

Efectos de una dosis de diazepam sobre el estado emocional en una muestra no clínica

Effects of a dose of diazepam on the emotional state of healthy subjects

Juan Carlos Sierra, Juan Domingo Martín Ortiz y Jorge Poveda Vera¹

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos a largo plazo de una dosis de 10 miligramos de diazepam sobre los niveles de depresión y ansiedad (ansiedad-estado, ansiedad-rasgo y ansiedad social) en una muestra de 42 sujetos jóvenes sanos, que pasó de forma contrabalanceada por tres condiciones experimentales. En cada una de estas condiciones los sujetos llenaron diversas pruebas. Los resultados muestran que el diazepam solamente reduce los niveles de ansiedad-estado en las mujeres, no encontrándose ningún efecto ansiolítico ni antidepresivo en la muestra de los hombres, lo que pone de manifiesto la necesidad de adaptar las dosis de benzodiazepinas en función del género al momento de prescribir estos psicofármacos. A partir de los resultados obtenidos, se discuten los efectos ansiolíticos y antidepresivos del diazepam y se plantean posibles explicaciones de las diferencias de género a partir de la relación entre hormonas sexuales y benzodiazepinas.

Palabras clave: Diazepam; Depresión; Ansiedad; Ansiedad social; Diferencias de género.

ABSTRACT

The goal of this study was to evaluate the long-term effects of a 10-mg dose of diazepam on depression and anxiety levels (state-anxiety, trait-anxiety, and social anxiety) in a sample composed of 42 healthy young subjects. The sample was counterbalanced and passed through three experimental conditions. The subjects completed some tests in each condition. The results demonstrate that diazepam only reduces state-anxiety levels in women and does not produce any type of anxiolytic or antidepressant effects in men. This finding reveals the need to adapt the benzodiazepine doses in function of gender when prescribing these medicines. The anxiolytic and antidepressant effects of diazepam are discussed on the basis of the obtained results. The possible explanations for the gender differences found are presented in terms of the relationship between sexual hormones and benzodiazepines.

Key words: Diazepam; Depression; Anxiety; Social anxiety; Gender differences.

INTRODUCCIÓN

El uso de sedantes hipnóticos comenzó en 1912 con el fenobarbital; desde ese momento, y hasta la década de los años cincuenta, los tratamientos farmacológicos de la ansiedad y el insomnio se basaron casi exclusivamente en los barbitúricos. A partir de la constatación de los graves problemas asociados al consumo de estas sustancias (adicción y posibilidad de muerte por sobredosis), surgen en la década de los años sesenta las benzodiazepinas, que proporcionan un efecto sedante menor al de los barbitúricos, disminuyendo así el riesgo de dependencia y de muerte por sobredosis, y pronto desplazan casi totalmente

¹ Facultad de Psicología, Universidad de Granada, 18071 Granada, España, correo electrónico: jcsierra@ugr.es. Artículo recibido el 17 de febrero y aceptado el 21 de marzo de 2003.

a otros psicofármacos en el tratamiento de la ansiedad y del insomnio, convirtiéndose en los fármacos más frecuentemente prescritos en los países desarrollados (Sierra y Buela-Casal, 1994). No obstante, múltiples investigaciones han puesto de manifiesto diversos efectos colaterales negativos de las benzodiazepinas; así, se demostró su poder adictivo (Michelini, Cassano, Frare y Perugi, 1996; Saxon, Hiltunen, Hjemdahl y Borg, 2001), la modificación de la arquitectura del sueño (Holbrook, Crowther, Lotter, Cheng y King, 2000; Zarcone, Benson, Greene, Csernansky y Faull, 1994), el deterioro de la vigilancia (Kleinknecht y Donaldson, 1975; Koelega, 1989; Sierra y Buela-Casal, en prensa; Sierra, Luna-Villegas, Buela-Casal y Fernández-Guardiola, 1997a) o las alteraciones de la memoria (Blin, Simon, Jouve y cols., 2001; Mintzer y Griffiths, 1999; Sierra, Luna-Villegas, Buela-Casal y Fernández-Guardiola, 1993).

La preocupación por un uso irracional de las benzodiazepinas, así como sus efectos negativos descritos, ha conducido al desarrollo de nuevos sedantes hipnóticos, tales como el zolpidem y el alpidem; no obstante, las benzodiazepinas siguen siendo muy usadas entre la población y se reconoce que constituyen los psicofármacos con mayor riesgo de abuso y adicción, por lo que se recomiendan tratamientos con dosis moderadas y que no superen un periodo mayor a cuatro semanas (Lader, 1999).

Las benzodiazepinas muestran un amplio espectro de actividad terapéutica, pudiendo inducir efectos ansiolíticos, anticonvulsivos, hipnóticos, musculorrelajantes e incluso antidepresivos. De hecho, la actividad ansiolítica de tales psicofármacos es claramente superior a la del placebo, y son eficaces en el tratamiento a corto plazo de la ansiedad generalizada (Pourmotabbed, McLeod, Hoehn-Saric, Hipsley y Greenbaltt, 1996; Rickels, DeMartinis y Aufdembrinke, 2000; Rickels, Schweizer, De Martinis, Mandos y Mercer, 1997), de la ansiedad social (Jefferson, 2001) y de los ataques de pánico (Fava, Grandi, Belluardo y cols., 1994; Rickels y Schweizer, 1986).

El efecto antidepresivo de las benzodiazepinas no está del todo claro, pero posiblemente mejora el cuadro depresivo como consecuencia de la reducción de la ansiedad asociada en muchas ocasiones a dicha sintomatología; así, se sugiere que

la densidad de receptores benzodiazepínicos está relacionada con los síntomas de ansiedad de los pacientes con depresión (Laasonen-Balk, Viinamaeki, Kuikka y cols., 2000), y que, en función del nivel de ansiedad del paciente depresivo, el tratamiento a base de benzodiazepinas puede hacer que disminuyan los niveles de depresión sin mostrar sedación en pacientes con altos niveles de ansiedad o, por el contrario, producir un efecto de sedación sin disminuir el nivel de depresión en aquellos pacientes con niveles bajos de ansiedad (Brujin, Moleman, Van den Broek y Mulder, 2001). Se ha demostrado el efecto antidepresivo del alprazolam al invertir los cambios en los receptores beta-adrenérgicos inducidos por la reserpina (Feighner, Aden, Fabre, Rickels y Smith, 1983; Jonas, Cohon, Barbee y cols., 1993) y el diazepam (Tiller, Schweitzer, Maguire y Davies, 1989). Petty, Trivedi, Fulton y Rush (1995), en un estudio de metaanálisis, informan de una eficacia antidepresiva del 47-63% del alprazolam frente a un placebo. No obstante, tal como se recoge en la revisión de Birkenhager, Moleman y Nolen (1995), el efecto positivo de las benzodiazepinas combinadas con un tratamiento con antidepresivos no va más allá de las primeras semanas. Sin embargo, se ha comprobado que muchos pacientes con depresión se convierten en usuarios crónicos de benzodiazepinas, aun cuando el valor terapéutico de este consumo haya cesado (Zitman y Couvee, 2001), especialmente los ancianos (Kelman, Schweitzer y Mayer-Oakes, 1994).

Son múltiples los estudios que han evaluado en sujetos humanos normales los efectos de las benzodiazepinas sobre diferentes variables (sueño, vigilancia, activación o memoria), pero apenas existen estudios centrados en los efectos de estos psicofármacos sobre el estado emocional de sujetos sanos, y menos aún de su evaluación a largo plazo, pues los estudios de este tipo se han llevado a cabo habitualmente con muestras clínicas. Por ello, este trabajo experimental (Montero y León, 2002) tuvo como objetivo evaluar el efecto a largo plazo (once horas) de una dosis de 10 miligramos de diazepam sobre los estados emocionales (depresión y ansiedad) en sujetos voluntarios sanos; además, se planteó como objetivo adicional determinar las posibles diferencias de género en estos efectos del diazepam.

MÉTODO

Sujetos

Se utilizó una muestra compuesta por 42 sujetos voluntarios sanos, de los cuales 21 fueron varones y 21 mujeres, con edades comprendidas entre los 17 y 35 años (con una media de 23.03 y una desviación típica de 4.62). La selección de los participantes se realizó a través de un cuestionario elaborado por los investigadores en el que se controlaba la regularidad de los horarios de sueño-vigilia, consumo de sustancias psicotrópicas, edad, peso, grado de tolerancia al alcohol y ciclo menstrual en el caso de las mujeres; se excluyeron aquellos sujetos que se encontraban siguiendo algún tratamiento farmacológico. A las mujeres, a fin de controlar el efecto del ciclo menstrual sobre las variables dependientes, se les citó en una semana no coincidente con el periodo premenstrual, menstrual o de ovulación; es decir, una semana entre el último día de la menstruación y los siete o diez días siguientes (fase preovulatoria). Los participantes tenían un protocolo de actuación en los días anteriores a la evaluación; así, se les pidió que hicieran una cena ligera, evitaran el consumo de cafeína y alcohol, se acostasen entre las 22:30 y 23:30 horas y se levantasen a las 7:00-8:00 horas; asimismo, en los días de evaluación debían acudir a la sesión en ayunas.

Diseño

Se utilizó un diseño intragrupo con tres condiciones experimentales (control, placebo y diazepam), simple ciego. Las sesiones de evaluación se realizaban once horas después de la toma del placebo o del diazepam durante tres días alternos, de modo que se guardaba el periodo de lavado necesario entre cada toma. Las dos sustancias (diazepam y glucosa) se presentaban en comprimidos idénticos. Para compensar los posibles efectos del orden de las condiciones experimentales, los sujetos pasaron por ellas de forma contrabalanceada.

Instrumentos

Los instrumentos de evaluación fueron los siguientes:

Inventario de Depresión de Beck (BDI) (Beck, Rush, Shaw y Emery, 1979), que evalúa la intensidad de los síntomas depresivos. Presenta una fiabilidad por el método de las dos mitades de 0.93, una fiabilidad test-retest que oscila entre 0.69-0.90 y una validez convergente de entre 0.62 y 0.66.

Cuestionario de Ansiedad-Estado-Rasgo (STAI) (Spielberger, Gorsuch y Lushene, 1970) (versión española de TEA, 1982). Sus datos de consistencia interna revelan una alfa de 0.91 y 0.94 en las subescalas de ansiedad-rasgo y ansiedad-estado, respectivamente; la fiabilidad test-retest es de 0.81 en la escala de ansiedad-rasgo y de 0.40 en la de ansiedad-estado. Los valores de validez convergente oscilan entre 0.58 y 0.79.

Escala de Ansiedad y Evitación Social (SAD) (Watson y Friend, 1969). Evalúa las respuestas conductuales y fisiológicas de la ansiedad social, proporcionando una puntuación en ansiedad social y otra en evitación social. Su coeficiente alfa es de 0.94 y su fiabilidad test-retest de 0.68.

Escala de Miedo a la Evaluación Negativa (FNE) (Watson y Friend, 1969). Evalúa el componente cognitivo de la ansiedad social. Su coeficiente alfa de consistencia interna es de 0.94 y su fiabilidad test-retest de 0.78.

Procedimiento

Cada uno de los sujetos aceptó por escrito participar en la investigación y se les informó que se estaban evaluando los efectos de un nuevo medicamento, sin especificar la sustancia. Se citó a los sujetos a lo largo de tres días alternos. En las condiciones de placebo y diazepam los sujetos ingerían la noche anterior a la evaluación (once horas antes) la cápsula correspondiente. La sesión de evaluación tenía lugar entre las 9:30 y las 10:30 horas.

RESULTADOS

Para los análisis de resultados se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. La Tabla 1 recoge las puntuaciones medias y las desviaciones típicas de la muestra de mujeres en cada una de las condiciones experimentales (control, placebo y diazepam) en las diferentes variables dependientes; la Tabla 2 incluye estos mismo datos en la muestra de hombres.

Tabla 1. Medias y desviaciones típicas de las puntuaciones obtenidas por las mujeres en las diferentes variables en cada una de las condiciones experimentales (control, placebo y diazepam).

	Depresión (BDI)	Ansiedad-estado	Ansiedad-rasgo	Ansiedad social	Evitación social	Miedo a la evaluación negativa
Control	6.24 (8.72)	19.56 (2.43)	13.67 (1.72)	3.76 (4.05)	3.05 (4.36)	9.14 (5.49)
Placebo	6.94 (9.00)	18.39 (2.43)	15.78 (2.39)	3.57 (3.80)	2.62 (3.84)	10.29 (5.72)
Diazepam	5.47 (6.48)	15.78 (2.07)	13.50 (1.56)	3.95 (4.21)	2.71 (4.21)	9.71 (5.86)

Tabla 2. Medias y desviaciones típicas de las puntuaciones obtenidas por los hombres en las diferentes variables en cada una de las condiciones experimentales (control, placebo y diazepam).

	Depresión (BDI)	Ansiedad-estado	Ansiedad-rasgo	Ansiedad social	Evitación social	Miedo a la evaluación negativa
Control	5.88 (5.59)	13.20 (1.60)	14.00 (1.79)	3.62 (3.40)	2.81 (3.20)	11.14 (7.44)
Placebo	6.24 (5.45)	14.33 (0.83)	13.87 (1.81)	3.33 (3.29)	2.24 (2.51)	10.43 (8.19)
Diazepam	5.94 (4.42)	14.80 (2.07)	15.13 (1.55)	3.48 (3.06)	3.10 (3.25)	9.81 (6.42)

Tal como se recoge en la Tabla 3, el análisis de Wilcoxon indica que en la muestra de mujeres únicamente se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en los niveles de ansiedad-estado entre las condiciones control y diazepam, y

entre placebo y diazepam; es decir, el consumo del diazepam reduce de forma significativa la ansiedad-estado con respecto a una situación control y a una condición de placebo.

Tabla 3. Resumen del análisis de Wilcoxon de la comparación entre grupos experimentales en las distintas variables dependientes en la muestra de mujeres.

	Control-Placebo		Control-Diazepam		Placebo-Diazepam	
	T	p	T	p	T	p
Depresión	-0.07	0.94	-0.41	0.68	-1.78	0.08
Ansiedad-estado	67.00	0.48	37.00	0.05*	30.50	0.03*
Ansiedad-rasgo	48.00	0.09	81.50	0.43	47.50	0.13
Ansiedad social	-0.73	0.19	-0.47	0.64	-1.06	0.29
Evitación social	-1.21	0.23	-1.08	0.28	-0.30	0.76
Miedo a la evaluación negativa	-0.64	0.52	-0.12	0.90	-1.31	0.19

* $p < 0.05$

En la muestra de hombres solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la variable de evitación social entre las condiciones placebo y diazepam; es decir, el

consumo de diazepam incrementa la puntuación en evitación social con respecto a una condición placebo (véase la Tabla 4).

Tabla 4. Resumen del análisis de Wilcoxon de la comparación entre grupos experimentales en las distintas variables dependientes en la muestra de hombres.

	Control-Placebo		Control-Diazepam		Placebo-Diazepam	
	T	p	T	p	T	p
Depresión	-0.05	0.96	-0.16	0.88	-0.29	0.77
Ansiedad-estado	41.50	0.13	28.50	0.13	55.50	0.13
Ansiedad-rasgo	31.00	0.14	37.00	0.14	39.00	0.13
Ansiedad social	-0.57	0.57	-0.26	0.79	-0.61	0.54
Evitación social	-1.17	0.24	-0.87	0.38	-1.98	0.05*
Miedo a la evaluación negativa	-0.48	0.67	-0.95	0.34	-1.10	0.27

* p < 0.05

DISCUSIÓN

Este estudio planteaba dos objetivos diferentes; en primer lugar, determinar los efectos a largo plazo de una dosis de 10 miligramos de diazepam sobre los niveles de depresión y ansiedad (ansiedad-estado, ansiedad-rasgo y ansiedad social) en una muestra de sujetos sanos y, en segundo lugar, establecer posibles diferencias de género en tales efectos. En el caso de las mujeres, los resultados encontrados indican que la toma de 10 miligramos de diazepam antes de acostarse únicamente reduce a la mañana siguiente los niveles de ansiedad-estado con respecto a la condición control y a la condición placebo; esto es, los niveles de depresión, de ansiedad-rasgo, ansiedad social, evitación social y miedo a la evaluación negativa (componente cognitivo de la ansiedad social) no están alterados a las once horas desde la toma de una dosis aguda de diazepam. Ello pone de manifiesto que los efectos ansiolíticos del diazepam son más potentes que los antidepressivos, pues aquellos se detectan solamente a largo plazo en sujetos normales, lo cual pone en duda o cuestiona si las benzodiazepinas pueden aminorar los síntomas esenciales de la depresión, tal como plantean Birkenhager y cols. (1995); tal vez su utilidad se limite a aquellos pacientes depresivos en los que la ansiedad y la agitación constituyen los síntomas más relevantes (Ceskova, Svestka y Nahunek, 1992). Asimismo, Petty, Trivedi, Fulton y Rush (1995) concluyen en un metaanálisis realizado que aparentemente el diazepam no muestra ningún efecto antidepressivo en los estudios analizados. El hecho de que se reduzca la ansiedad-estado y no la ansiedad-rasgo es esperable, dado

que los rasgos de personalidad tienden a ser estables, en este caso la ansiedad-rasgo (Spielberger y cols., 1970). El hecho de no encontrar ningún efecto sobre la ansiedad social puede ser consecuencia de que se trata de una muestra de sujetos normales y en los que se evalúan los efectos transcurridos once horas desde la ingesta del fármaco, por lo que su actividad farmacológica ya está reducida. De hecho, estudios realizados con pacientes con ansiedad social demuestran la efectividad de las benzodiazepinas en este tipo de trastorno (Jefferson, 2001). Sería interesante realizar futuros estudios con sujetos normales en los que se evalúen los efectos de las benzodiazepinas sobre estas variables a distintas horas con el fin de detectar en qué momentos se pueden producir modificaciones en las variables que no se han visto alteradas en el presente estudio.

Resultados similares con respecto a los niveles de ansiedad ya habían sido encontrados por Pippingskold, Lehtinen, Laatikainen, Hanninen y Korttila (1991), quienes informan que las dosis de 5 y 10 miligramos de diazepam reducían los niveles de ansiedad a los 40-60 minutos en mujeres que iban a ser intervenidas quirúrgicamente. En el presente estudio se demuestra que esos efectos están presentes todavía a las once horas de la ingesta del fármaco. También se había encontrado una reducción de los síntomas de ansiedad en una muestra de mujeres con ansiedad generalizada durante las tres primeras semanas de tratamiento con diazepam (Pourmotabbed y cols., 1996). En la muestra de hombres, el diazepam no induce cambios significativos en los estados emocionales; únicamente incrementa el nivel de evitación social con

respecto a la condición placebo, pero no en relación con la de control, por lo que se considera este hecho como inconsistente y que deberá contrastarse en futuros estudios, pues no existen investigaciones similares con sujetos normales. Los resultados presentes indican que los hombres son menos sensibles a los efectos del diazepam que las mujeres, al menos en cuanto a los efectos sobre la ansiedad-estado. Se pone de manifiesto, por tanto, que si se buscan con las benzodiazepinas efectos ansiolíticos a largo plazo, las dosis deben ser diferentes para hombres y mujeres: de hecho, los hombres necesitarían dosis mayores.

El mayor efecto de las benzodiazepinas en las mujeres que en los hombres se ha demostrado también en estudios que evaluaban los efectos residuales del diazepam sobre la atención (Sierra y Buela-Casal, en prensa; Sierra y cols., 1997a; Sierra-Luna-Villegas, Buela-Casal y Fernández-Guardiola, 1997b).

Las diferencias de género encontradas apoyan las tesis de Palva (1985), quien afirma que las mujeres son más sensible que los hombres a los efectos de las benzodiazepinas; asimismo, Yonkers, Kando, Cole y Blumenthal (1992), después de realizar una revisión de múltiples trabajos publicados sobre el tema, concluyen que las mujeres jóvenes responden mejor y por tanto requieren menor dosis de benzodiazepinas que los hombres. En el caso presente, se evidencia que la mayor potencia de estos psicofármacos en las mujeres hace que sus efectos ansiolíticos se produzcan únicamente en ellas y no en los hombres. Recientes investigaciones han relacionado las hormonas sexuales con los efectos de las benzodiazepinas al modificar el complejo GABA-benzodiacepínico; así, se considera

que el estradiol está asociado a un efecto excitatorio neuronal y la progesterona a una inhibición (González, Cervera, Ruelas y cols., 1998; Smith, Adams, Schmidt, Rubinow y Wassermann, 2002; Smith, Keel, Greenberg y cols., 1999), por lo que esta última hormona podría potenciar los efectos de las benzodiazepinas, lo que haría que las mujeres fuesen más sensibles a los efectos de las mismas que los hombres. Sin embargo, en el caso aquí presentado, ello no explicaría las diferencias de género encontradas, pues las mujeres fueron evaluadas a los pocos días de la menstruación (fase folicular media), momento del ciclo menstrual en el que se comienza a producir un lento incremento progresivo en la producción de estrógenos y en el que los niveles de progesterona son mínimos (Tresguerres, 1996); no obstante, es posible que a pesar de que los niveles de progesterona en sangre son difícilmente detectables antes de la ovulación (Usandizaga, 1990), siempre serán superiores en las mujeres que en los hombres, lo cual podría explicar las diferencias de género encontradas en los efectos residuales, pues se demostró que la vida media de eliminación del diazepam en humanos no presenta diferencias por sexo (Ochs, Greenblatt, Di-voll y cols., 1981).

En resumen, una dosis aguda de 10 miligramos de diazepam reduce a las once horas de su toma los niveles de ansiedad-estado en una muestra de mujeres normales, no afectando a los niveles de depresión ni a los de ansiedad-rasgo y ansiedad social; dichos efectos no se encuentran en los hombres. Los resultados ponen de manifiesto que el efecto ansiolítico del diazepam es más potente que el antidepressivo, y que al momento de su prescripción se debe ajustar la dosis en función del género.

REFERENCIAS

- Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F. y Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. Nueva York: Guilford Press.
- Birkenhager, T.K., Moleman, P. y Nolen, W.A. (1995). Benzodiazepines for depression? A review of the literature. *International Clinical Psychopharmacology*, 10: 181-195.
- Blin, O., Simon, N., Jouve, E., Aviv, M., Gayraud, D., Durand, A., Bruguerolle, B. y Pisano, P. (2001). Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of sedative and amnesic effects of lorazepam in healthy volunteers. *Clinical Neuropharmacology*, 24: 71-81.
- Brujin, J.A., Moleman, P., Van den Broek, W.W. y Mulder, P.G.H. (2001). Trait anxiety and effect of a single high dose of diazepam in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, 35: 331-337.
- Ceskova, E., Svestka, J. y Nahunek, K. (1992). Alternative therapy in the acute phase of endogenous depression-antiepileptics an new benzodiazepines and their comparison. *Ceskoslovenska Psychiatrie*, 88: 273-282.

- Fava, G.A., Grandi, S., Belluardo, P., Savron, G., Raffi, A.R., Conti, S. y Saviotti, F.M. (1994). Benzodiazepines and anxiety sensitivity in panic disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 18: 1163-1168.
- Feighner, J.P., Aden, G.C., Fabre, L.F., Rickels, K. y Smith, W.T. (1983). Comparison of alprazolam, imipramine and placebo in the treatment of depression. *Journal of the American Medical Association*, 249: 3057-3064.
- González V., M.D., Cervera G., M., Ruelas, R., Escobar, A., Morali, G. y Cervantes, M. (1998). Progesterone: Productive effects of the cat hippocampal neuronal damage due to acute global cerebral ischemia. *Archives of Medical Research*, 29: 117-124.
- Holbrook, A.M., Crowther, R., Lotter, A., Cheng, C. y King, D. (2000). Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Canadian Medical Association Journal*, 162: 225-233.
- Jefferson, J.W. (2001). Benzodiazepines and anticonvulsants for social phobia (social anxiety disorder). *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(supl. 1): 50-53.
- Jonas, J.M., Cohon, M.S., Barbee, J.G., Shader, R.I., Greenblatt, D.J., Sellers, E.M., Kravitz, H.M. y Ballenger, J.C. (1993). A comparison of the safety and efficacy of alprazolam versus other agents in the treatment of anxiety, panic, and depression: A review of the literature. *Journal of Clinical of Psychiatry*, 54(supl.): 25-45.
- Kelman, G., Schweitzer, S.O. y Mayer-Oakes, S.A. (1994). Relationships between depression and the use antidepressants and benzodiazepines in older community dwelling Southern-Californians. *Clinical Gerontologist*, 14: 71-73.
- Kleinknecht, R.A. y Donaldson, D. (1975). A review of the effects of diazepam on cognitive and psychomotor performance. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 161: 399-411.
- Koelega, H.S. (1989). Benzodiazepines and vigilance performance. *Psychopharmacology*, 98: 145-156.
- Laasonen-Balk, T., Viinamaeki, H., Kuikka, J., Lehtonen, J., Husso-Saastamoinen, M.J., Mervaala, E., Partanen, J. y Tiihonen, J. (2000). Benzodiazepine receptor density in major depression. *Nordic Journal of Psychiatry*, 54: 361-363.
- Lader, M.H. (1999). Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: Are they justified? *European Neuropsychopharmacology*, 9(supl. 6): 399-405.
- Michellini, S., Cassano, G.B., Frare, F. y Perugi, G. (1996). Long-term use of benzodiazepines: Tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders. *Pharmacopsychiatry*, 29: 127-134.
- Mintzer, M.Z. y Griffiths, R.R. (1999). Triazolam an zolpidem: Effects on human memory and attentional processes. *Psychopharmacology*, 144: 8-19.
- Montero, I. y León, O.G. (2002). Clasificación y descripción de las metodologías de investigación en psicología. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud/International Journal of Clinical and Health Psychology*, 2: 503-508.
- Ochs, H.R., Greenblatt, D.J., Divoll, M., Abernethy, D.R., Feyerabend, H. y Dengler, H.J. (1981). Diazepam kinetics in relation to age and sex. *Pharmacology*, 23: 24-30.
- Palva, E.S. (1985). Gender-related differences en diazepam effects on performance. *Medecine Biological*, 63: 92-95.
- Petty, F., Trivedi, M.H., Fulton, M. y Rush, A.J. (1995). Benzodiazepines as antidepressants: Does GABA play a role in depression? *Biological Psychiatry*, 38: 578-591.
- Pippingskold, K., Lehtinen, A.M., Laatikainen, T., Hanninen, H. y Korttila, K. (1991). The effect of orally administered diazepam and midazolam on plasma beta-endorphin, ACTH and preoperative anxiety. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 35: 175-180.
- Pourmotabbed, T., McLeod, D.R., Hoehn-Saric, R., Hipsley P. y Greenbaltt, D.J. (1996). Treatment, discontinuation, and psychomotor effects of diazepam in women with generalized anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16: 202-207.
- Rickels, K., DeMartinis, N. y Aufdembrinke, B. (2000). A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20: 12-18.
- Rickels, K. y Schweizer, E.E. (1986). Benzodiazepines for treatment of panic attacks: A new look. *Psychopharmacology Bulletin*, 1: 93-99.
- Rickels, K., Schweizer, E., De Martinis, N., Mandos, L. y Mercer, C. (1997). Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17: 272-277.
- Saxon, L., Hiltunen, A.J., Hjemdahl, P. y Borg, S. (2001). Gender-related differences in response to placebo in benzodiazepine withdrawal: A single-blind pilot study. *Psychopharmacology*, 153: 231-237.
- Sierra, J.C. y Buela-Casal, G. (1994). Las benzodiazepinas. Una revisión sobre el estado actual. *Archivos de Neurobiología*, 58: 208-223.
- Sierra, J.C. y Buela-Casal, G. (en prensa). Efectos de una dosis aguda de diazepam sobre la expectación en sujetos voluntarios: diferencias de género. *Psicothema*.
- Sierra, J. C., Luna-Villegas, G., Buela-Casal, G. y Fernández-Guardiola, A. (1997a). Residual effects (10 hours later) of a single oral dose of diazepam on vigilance. *Medical Science Research*, 25: 41-43.

- Sierra, J. C., Luna-Villegas, G., Buela-Casal, G. y Fernández-Guardiola, A. (1997b). The assessment of residual effects of a single dose of diazepam on visually-defined EEG patterns. *Journal of Psychopharmacology*, 11: 367-372.
- Sierra, J.C., Luna-Villegas, G., Fernández-Guardiola, A. y Buela-Casal, G. (1993). Efectos residuales de las benzodiazepinas. Acción del diazepam usado como hipnótico sobre la memoria y la impulsividad-reflexividad. *Vigilia-Sueño*, 2: 7-16.
- Smith, M.J., Adams, L.F., Schmidt, P.J., Rubinow, D.R. y Wassermann, E.M. (2002). Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Annals of Neurology*, 51: 599-603.
- Smith, M.J., Keel, J.C., Greenberg, B.D., Adams, L.F., Schmidt, P.J., Rubinow, D.A y Wassermann, E.M. (1999). Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology*, 10: 2069-2072.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L. y Lushene, R.E. (1970). *Manual for the State/Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press (versión española, TEA, 1982).
- Tiller, J.W., Schweitzer, I., Maguire, K.P. y Davies, B.M. (1989). Is diazepam an antidepressant? *British Journal of Psychiatry*, 155: 483-489.
- Tresguerres, J.A.F. (1996). Funcionamiento gonadal en la edad adulta. En J. Fernández (Ed.): *Varones y mujeres. Desarrollo de la doble realidad del sexo y del género* (pp. 213-236). Madrid: Pirámide.
- Usandizaga, J.A. (1990). *Bases anatómicas y fisiológicas de la sexualidad y reproducción humanas*. Madrid: Fundación Universidad-Empresa.
- Watson, D. y Friend, R. (1969). Measurement of social-evaluative anxiety. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 33: 448-457.
- Yonkers, K.A., Kando, J.C., Cole, J.O. y Blumenthal, S. (1992). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *American Journal of Psychiatry*, 149: 587-595.
- Zarcone, V.P., Benson, K.L., Greene, K.A., Csernansky, J.G. y Faull, K.F. (1994). The effect of chronic alprazolam on sleep and bioamine metabolites in depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14: 36-40.
- Zitman, F.G. y Couvee, J.E. (2001). Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: An evaluation of controlled treatment and taper-off: Report on behalf of the Dutch chronic benzodiazepine working group. *British Journal of Psychiatry*, 178: 317-324.