. Incidence, recurrence and comorbidity of anxiety disorders in four major developmental stages. *J Affect Disord.* 2018;228:248-253.
3. Dias BG, Banerjee SB, Goodman JV, Ressler KJ. Towards new approaches to disorders of fear and anxiety. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23(3):346-352.
4. Crocq MA. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17(3):319-325.
5. Shah AA, Han JY. Anxiety. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2015;21(3 Behavioral

- Neurology and Neuropsychiatry):772-782.
6. Gelfuso EA, Rosa DS, Fachin AL, Mortari MR, Cunha AO, Belebony RO. Anxiety: a systematic review of neurobiology, traditional pharmaceuticals and novel alternatives from medicinal plants. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(1):150-165.
 7. Maina G, Mauri M, Rossi A. Anxiety and depression *Journal of Psychopathology* 2016;22:236-250.
 8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Association AP, editor. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
 9. Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet*. 2016;388(10063):3048-3059.
 10. Craske MG, Stein MB, Eley TC, Milad MR, Holmes A, Rapee RM, et al. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17024.
 11. Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Hettema JM. Genetics of anxiety disorders: Genetic epidemiological and molecular studies in humans. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(7):388-401.
 12. Guo X, Meng Z, Huang G, Fan J, Zhou W, Ling W, et al. Meta-analysis of the prevalence of anxiety disorders in mainland China from 2000 to 2015. *Sci Rep*. 2016;6:28033.
 13. Baldwin DS, Gordon R, Abelli M, Pini S. The separation of adult separation anxiety disorder. *CNS Spectr*. 2016;21(4):289-294.
 14. Tortella M. Los Trastornos de Ansiedad en el DSM-5. *Cuadernos de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace*. 2014(110).
 15. Milrod B, Markowitz JC, Gerber AJ, Cyranowski J, Altemus M, Shapiro T, et al. Childhood separation anxiety and the pathogenesis and treatment of adult anxiety. *Am J Psychiatry*. 2014;171(1):34-43.
 16. Hua A, Major N. Selective mutism. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(1):114-120.
 17. Brooks SJ, Stein DJ. A systematic review of the neural bases of psychotherapy for anxiety and related disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):261-279.
 18. Iverach L, Rapee RM. Social anxiety disorder and stuttering: current status and future directions. *J Fluency Disord*. 2014;40:69-82.
 19. Donner NC, Lowry CA. Sex differences in anxiety and emotional behavior. *Pflugers Arch*. 2013;465(5):601-626.
 20. Latas M, Trajkovic G, Bonevski D, Naumovska A, Vucinic Latas D, Bukumiric Z, et al. Psychiatrists' treatment preferences for generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2018;33(1).
 21. Patriquin MA, Mathew SJ. *The Neurobiological Mechanisms of Generalized Anxiety Disorder and Chronic Stress*. Chronic Stress (Thousand Oaks). 2017;1.
 22. Rose M, Devine J. Assessment of patient-reported symptoms of anxiety. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16(2):197-211.
 23. Ramos K, Stanley M. *Anxiety Disorders in Late Life*. *Psychiatr Clin North Am*. 2017.

24. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva:World Health Organization: 2017.
25. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17(3):327-335.
26. Lockett H, Lai J, Tuason C, Jury A, Fergusson D. Primary healthcare utilisation among adults with mood and anxiety disorders: an analysis of the New Zealand Health Survey. *J Prim Health Care.* 2018;10(1):68-75.
27. Kassem AM, Ganguli M, Yaffe K, Hanlon JT, Lopez OL, Wilson JW, et al. Anxiety symptoms and risk of dementia and mild cognitive impairment in the oldest old women. *Aging Ment Health.* 2018;22(4):474-482.
28. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S, Sadikova E, Sampson N, Chatterji S, et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. *Depress Anxiety.* 2018;35(3):195-208.
29. Hopkins PD, Shook NJ. A review of sociocultural factors that may underlie differences in African American and European American anxiety. *J Anxiety Disord.* 2017;49:104-113.
30. Ojagbemi A, Owolabi M, Akinyemi R, Arulogun O, Akinyemi J, Akpa O, et al. Prevalence and predictors of anxiety in an African sample of recent stroke survivors. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(6):617-623.
31. Prina AM, Ferri CP, Guerra M, Brayne C, Prince M. Prevalence of anxiety and its correlates among older adults in Latin America, India and China: cross-cultural study. *Br J Psychiatry.* 2011;199(6):485-491.
32. Catuzzi JE, Beck KD. Anxiety vulnerability in women: a two-hit hypothesis. *Exp Neurol.* 2014;259:75-80.
33. Thibaut F. Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):87-88.
34. Fraire MG, Ollendick TH. Anxiety and oppositional defiant disorder: a transdiagnostic conceptualization. *Clin Psychol Rev.* 2013;33(2):229-240.
35. Uliaszek AA, Zinbarg RE, Mineka S, Craske MG, Griffith JW, Sutton JM, et al. A longitudinal examination of stress generation in depressive and anxiety disorders. *J Abnorm Psychol.* 2012;121(1):4-15.
36. Moylan S, Jacka FN, Pasco JA, Berk M. Cigarette smoking, nicotine dependence and anxiety disorders: a systematic review of population-based, epidemiological studies. *BMC Med.* 2012;10:123.
37. Clifford KM, Duncan NA, Heinrich K, Shaw J. Update on managing generalized anxiety disorder in older adults. *J Gerontol Nurs.* 2015;41(4):10-20.
38. Bystritsky A, Khalsa SS, Cameron ME, Schiffman J. Current diagnosis and treatment of anxiety disorders. *P T.* 2013;38(1):30-57.
39. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265(5):363-373.
40. Mulhall S, Andel R, Anstey KJ. Variation in symptoms of depression and anxiety in midlife women by menopausal status. *Maturitas.* 2018;108:7-12.
41. Singewald N, Schmuckermair C, Whittle N, Holmes A, Ressler KJ. Pharmacology

- of cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety and trauma-related disorders. *Pharmacol Ther.* 2015;149:150-190.
42. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):93-107.
 43. Guzmán S, Reyes R, Bonilla H. Medicinal plants for the treatment of “nervios”, anxiety, and depression in Mexican Traditional Medicine. *Rev Bras Farmacogn.* 2014; 24: 591-608.
 44. Amorim D, Amado J, Brito I, Fiuza SM, Amorim N, Costeira C, et al. Acupuncture and electroacupuncture for anxiety disorders: A systematic review of the clinical research. *Complement Ther Clin Pract.* 2018;31:31-37. Epub 2018/05/01.
 45. Kar SK, Sarkar S. Neuro-stimulation Techniques for the Management of Anxiety Disorders: An Update. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016;14(4):330-337.
 46. Murrrough JW, Yaqubi S, Sayed S, Charney DS. Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015;20(3):393-406.
 47. Schneier FR, Moskow DM, Choo TH, Galfalvy H, Campeas R, Sanchez-Lacay A. A randomized controlled pilot trial of vilazodone for adult separation anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 2017;34(12):1085-1095.
 48. Quagliato LA, Freire RC, Nardi AE. Risks and benefits of medications for panic disorder: a comparison of SSRIs and benzodiazepines. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(3):315-324.
 49. Santa Cruz MR, Hidalgo PC, Lee MS, Thomas CW, Holroyd S. Bupirone for the treatment of dementia with behavioral disturbance. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(5):859-862.
 50. Maeng LY, Milad MR. Sex differences in anxiety disorders: Interactions between fear, stress, and gonadal hormones. *Horm Behav.* 2015;76:106-117.
 51. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. 2010; Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>.