

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO MIXTO DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN: RESULTADOS DE UNA INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL¹

Enrique Echeburúa¹
Karmele Salaberría¹
Paz de Corral¹
Raúl Cenea²
Tomás Berasategui²

(1) Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos
Facultad de Psicología. UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO.

(2) Centro de Salud Mental Gasteiz-Centro

RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue poner a prueba la eficacia diferencial de la terapia cognitivo-conductual en relación con el tratamiento farmacológico estándar utilizado en los Centros de Salud Mental y con un tratamiento combinado (farmacológico + cognitivo-conductual) en pacientes diagnosticados según los criterios del apéndice del DSM-IV de trastorno mixto de ansiedad y depresión. Se asignó a 57 pacientes a una de estas tres condiciones: 1) tratamiento cognitivo-conductual; 2) tratamiento combinado (farmacológico más cognitivo-conductual); y 3) grupo de control con tratamiento estándar de tipo farmacológico. Se utilizó un diseño experimental multigrupo con medidas repetidas en la evaluación (pretratamiento, postratamiento y seguimientos de 3 y 6 meses). Un 70% de los pacientes tratados en los grupos experimentales experimentaron una mejoría significativa en el seguimiento de los

¹ Este estudio se ha llevado a cabo por medio de un convenio de colaboración firmado entre el Servicio Vasco de Salud (Osakidetza) y la Universidad del País Vasco. Los autores agradecen a los Drs. Zuazo y Santander su disponibilidad para llevar a cabo esta investigación.

6 meses, sin diferencias entre las dos modalidades terapéuticas. Los sujetos del grupo de control apenas experimentaron mejorías significativas. Los resultados de este estudio apoyan la utilidad y el beneficio que proporcionan las técnicas cognitivo-conductuales por sí solas o, en algunos casos (según el perfil de los pacientes), en combinación con un tratamiento farmacológico. Por último, se comentan algunos temas que pueden contribuir a las futuras investigaciones en este campo.

SUMMARY

The aim of this work was to test the contribution of cognitive-behavioral therapy to drug treatment in the therapy of mixed anxiety-depression disorder. Fifty-seven patients, selected according to DSM-IV criteria, were assigned at random to: 1) cognitive-behavioral therapy; 2) combined therapy (drug and cognitive-behavioral therapy; or 3) a standard drug therapy control group. A multigroup experimental design with repeated measures of assessment (pretreatment, posttreatment, and 3-, and 6-month follow-ups) was used. Most patients that were treated (70%) in experimental groups showed significant improvement at the 6-month follow-up, but there were no differences between the two therapeutic modes. No improvement was shown by the control-group participants at the 6-month follow-up. The results of the present trial do not support the beneficial effects of drug therapy by itself for this disorder. Finally, several topics that may contribute to future research in this field are discussed.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de ansiedad y la depresión, en las mujeres, y los trastornos adictivos, en los hombres, constituyen los problemas psicopatológicos con una mayor tasa de prevalencia en la población general y en los Centros de Salud Mental (Echeburúa y Salaberría, 1999; Lobo, García-Campayo, Campos, Marcos y Pérez-Echeverría, 1996).

No cabe duda de que hay una delimitación nosológica clara, así como un enfoque terapéutico diferencial, entre los trastornos graves de ansiedad y los trastornos graves del estado de ánimo (Derogatis y Wise, 1996). Sin embargo, no siempre es posible adscribir nítidamente los síntomas de ansiedad o depresión a alguno de estos dos grupos de cuadros clínicos. De hecho, hay un grupo indeterminado -pero numeroso- de pacientes con una mezcla fluctuante de síntomas depresivos, ansiosos y aun obsesivos, generalmente crónicos y no muy graves, que se presentan frecuentemente de una forma somatizada y que contribuyen a empobrecer de forma significativa la calidad de vida de los sujetos afectados (Tyrer, 1992).

La propuesta psicopatológica de un trastorno mixto de ansiedad y depresión -diferente del resto de los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo- ha sido ya incorporada (F41.2) a la CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1992) y se halla en el apéndice del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) como objeto de estudio en la actualidad (tabla 1). Las características principales de este cuadro clínico son las siguientes (Echeburúa y Salaberría, 1999; Tyrer, 1992) (figura 1): a) presentación simultánea y crónica de diversos síntomas no graves de ansiedad y de depresión -frecuentemente somatizados- en ausencia de otro trastorno mental grave; b) cambios temporales en el predominio de los síntomas de depresión y de ansiedad; c) establecimiento gradual del cuadro clínico e inexistencia de acontecimientos traumáticos; y d) rasgos de personalidad evitadora, dependiente u obsesiva. No son tampoco infrecuentes la presencia de inflexibilidad, preocupación por los detalles, expresión emocional restringida y déficit de autoestima, así como la existencia de cogniciones ansiosas y depresivas (Clark, Beck y Stewart, 1990; Lydiard, 1991; Preskon y Fast, 1993).

En resumen, todos estos síntomas pertenecen a ámbitos psicopatológicos diversos (ansiedad, depresión, hipocondría), generan sufrimiento y una mayor vulnerabilidad al malestar físico y psicológico, así como una adaptación deficiente a la vida cotidiana, y están asociados frecuentemente a rasgos alterados de la personalidad.

Desde una perspectiva asistencial, estos pacientes, al no remitir espontáneamente los síntomas, acuden frecuentemente a los Cen-

Tabla 1.- Cuadro comparativo de los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo en el DSM-IV (APA, 1994)

Síntomas	T. Ansiedad Generalizada (6 meses) Ansiedad o nervios de toda la vida. Crónico.	Trastorno Mixto Ansioso-Depresivo (1 mes) Ansiedad y estado de ánimo distórico persistente o recurrente	Distimia (2 años) Est. Da ánimo crónicamente después la mayor parte del día o de los días	T. Depresivo de la Personalidad patrón permanente de comportamientos y funciones cognitivas depresivas
Ansiedad y preocupación excesivas	X	X		X
Inquietud e impaciencia	X	X		
Fatigabilidad fácil	X	X	X	
Dificultad para concentrarse, para tomar decisiones o para tener la mente en blanco	X	X	X	
Irritabilidad	X	X		
Tensión muscular (agitación, inquietud, cefalea de tensión, temblor, incapacidad para relajarse)	X		X	
Alteraciones del sueño (sueño no reparador, insomnio, hiper-somnolencia)	X	X	X	
Hiperactividad vegetativa (mareos, sudoración, taquicardia, molestias hepáticas, vómitos, sequedad de boca)	X			
Pérdida o aumento del apetito			X	
Baja autoestima (sentirse poco interesante o inútil)		X	X	X
Sentimientos de desesperanza		X	X	X
Pesimismo crónico (tristeza, desánimo)		X	X	X
Incapacidad para disfrutar de los placeres de la vida		X	X	X
Ideas negativas, autocrítica y aislamiento			X	X
Introversión, escrupulosidad			X	X
Lora fácilmente		X		
Se critica, acusa o descalifica			X	X
Tiende a sentirse culpable o arrepenido				X
Juzgan duramente a los demás, igual que a ellos mismos, destacando defectos por encima de virtudes				X
INICIO	20 años		>21 años; < 21 años	Inicio en la vida adulta
CURSO (deterioro clínico, social, laboral)	Crónico (si)	Crónico (si)	Crónico (si)	Crónico

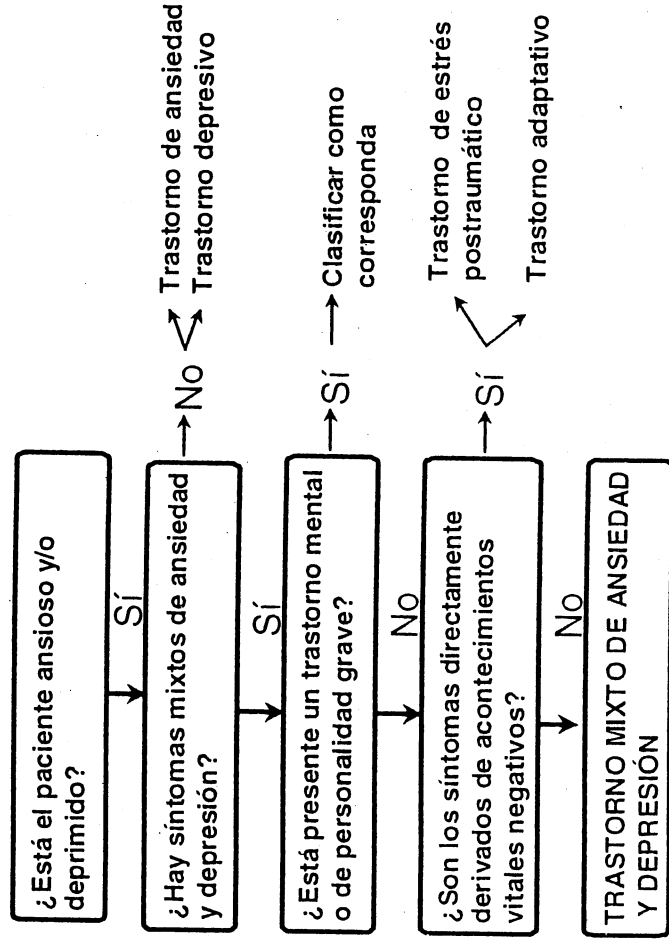


Figura 1.- Árbol de decisión del trastorno mixto de ansiedad y depresión

tros de Atención Primaria y, en menor medida, a los Centros de Salud Mental y tienden a convertirse en usuarios habituales de los mismos. De hecho, la tasa de prevalencia de este trastorno entre los pacientes de los Centros de Atención Primaria está sobrerrepresentada y oscila entre el 1% y el 10% (Wittchen y Essau, 1993; Angst, Merikangas y Preisig, 1997).

El trastorno mixto de ansiedad y de depresión resulta difícil de tratar con los tratamientos psicofarmacológicos y psicológicos habituales. De hecho, lo que ocurre más frecuentemente es la cronificación del problema y la dependencia excesiva de estas personas de los recursos asistenciales (Centros de Atención Primaria y Centros de Salud Mental) (Echeburúa y Salaberría, 1999).

Los escasos trabajos sobre el trastorno mixto de ansiedad y depresión se han centrado en la utilización conjunta de fármacos antidepresivos y ansiolíticos (Stahl, 1993, 1997) o exclusiva de antidepresivos (Carrasco, Díaz y Saiz, 2000), así como en las terapias psicológicas inespecíficas de larga duración, con frecuentes evaluaciones para detectar la posibilidad de un trastorno ansioso o depresivo más grave (Baughman, 1994).

Tabla 2.- Limitaciones concretas de los fármacos ansiolíticos y antidepresivos

PSICOFÁRMACOS	LIMITACIONES
Antidepresivos	<ul style="list-style-type: none"> • Latencia terapéutica • Efectos secundarios • Intoxicación grave
Ansiolíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación excesiva • Dependencia • Tolerancia (como hipnótico)

Sin embargo, los tratamientos psicofarmacológicos presentan una serie de limitaciones (tabla 2) (Echeburúa, Corral y Salaberría, 1998): la negativa de algunos pacientes a los tratamientos con fármacos;

los abandonos frecuentes de la terapia por los efectos secundarios; las recaídas tras el abandono de la medicación; la dependencia física y psicológica suscitada por el consumo regular de benzodiazepinas, etc. Por otra parte, la medicación, en el mejor de los casos, reduce los síntomas, pero no modifica los estilos de vida insatisfactorios (Burín, Moncaraz y Velázquez, 1990; Roldán y Fernández-Santiago, 1993).

Los enfoques psicológicos más adecuados en este cuadro clínico son la combinación de estrategias terapéuticas utilizadas en los trastornos de ansiedad y en la distimia (Echeburúa, 1995; Moras, Telfer y Barlow, 1993; Robinson, 1995), que parecen potenciarse cuando el tratamiento es grupal (*cf.* Butler y Arrarás, 1991; Rehm, 1988; Sank y Schaffer, 1993). En concreto, las técnicas psicofisiológicas para el control de la ansiedad (relajación y respiraciones), la reestructuración cognitiva de los pensamientos negativos, la mejora de la autoestima, la implicación en actividades gratificantes y el entrenamiento en habilidades de afrontamiento y de solución de problemas parecen los componentes terapéuticos más prometedores (Cáceres, Arrarás, Jusúe y Zubizarreta, 1996; Roldán y Fernández-Santiago, 1993). Los manuales de autoayuda, especialmente en los pacientes con un cierto nivel cultural, parecen desempeñar asimismo un papel muy importante, pero no están suficientemente evaluados. Los programas de intervención deben ser breves y protocolizados, especialmente cuando se aplican en el marco de la atención primaria (*cf.* Robinson, 1995).

En cualquier caso, los objetivos del tratamiento de un trastorno crónico son más limitados que en el caso de un cuadro clínico agudo. En concreto, las metas de la intervención pueden ser la disminución de la gravedad de los síntomas en los períodos de mayor estrés, un mayor control sobre las dificultades de la vida cotidiana mediante el aprendizaje de habilidades adecuadas de afrontamiento, la reducción del consumo de fármacos y la prevención de recaídas. Estos objetivos, lejos del concepto de *salud total*, no son muy distintos de los empleados en los problemas médicos crónicos, como la diabetes, la hipertensión, el asma o los trastornos cardiovasculares.

El objetivo principal de esta investigación es poner a prueba la efectividad clínica de un programa cognitivo-conductual diseñado específicamente para el trastorno mixto de ansiedad y de depresión y aplicado en el marco natural de un Centro de Salud Mental.

MÉTODO

Sujetos

La muestra de sujetos está constituida por pacientes que acudieron en busca de tratamiento a un Centro de Salud Mental (Vitoria, País Vasco) durante el período comprendido entre 1997 y 1999. Los sujetos sobre los que se ha hecho la selección procedían de dos fuentes: a) pacientes nuevos remitidos al Centro por los médicos de atención primaria con un diagnóstico inespecífico de sintomatología ansioso-depresiva; o b) pacientes con una historia crónica de síntomas ansioso-depresivos del propio Centro que no habían respondido adecuadamente a los tratamientos farmacológicos ofrecidos.

Tabla 3.- Características demográficas de la muestra

Variables	Cog.+Cond. (n=24) 42,1%	Combinado (n=22) 38,6%	Control (n=11) 19,3%	Total (n=57)
Edad	40 años	43 años	40 años	41,18 años
Nº de hijos	1,17	1,36	1,82	1,37
Sexo				
Hombres	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	4 (7%)
Mujeres	23 (43,4%)	20 (37,7%)	10 (18,9%)	53 (93%)
Estado civil				
Soltero	0	3 (75%)	1 (25%)	4 (7,3%)
Casado	17 (42,5%)	16 (40%)	7 (17,5%)	40 (72,7%)
Divorciado	6 (60%)	2 (20%)	2 (20%)	10 (18,25)
Viudo	0	0	1 (100%)	1 (1,8%)
Nivel estudios				
Primarios	7 (28%)	14 (56%)	4 (16%)	25 (43%)
Secundarios	13 (56,5%)	6 (26,1%)	4 (17,4%)	23 (40,4%)
Universitarios	4 (44,4%)	2 (22,2%)	3 (33,3%)	9 (15,8%)
Nivel Socio-Económico				
Medio-bajo	3 (27,3%)	4 (36,4%)	4 (36,4%)	11 (19,3%)
Medio	13 (39,4%)	16 (48,5%)	4 (12,1%)	33 (57,9%)
Medio-alto	8 (61,5%)	2 (15,4%)	3 (23,1%)	13 (22,8%)
Situación laboral				
Parado	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (7%)
Activo	7 (38,9%)	5 (27,8%)	6 (33,3%)	18 (31,6%)
Baja	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0	7 (12,3%)
Prejubilado	0	1 (100%)	0	1 (1,8%)
Amas de casa	12 (44,4%)	11 (40,7%)	4 (14,8%)	27 (47,4%)

Los criterios de admisión al estudio fueron los siguientes: a) cumplir con los criterios del apéndice del *DSM-IV* (APA, 1994) para el trastorno mixto de ansiedad y depresión; b) tener una edad entre los 18 y 65 años; c) no haber sufrido un suceso vital intenso en los últimos 6 meses (para descartar la existencia de un trastorno meramente adaptativo o de un trastorno de estrés postraumático); d) no estar aquejado de ningún otro trastorno psicopatológico ni de ninguna enfermedad somática grave; e) estar dispuesto al tratamiento en grupo, al cumplimiento del régimen de sesiones terapéuticas establecido y, en su caso (grupo de tratamiento exclusivamente psicológico), al abandono de la medicación.

Con arreglo a estos criterios, la muestra quedó constituida por 57 sujetos, cuyas características principales son las siguientes (tabla 3): un predominio absoluto de mujeres (el 93%); un nivel cultural y social medio; y una situación laboral con una representación muy alta de amas de casa (un 47%).

Diseño experimental

En este estudio se ha utilizado un diseño experimental multigrupo de medidas repetidas. Ha habido dos grupos experimentales y un grupo de control, con medidas independientes en el factor *tratamiento* y con medidas múltiples y repetidas en el factor *evaluación*, distribuidas en el pretratamiento, en el postratamiento y en los seguimientos de los 3 y 6 meses.

La asignación de los pacientes se ha realizado de forma aleatoria, aunque aquellos pacientes resistentes a dejar la medicación han sido asignados al grupo combinado o al grupo de control. Así, las modalidades resultantes han sido las siguientes: a) grupo cognitivo-conductual ($N=24$); b) grupo combinado (cognitivo-conductual más farmacológico estándar) ($N=22$); y c) grupo de control con un tratamiento farmacológico estándar ($N=11$).

Este diseño se ha adaptado a las características específicas de una investigación realizada en un Centro Público de Salud Mental. En concreto, se ha decidido utilizar como grupo de control, en lugar de a unos sujetos en lista de espera, a un grupo de pacientes con un tratamiento farmacológico estándar (no sujeto a una dosificación

prefijada idéntica para todos) porque es la terapia habitual ofertada y, sin embargo, no se ha mostrado efectiva en la práctica clínica habitual. Asimismo se ha decidido incorporar a los pacientes resistentes a dejar la medicación al grupo combinado o al grupo de control, en detrimento de la asignación estrictamente aleatoria, porque refleja la realidad de funcionamiento de los Centros Públicos de Salud Mental y, aun con sus limitaciones, dota de una validez externa a la investigación.

Medidas de evaluación

En este estudio se han utilizado conjuntamente autoinformes y escalas heteroaplicadas para evaluar la ansiedad y la depresión. Las escalas heteroaplicadas (el *HARS* y el *HDRS*) prestan una atención más específica a los síntomas somáticos y permiten la evaluación directa por parte del terapeuta. A su vez, los autoinformes (el *STAI* y el *BDI*) permiten evaluar los síntomas más subjetivos.

Entrevistas y escalas heteroaplicadas

Se llevó a cabo una entrevista individual no estructurada para realizar el diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión según los criterios operativos del apéndice del *DSM-IV* (APA, 1994). En esta entrevista los pacientes describían los síntomas experimentados, la historia del problema y los tratamientos recibidos con anterioridad, así como el grado de incapacitación generado por el problema en su vida cotidiana.

Además se utilizaron dos escalas heteroaplicadas, a modo de entrevistas semiestructuradas: la *Escala de Evaluación de la Ansiedad de Hamilton (HARS)* (Hamilton, 1959) y la *Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton (HDRS)* (Hamilton, 1960). En la aplicación de la entrevista anterior y de estas dos escalas se ha contado con un evaluador independiente para garantizar la fiabilidad interobservadores.

El *HARS* consta de 14 ítems, que se valoran de 0 a 4 según una estimación combinada de la frecuencia e intensidad de los síntomas.

Tiene un rango de 0 a 56 y permite valorar la intensidad de la ansiedad del paciente, así como su evolución bajo la influencia del tratamiento. Consta de dos factores específicos: la ansiedad psíquica y la ansiedad somática. El punto de corte habitualmente utilizado es a partir de 15.

El *HDRS* consta de 21 ítems y está diseñada para cuantificar la sintomatología depresiva de los pacientes. Los 10 primeros ítems se valoran en una escala que oscila de 0 a 4 puntos; los 11 restantes, de 0 a 2 puntos. El rango total de la prueba oscila de 0 a 62 puntos. El punto de corte establecido es de 18 puntos. Este instrumento posee una buena fiabilidad entre observadores ($r=0,90$), tiene un buen nivel de validez concurrente con el *BDI* ($r=0,60$) y es muy sensible a los cambios terapéuticos.

Cuestionarios

El *Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI)* (Spielberger, Gorsuch y Lushene, 1970) consta de 20 ítems relacionados con la ansiedad-rasgo y de otros 20 relacionados con la ansiedad-estado. El rango de las puntuaciones es de 0 a 60 en cada subescala. El coeficiente de fiabilidad test-retest es alto ($r=0,81$) en la escala de ansiedad-rasgo. El coeficiente alfa de consistencia interna oscila entre 0,83 y 0,92. En este estudio sólo se ha tomado en consideración la subescala de ansiedad-estado, es decir, aquella que sirve como variable dependiente del cambio terapéutico.

El *Inventario de Depresión de Beck (BDI)* (Beck, Ward, Mendelsohn, Mock y Erbaugh, 1961) consta de 21 ítems y mide la intensidad de los síntomas depresivos, así como la evolución de los mismos en el transcurso del tratamiento. El rango de las puntuaciones es de 0 a 63. El punto de corte más utilizado para discriminar entre la población sana de la población aquejada de sintomatología depresiva es 18 (Steer y Beck, 1988). El coeficiente de fiabilidad por el método de las dos mitades es de 0,93. La validez convergente con la evaluación clínica de la depresión oscila entre 0,62 y 0,66.

La *Escala de Autoestima* (Rosenberg, 1965) es un instrumento útil para valorar la autoestima general. Consta de 10 ítems, 5 formulados en forma positiva y 5 en forma negativa para el control de

la aquiescencia (tendencia a responder afirmativamente, con independencia del contenido de la pregunta). Los ítems se valoran en una escala de tipo Likert que oscila de 1 a 4, por lo que la puntuación total varía entre 10 y 40. Se obtiene una puntuación tanto mayor cuanto mayor es la autoestima (29 es el punto de corte establecido por Ward, 1977). A diferencia de los instrumentos anteriores, no es una prueba especialmente sensible al cambio terapéutico. La consistencia interna de la escala se sitúa entre 0,74 y 0,77 (McCarthy y Hoge, 1982). Asimismo la validez convergente y discriminante es satisfactoria: 0,67 con el *Kelly Repertory Test*; 0,83 con el *Health Self-Image Questionnaire*; y 0,56 con las evaluaciones de autoestima del entrevistador.

La *Escala de Inadaptación* (Echeburúa y Corral, 1997) refleja el grado en que el problema afecta a diferentes áreas de la vida cotidiana: trabajo-estudios, vida social, tiempo libre, relación de pareja y vida familiar. Este instrumento consta de 6 ítems, que oscilan entre 1 a 6 en una escala de tipo Likert. El rango de la escala total es de 6 a 36. Cuanto mayor es la puntuación, mayor es la inadaptación. El coeficiente alfa de Cronbach es de 0,94. Asimismo presenta una buena validez convergente con diferentes escalas de gravedad de síntomas (Echeburúa, Corral y Fernández-Montalvo, 2000).

Modalidades terapéuticas

Grupo de tratamiento cognitivo-conductual: los pacientes asignados a este grupo reciben, en primer lugar, una explicación psicoeducativa sobre las características de su trastorno. En segundo lugar, se incorporan algunas técnicas orientadas al tratamiento de los síntomas de ansiedad (entrenamiento en relajación y respiración, higiene del sueño, exposición a las conductas evitadas, autoinstrucciones y distracción cognitiva). En tercer lugar, se hace frente a los síntomas depresivos mediante la implicación en actividades positivas y la reestructuración cognitiva de los pensamientos negativos. Las técnicas utilizadas, anteriormente descritas, para la ansiedad y la depresión se intercalan en cada una de las sesiones. Por último, a efectos de consolidar los cambios terapéuticos y de

prevenir las recaídas, se realiza un entrenamiento en solución de problemas y en mejora de la autoestima. El formato de este tratamiento grupal figura descrito en la *tabla 4*.

Tabla 4.- Características del tratamiento psicológico

TIPO DE TRATAMIENTO	COGNITIVO-CONDUCTUAL
Modalidad	Grupal
Terapeutas	2 psicólogos clínicos
Nº de sesiones	12
Periodicidad	Semanal
Duración de cada sesión	2 horas
Nº de sujetos por grupo	4-6 personas

Grupo de tratamiento combinado: los pacientes asignados a este grupo reciben individualmente el tratamiento farmacológico estándar (ansiolíticos y/o antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina en combinaciones y dosis variables de unos casos a otros) que les asigna el psiquiatra del Centro de Salud Mental, así como la terapia cognitivo-conductual en grupo descrita anteriormente.

Grupo de control: los pacientes asignados a este grupo reciben individualmente el tratamiento psicofarmacológico estándar en las mismas condiciones que en el grupo anterior, pero sin la terapia psicológica.

Procedimiento

La investigación ha constado de 4 fases: detección, evaluación, tratamiento y seguimiento. En la primera fase se han detectado los pacientes que podrían diagnosticarse de trastorno mixto de ansiedad

y depresión. Esta detección se ha llevado a cabo por medio de los médicos de los Centros de Atención Primaria y en los Centros Públicos de Salud Mental.

Evaluación

Una vez detectados los pacientes, se ha procedido a su selección y evaluación según los procedimientos descritos, así como a la asignación a los distintos grupos experimentales y de control. A todos los pacientes se les explicó detenidamente el contenido de la terapia y se les solicitó una hoja de consentimiento informado.

Las siguientes evaluaciones tuvieron lugar, una vez finalizada la terapia, después del tratamiento y en los seguimientos de los 3 y 6 meses. Por lo que respecta al grupo de control, las evaluaciones se llevaron a cabo antes del tratamiento y en el seguimiento de los 6 meses.

Tratamiento

Una vez evaluados los sujetos e informados sobre la terapia, pasaron a recibir el tratamiento, cuyas características figuran expuestas en la *tabla 2*. Los terapeutas de los tratamientos psicológicos eran dos psicólogos clínicos con formación y experiencia en la aplicación de la terapia de conducta. Los responsables de los tratamientos farmacológicos eran dos psiquiatras con amplia experiencia clínica.

Los controles de seguimiento se realizaron en el marco de una entrevista individual, en donde se aplicaron los instrumentos de evaluación y se realizó un balance de la situación actual.

RESULTADOS

Características psicopatológicas de la muestra antes del tratamiento

Los sujetos de la muestra total (N=57) presentan unos antecedentes clínicos y han recibido diversos tipos de tratamientos casi

Tabla 5.- Antecedentes clínicos de los grupos experimentales y de control

	Total (n=46)	Cognitivo-conductual (n=24)	Combinado (n=22)	Control (n=11)	Chi-cuadrado
Antecedentes	13 (22,8%) 44 (77,2%)	7 (29,2%) 17 (70,8%)	2 (9,1%) 17 (90,9%)	4 (36,4%) 7 (63,6%)	4,05 (n.s.)
Tipo de antecedentes					
No	12 (21,1%)	7 (29,2%)	2 (9,1%)	3 (27,3%)	
Síntomas de ansiedad	22 (38,6%)	13 (54,1%)	6 (27,3%)	3 (27,3%)	
Síntomas de depresión	17 (29,8%)	3 (12,5%)	9 (40,9%)	5 (45,5%)	18,17 (n.s.)
Otros	6 (10,5%)	1 (4,2%)	5 (22,7%)	0 (0%)	
Tratamientos Anteriores					
No	13 (22,8%)	7 (29,2%)	2 (9,1%)	4 (36,4%)	
Farmacológico	27 (47,4%)	10 (41,7%)	13 (59,1%)	4 (36,4%)	9,93 (n.s.)
Psicológico	5 (8,8%)	4 (16,7%)	0 (0%)	1 (9,1%)	
Ambos	12 (21,1%)	3 (12,5%)	7 (31,8%)	2 (18,2%)	
Tratamiento con somníferos					
Sí	24 (42,1%)	14 (58,3%)	5 (22,7%)	5 (45,5%)	6,03*
No	33 (57,9%)	10 (41,7%)	17 (77,3%)	6 (54,5%)	

* p<0,05

Tabla 6.- Características psicopatológicas de la muestra

	TOTAL		COG.-COND. (A)		COMBINADO (B)		CONTROL (C)		F
	X	(D.T.)	X	(D.T.)	X	(D.T.)	X	(D.T.)	
Ansiedad									
STAIR (0-60)	38,10	(7,00)	36,66	(7,99)	38,85	(7,35)	39,81	(2,35)	0,95 (n.s.)
STAI-E (0-60)	35,96	(9,49)	36,45	(8,96)	35,72	(11,54)	35,36	(6,24)	0,05 (n.s.)
HARS (0-56)	17,26	(4,47)	17,87	(4,41)	17,81	(4,22)	14,81	(4,64)	2,11 (n.s.)
Depresión									
BDI (0-63)	22,40	(7,86)	18,87	(7,96)	25,00	(6,91)	24,90	(6,99)	4,72* A<B,C
HDRS (0-62)	15,75	(3,74)	14,91	(3,46)	16,31	(4,40)	16,45	(2,73)	1,04 (n.s.)
Autoestima (10-40)	25,05	(5,11)	27,5	(6,38)	23,5	(3,32)	22,8	(2,08)	5,60** A>B,C
Inadaptación (6-36)	17,36	(5,91)	15,25	(4,91)	18,77	(6,56)	19,18	(5,56)	2,85 (n.s.)

* p<0,05; **p<0,01

en un 80% de los casos, lo que hace pensar que se trata fundamentalmente de pacientes con problemas de tipo crónico (tabla 5).

Respecto al tipo de antecedentes, la ansiedad y los episodios depresivos leves son los más relevantes. De todos modos, hay dos perfiles algo distintos, pero sin llegar a haber diferencias significativas, en los tres grupos: en el grupo cognitivo-conductual el antecedente más frecuente es la ansiedad (54%); en el grupo combinado y en el grupo de control, los episodios depresivos leves (41 y 45%, respectivamente).

En cuanto a los tratamientos recibidos, casi un 50% de la muestra total cuenta en su historia con algún tipo de tratamiento farmacológico (ansiolíticos y /o antidepresivos), más en el grupo combinado (un 59%) que en el cognitivo-conductual (un 41%). Los antecedentes de terapias psicológicas son reducidos en el grupo cognitivo-conductual (un 16%) e inexistentes en el grupo combinado. Estas diferencias entre los grupos no son estadísticamente significativas.

Los grupos son homogéneos antes del tratamiento en todas las variables demográficas y psicopatológicas analizadas, excepto en el BDI y en la Escala de Autoestima, en donde los sujetos del grupo cognitivo-conductual presentan un menor nivel de depresión y un mayor nivel de autoestima (tabla 6).

En resumen, se trata de una muestra de pacientes con una sintomatología clínica cronicada en el ámbito de la ansiedad, de la depresión y de la inadaptación a la vida cotidiana. Los sujetos del grupo combinado tienden a diferir en cuanto al tipo de antecedentes clínicos respecto al grupo cognitivo-conductual y a haber recibido un mayor número de tratamientos farmacológicos, lo cual explica, al menos en algunos casos, la resistencia a abandonarlos por completo y a incorporarse a un tratamiento exclusivamente psicológico.

Tasas de mejoría y de fracaso

En este estudio la mejoría se ha definido como una reducción clínicamente significativa de los criterios diagnósticos del apéndice del DSM-IV respecto al trastorno mixto de ansiedad y depresión y como una disminución a los 6 meses de, al menos, un 30% en las puntuaciones obtenidas en el STAI y en el BDI antes del tratamiento.

De acuerdo con este criterio categorial, los resultados obtenidos en los dos grupos experimentales son satisfactorios –una tasa de mejoría del 70% de los casos- y claramente superiores al grupo de control, que obtiene una mejoría del 9% (chi-cuadrado=13,63; $p < 0,001$). Sin embargo, no existen diferencias significativas entre las dos modalidades de tratamiento de los grupos experimentales.

Resultados en las medidas de ansiedad, depresión, autoestima e inadaptación

Análisis intergrupar

Las medias y las desviaciones típicas de las variables de ansiedad (*STAI*, *HARS*), depresión (*HDRS*) e inadaptación estudiadas en los diferentes momentos de evaluación figuran en la *tabla 7*, así como los valores de *F* y *t*, según los casos, de medidas independientes.

En cuanto a las variables de ansiedad (*STAI*, *HARS*), en el *ANOVA* sólo hay diferencias significativas en la evaluación de los 6 meses. La prueba *post-hoc* *LSD* revela, por un lado, la superioridad de los grupos cognitivo-conductual y combinado con respecto al grupo de control y, por otro, la inexistencia de diferencias entre los grupos experimentales.

Respecto a las medidas de depresión (*HDRS*) e inadaptación, en el *ANOVA* aparecen diferencias significativas en la evaluación de los 6 meses. Los grupos terapéuticos son superiores al grupo de control, y entre los dos grupos experimentales existen diferencias a favor del grupo cognitivo-conductual.

En el caso de las otras dos variables estudiadas (*BDI* y *Escala de Autoestima*), al haber aparecido en la evaluación anterior al tratamiento diferencias entre los grupos, se ha realizado un análisis de covarianza con el objetivo de conocer si las diferencias en la evaluación de los 6 meses se deben al tratamiento o a las diferencias previas existentes (*tabla 8*). En el *BDI* los grupos experimentales experimentan una mejoría significativa respecto a la situación anterior, pero no así el grupo de control. La mejoría habida es atribuible al tratamiento. Sin embargo, los cambios experimentados en la autoestima son reducidos y no pueden atribuirse a la terapia.

Tabla 7.- Medias (y D.T.) y valores de *F* en las variables de ansiedad, depresión, autoestima e inadaptación a los 6 meses

	Cog-Cond. (A) X (D.T.)	Combinado (B) X (D.T.)	Control (C) X (D.T.)	F	t
Ansiedad					
STAI (0-60)					
Pretrat.	36,45 (8,96)	35,72 (11,54)	35,36 (6,24)	0,25	
Postrat.	22,70 (7,68)	26,54 (11,42)			-1,34
6 meses	21,83 (1,51)	23,28 (1,69)	31,72 (2,60)	6,38** C> B,A	
HARS (0-56)					
Pretrat.	17,87 (4,41)	17,81 (4,22)	14,81 (4,64)	2,11	
Postrat.	7,87 (4,71)	9,81 (5,31)			-1,31
6 meses	6,66 (1,00)	9,00 (1,38)	14,36 (1,25)	7,72** C>B,A	
Depresión					
HDRS (0-62)					
Pretrat.	14,91 (3,46)	16,31(4,40)	16,45 (2,73)	1,04	
Postrat.	6,04 (3,91)	8,90 (4,85)			-2,21*
6 meses	5,33 (0,82)	8,09 (1,16)	13,72 (1,36)	12,23*** A>B,C	
Inadaptación (6-36)					
Pretrat.	15,25 (4,91)	18,77 (6,56)	19,18 (5,56)	2,85	
Postrat.	8,04 (6,80)	12,77 (6,74)			-2,36*
6 meses	5,87 (0,92)	10,38 (1,44)	16,36 (2,05)	12,37*** A>B,C	
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$					

Tabla 8.- Análisis de covarianza en el BDI y la Escala de Autoestima a los 6 meses

	Control X (D.T.)	Cog.-Cond. X (D.T.)	Combinado X (D.T.)	F	t
Depresión BDI Pretrat. Postrat. 6 meses	24,9 (6,99) 24,54 (0,87)	18,87 (7,96) 11,20 (5,31) 9,70 (0,95)	25 (6,91) 15,72 (8,37) 13,71 (1,55)	8,33***	Tratamiento -2,76** BDI-pre 3,24**
Autoesti ma Pretrat. Postrat. 6 meses	22,8 (2,08) 24,54 (0,87)	27,5 (6,38) 29,29 (4,49) 30,41 (0,88)	23,5 (3,32) 26,59 (4,58) 27,38 (0,69)	13,66***	Tratamiento 0,27 Autoestima- pre 5,22***

* p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Asimismo se ha calculado el tamaño del efecto para determinar la intensidad del cambio terapéutico (tabla 9). Los resultados se dirigen en la misma dirección que el análisis de varianza. Así, el tratamiento estándar del grupo de control no produce mejorías significativas por encima de un tamaño del efecto de 0,80, lo que se considera un cambio no relevante. Sin embargo, tanto el tratamiento cognitivo-conductual como el combinado producen efectos superiores a 0,80 en todas las variables.

Tabla 9.- Tamaño del efecto

Variables	Control	Cog.-Cond.	Combinado
STAI (0-60)	0,58	1,63	1,07
HARS (0-56)	0,09	2,54	2,08
BDI (0-63)	0,35	1,15	1,63
HDRS (0-62)	1	2,76	1,86
Autoestima (10-40)	0,83	0,45	1,16
Inadaptación (6-36)	0,50	1,91	1,27

Fórmula: $X_{pre} - X_{6meses} / DT_{pre}$

Análisis intragrupal

En la tabla 10 figuran los valores de F y t de medidas repetidas, referidos a los momentos fundamentales de la evaluación, en las medidas de ansiedad, depresión, autoestima e inadaptación.

Tabla 10.- Valores de F y t en el análisis de varianza de medidas repetidas en las variables de ansiedad, depresión, autoestima e inadaptación

	Cog.-Cond.	Combinado	Control
STAI	F=29,30*** t	F=7,57*** t	t
Pre-post	5,88 ***	3,08**	
Pre-6 meses	6,07 ***	3,70***	2,51 *
Post-6 meses	0,49	1,50	
HARS	F=47,42*** t	F= 34,18 *** T	t
Pre-post	6,64 ***	6,46***	
Pre-6 meses	7,58 ***	6,27***	0,24
Post-6 meses	1,97	2,46*	
BDI	F=20,61*** t	F=23,39*** T	t
Pre-post	4,12***	5,03***	
Pre-6 meses	5,66***	5,63***	1,98
Post-6 meses	1,48	1,67	
HDRS	F=76,74*** t	F=41,76*** T	t
Pre-post	8,98***	6,74***	
Pre-6 meses	9,87***	6,67***	2,64*
Post-6 meses	1,97	1,52	
Autoestima	F= 2,24 t	F=19,08*** T	t
Pre-post	-1,13	-4,65***	
Pre-6 meses	-2,37*	-6,11***	-3,19*
Post-6 meses	-1,89	-0,58	
Inadaptación	F=36,73*** t	F=19,58*** T	t
Pre-post	5,61***	5,17***	
Pre-6 meses	8,32***	5,49***	1,65
Post-6 meses	1,94	1,45	

* p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

La evolución es similar en todas las variables en los dos grupos experimentales: una mejoría significativa entre el pretratamiento y el postratamiento, así como un mantenimiento de la mejoría entre el postratamiento y el seguimiento de los 6 meses. Por lo que se refiere al grupo de control, la evolución es muy distinta: las diferencias entre el pretratamiento y la evaluación de los 6 meses son mínimas, excepto en el *STAI*, en el *HDRS* y en la *Escala de Autoestima*, pero incluso éstas son pequeñas.

CONCLUSIONES

El interés de este estudio deriva de la elección de un cuadro clínico escasamente estudiado hasta la fecha, del tamaño relativamente alto de la muestra ($N=57$), de la realización del estudio en un marco natural (un Centro Público de Salud Mental) y de la coherencia de los resultados obtenidos en las distintas variables medidas.

Se trata de la primera investigación clínica en que se pone a prueba un programa de tratamiento cognitivo-conductual elaborado *ad hoc* para el trastorno mixto de ansiedad y depresión y se compara con el tratamiento farmacológico estándar ofrecido habitualmente en los Centros Públicos de Salud Mental. De este modo, el poder de generalización de los resultados obtenidos, lo que constituye la validez externa, es alto.

Desde una perspectiva psicopatológica, los pacientes son fundamentalmente mujeres con problemas crónicos de ansiedad y depresión, revestidos de molestias físicas funcionales, y con muchos tratamientos previos, fundamentalmente de tipo psicofarmacológico. El trastorno presentado tiene una entidad propia: no es, en general, grave, pero interfiere negativamente en la calidad de vida del paciente y genera una gran cantidad de consultas médicas. Este perfil responde a una afectividad negativa inespecífica (Barlow y Campbell, 2000) y encaja con el descrito por otros estudios previos (Piccinelli, Rucci, Uestuen y Simon, 1999).

A nivel terapéutico, el porcentaje de sujetos mejorados en los dos grupos experimentales es del 70% en el seguimiento de los 6 meses. Estos resultados ponen de manifiesto la superioridad de ambas

modalidades con respecto al grupo de control, sin que haya, en general, diferencias entre ellas. Se trata, en todo caso, de una *mejoría significativa* en la calidad de vida, no de una *curación*, lo cual está en consonancia con el abordaje terapéutico de un problema crónico de larga evolución.

La terapia cognitivo-conductual es el tratamiento de elección en este trastorno. La adición de un tratamiento farmacológico no aporta un valor añadido, pero puede ser de interés, al menos en las primeras fases, en aquellos pacientes resistentes a abandonar la medicación o en los que el malestar de los síntomas (el insomnio o una tristeza intensa, por ejemplo) constituye una rémora para la implicación en un tratamiento exclusivamente psicológico. Por otra parte, el tratamiento farmacológico por sí solo, que, sin embargo, es sugerido en algunos estudios (cfr. Bakish, Habib y Hooper, 1998; Boerner y Moller, 1999; Houck, 1998; Rouillon, 1999), ofrece unos resultados muy pobres.

Además de a la *efectividad*, una conclusión importante de este estudio hace referencia a la *eficiencia*. Desde una perspectiva de costes y beneficios, la posibilidad de aplicar una intervención breve en un formato grupal supone un ahorro de costes importante, sobre todo en los Centros Públicos de Salud Mental -en ocasiones, desbordados por el número de pacientes en busca de ayuda-, en los que se puede tratar a un mayor número de pacientes de forma conjunta y con una inversión de tiempo menor, sin que por ello disminuya la calidad de la intervención.

En cuanto a la evolución terapéutica, hay una mejoría rápida entre el pre y el postratamiento y un mantenimiento de la misma entre el postratamiento y el seguimiento de los 6 meses. Este perfil se da en ambas modalidades terapéuticas por igual, pero no así en el grupo de control, en donde no existen mejorías entre la evaluación anterior al tratamiento y el seguimiento de los 6 meses.

En resumen, la principal aportación de este estudio es la demostración de la existencia de un tratamiento efectivo y eficiente para el trastorno mixto de ansiedad y depresión, lo que es especialmente importante cuando se trata de un cuadro clínico que responde mal a los tratamientos habituales (Emmanuel, Simmonds y Tyrer, 1998).

En estudios futuros se requiere contar con muestras más amplias, establecer el perfil más adecuado de los pacientes para cada una de las modalidades terapéuticas efectivas, diseñar estrategias motivacionales para la incorporación a los tratamientos psicológicos de los pacientes resistentes al abandono de la medicación y definir con más precisión los criterios de mejoría terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- Angst, J., Merikangas, K.R. y Preisig, M. (1997). Subthreshold syndromes of depression and anxiety in the community. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 6-10.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)*. Washington, DC, APA.
- Bakish, D., Habib, R. y Hooper, C.L. (1998). Mixed anxiety and depression. *CNS Drugs*, 9, 271-280.
- Barlow, D.H. y Campbell, L.A. (2000). Mixed anxiety-depression and its implications for models of mood and anxiety disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 41 (Suppl. 1), 55-60.
- Baughman, O.L. (1994). Rapid diagnosis and treatment of anxiety and depression in primary care: the somatizing patient. *Journal of Family practice*, 39, 373-378.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Boerner, R.J. y Moller, H.J. (1999). The importance of new antidepressants in the treatment of anxiety/depressive disorders. *Pharmacopsychiatry*, 32, 119-126.
- Burín, M., Moncaraz, E. y Velázquez, S. (1990). *El malestar de las mujeres: la tranquilidad recetada*. Buenos Aires. Paidós.
- Butler, G. y Arrarás, J.I. (1991). *Manejo de la ansiedad*. Pamplona. Gobierno de Navarra (Departamento de Salud).
- Cáceres, J., Arrarás, J.I., Jusúe, G. y Zubizarreta, B. (1996). Tratamiento comunitario de los trastornos de ansiedad: ¿cognitivo-conductual, farmacológico o mixto?. *Análisis y Modificación de Conducta*, 22, 753-780.
- Carrasco, J.L., Díaz Marsá, M. y Saiz, J. (2000). Sertraline in the treatment of mixed anxiety and depression disorder. *Journal of Affective Disorders*, 59, 67-69.

- Clark, D.A., Beck, A.T. y Stewart, B. (1990). Cognitive specificity and positive-negative affectivity: complementary or contradictory views on anxiety and depression?. *Journal of Abnormal Psychology*, 99, 148-155.
- Derogatis, L.R. y Wise, T.N. (1996). *Trastornos depresivos y de ansiedad en asistencia primaria*. Barcelona. Martínez Roca (original, 1989).
- Echeburúa, E. (1995). *Evaluación y tratamiento de la fobia social*. Barcelona. Martínez Roca (Serie Práctica).
- Echeburúa, E. y Corral, P. (1997). Escala de inadaptación (manuscrito no publicado).
- Echeburúa, E., Corral, P. y Fernández-Montalvo, J. (2000). Escala de Inadaptación: propiedades psicométricas en contextos clínicos. *Análisis y Modificación de Conducta*, 26, 325-340.
- Echeburúa, E., Corral, P. y Salaberría, K. (1998). Terapia de conducta y tratamientos psicofarmacológicos. En M.A. Vallejo (ed.). *Manual de terapia de conducta*. Madrid. Dykinson, vol 1º.
- Echeburúa, E. y Salaberría, K. (1999). Trastorno mixto de ansiedad y depresión: ¿un nuevo cuadro clínico?. *Revista de Psicología Contemporánea*, 6, 22-29.
- Emmanuel, J., Simmonds, S. y Tyrer, P. (1998). Systematic review of the outcome of anxiety and depressive disorders. *British Journal of Psychiatry*, 173 (Suppl 34), 35-41.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Houck, C. (1998). An open-label pilot study of fluvoxamine for mixed anxiety-depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 34, 225-227.
- Lobo, A., García-Campayo, J., Campos, R., Marcos, G. y Pérez-Echeverría, M.J. (1996). Somatization in primary care in Spain: I. Estimates of prevalence and clinical characteristics. *British Journal of Psychiatry*, 168, 344-348.
- Lydiard, R.B. (1991). Coexisting depression and anxiety: special diagnostic and treatment issues. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, 48-54.
- McCarthy, J.D. y Hoge, D.R. (1982). Analysis of age effects in longitudinal studies of adolescent self-esteem. *Developmental Psychology*, 18, 372-379.
- Moras, L., Telfer, L. y Barlow, D. (1993). Efficacy and specific effects data on new treatments: a case study with mixed anxiety-depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61, 412-420.
- Organización Mundial de la Salud (1992). *Clasificación Internacional de las Enfermedades*. Madrid. Méditor.

- Piccinelli, M., Rucci, P., Uestuen, B. y Simon, G. (1999). Typologies of anxiety, depression and somatization symptoms among primary care attenders with no formal mental disorder. *Psychological Medicine*, 29, 677-688.
- Preskorn, S.H. y Fast, G.A. (1993). Beyond signs and symptoms: the case against a mixed anxiety and depression category. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 24-32.
- Rehm, L.P. (1988). Self-management and cognitive processes in depression. En L.B. Alloy (ed.). *Cognitive processes in depression*. New York. Guilford Press.
- Robinson, P. (1995). New territory for the behavior therapist... Hello, depressed patients in primary care. *Behavior Therapist*, 149-153.
- Roldán, G.M. y Fernández-Santiago, M.C. (1993). Intervención cognitivo-conductual en un grupo de amas de casa con problemas ansioso-depresivos. En D. Macià, F.X. Méndez y J. Olivares (eds.). *Intervención psicológica: problemas aplicados de tratamiento*. Madrid. Pirámide.
- Rosenberg (1965). *Society and the adolescent self-image*. New Jersey. Princenton.
- Rouillon, F. (1999). Anxiety with depression: A treatment need. *European Neuropsychopharmacology*, 9 (Suppl. 3), 87-92.
- Sank, L.I. y Schaffer, C.S. (1993). *Manual del terapeuta para la terapia cognitivo-conductual en grupos*. Bilbao. Desclée de Brouwer (original, 1984).
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L. y Lushene, R.E. (1970). *The state-trait anxiety inventory*. Palo alto, California. Consulting Psychologist Press.
- Stahl, J.M. (1993). Mixed anxiety and depression: clinical implications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 33-38.
- Stahl, J.M. (1997). Mixed depression and anxiety: serotonin1a receptors as a common pharmacologic link. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 20-26.
- Steer, R.A. y Beck, A.T. (1988). Beck Depression inventory. En M. Hersen y A.S. Bellack (Eds.). *Dictionary of Behavioral Assessment techniques*. Nueva York. Pergamon Press.
- Tyrer, P. (1992). *Clasificación de las neurosis*. Madrid. Díaz de Santos (original, 1989).
- Ward, R.A. (1977). Aging group consciousness. Implications in a older sample. *Sociology and Social Research*, 61, 496-519.
- Wittchen, H.V. y Essau, C.A. (1993). Comorbidity and mixed anxiety - depressive disorders: is there epidemiologic evidence?. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 9-15.