



10 PUNTOS CLAVE EN



SedoTIME
KETAZOLAM

Ansiolítico de noche y día
con eficacia miorelajante^{1,2}



 **FAES FARMA**

Javier García Campayo
Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Miguel Servet
Universidad de Zaragoza

1 LAS BENZODIACEPINAS SON FÁRMACOS SEGUROS Y DE AMPLIO USO.

Existen unos treinta tipos de benzodiazepinas con un mecanismo de acción similar pero distintas propiedades farmacocinéticas.

• Las benzodiazepinas:

- Actúan potenciando la actividad del GABA, mediante la interacción con el receptor GABA-A.
- Presentan propiedades ansiolíticas a dosis relativamente bajas y un efecto sedativo-hipnótico a dosis más altas.
- Tienen indicaciones psiquiátricas muy amplias: trastorno de ansiedad generalizada, insomnio (inducción o mantenimiento del sueño), síndromes de abstinencia producidos por el alcohol, etc., además de utilizarse como agentes anticonvulsivos, relajantes musculares y en preanestesia.

✓ Las benzodiazepinas son el principal fármaco para el tratamiento de la ansiedad por su gran eficacia, rápido inicio del efecto terapéutico y perfil favorable de efectos secundarios (2).

2 LAS BENZODIACEPINAS DE VIDA MEDIA CORTA Y LAS DE VIDA MEDIA LARGA

Las benzodiazepinas de **vida media corta** se caracterizan por una acción breve, comienzo rápido de la actividad ansiolítica y ausencia de metabolitos activos. Se indican en pacientes con dificultad para conciliar el sueño o con ansiedad situacional aguda y de preferencia en sujetos de edad avanzada. Presentan un mayor riesgo de síntomas tras la interrupción del tratamiento y un mayor riesgo de adicción (2).

✓ Las benzodiazepinas de vida media larga se caracterizan por una acción prolongada con comienzo tardío de la actividad farmacológica y su degradación da lugar a metabolitos activos.

3 LAS BENZODIACEPINAS EN USO OCASIONAL NO PRESENTAN PROBLEMAS DE ADICCIÓN

- Se puede desarrollar tolerancia a las benzodiazepinas pero **no es frecuente que el paciente incremente la dosis de estos fármacos**. Este problema sí que se presenta en pacientes adictos a otras drogas (incluido el alcohol).
- En dosis terapéuticas pueden causar dependencia fisiológica, con la aparición de síntomas de retirada tras la supresión abrupta del fármaco (ansiedad, insomnio, inquietud, hipersensibilidad auditiva y visual, temblor y diaforesis) que suelen remitir en varios días.
- El riesgo de desarrollar dependencia física y síntomas de retirada es mayor con el empleo de dosis elevadas, tratamientos prolongados y **fármacos de reducida vida media de eliminación**. Por ejemplo, el lorazepam o el alprazolam producen más síntomas de retirada que los de larga vida como el diazepam.

▶ El ketazolam, en un estudio controlado comparado con el diazepam, no provocó síntomas de abstinencia tras 24 semanas de tratamiento, lo que sugiere un bajo potencial de dependencia.

El uso racional de benzodiazepinas tiene que basarse en:

- Utilización de recursos no farmacológicos
- Estimación de la duración aproximada del tratamiento (evitando el régimen indefinido)
- Ajuste de la dosis para compatibilizar las acciones positivas con los mínimos efectos secundarios

✓ Para evitar la aparición de los síntomas de abstinencia tras la supresión del medicamento, se recomienda la reducción gradual de la dosis de benzodiazepinas, especialmente de aquellas de alta potencia y semivida corta (2).

10 PUNTOS CLAVE EN SedoTIME



KETAZOLAM

4 SedoTIME (KETAZOLAM) ES DE ELECCIÓN FRENTE A OTRAS BENZODIACEPINAS EN ANSIEDAD E INSOMNIO

- El **ketazolam** es eficaz con una **sola dosis al día**, lo que aumenta la adherencia **al tratamiento**, puesto que la cumplimentación mejora conforme disminuye el número de dosis (3,4).
- El **ketazolam** es tan efectivo como el clorazepato tomado tres veces al día y produce menos síntomas cognitivos que éste (3).
- En algunos grupos de pacientes, como los alcohólicos crónicos, los niveles de ketazolam en sangre no solo **disminuyen la ansiedad sino también la hostilidad** (4).

5 SedoTIME (KETAZOLAM) PUEDE SER ÚTIL EN EL TRATAMIENTO DE LA TENSIÓN MUSCULAR Y LA ESPASTICIDAD.

- La **tensión muscular** se asocia con frecuencia al estrés y a los trastornos de ansiedad.
- La **espasticidad** es una forma más intensa y grave de tensión muscular. Su tratamiento es complejo: se utilizan múltiples fármacos (-toxina botulínica, baclofeno, clonidina, etc. (5) y suele realizarse en unidades especializadas (6).
- **SedoTIME** tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de la espasticidad asociada a diferentes trastornos
- El **ketazolam** puede ser muy útil en estas indicaciones (2).

6 USO DE SedoTIME (KETAZOLAM) EN SÍNDROME MENOPÁUSICO

- En la mujer postmenopáusica, son muy prevalentes los trastornos de ansiedad y otros cuadros psiquiátricos que pueden cursar con ansiedad como síntoma (5,7).
- Las **características de ketazolam pueden resultar muy útiles, ya que es un ansiolítico de larga vida media, con escasa capacidad de tolerancia y adicción, que puede ser administrado en dosis única**.
- El perfil de paciente suele ser polimedcado y con multimorbilidad, por lo que puede ayudar a aumentar la adherencia y a conseguir mejor calidad de vida.



PUNTOS CLAVE EN EL USO DE SedoTIME (KETAZOLAM)

- Ketazolam está indicado el tratamiento de estados de **ansiedad** patológicos, y por su acción **relajante muscular** también en cuadros de espasticidad y rigidez muscular. (Ver ficha técnica)
- Se administra en **una única dosis diaria al acostarse**, de entre 15 y 60 mg, dependiendo de los casos, siendo la dosis de 30 mg la más habitual.

▶ Presenta una eficacia comparable a la del diazepam con mejor tolerabilidad al tener menor riesgo de efecto sedante. La adherencia al tratamiento se ve favorecida por su cómoda posología, única frente al resto de benzodiazepinas (2)

- En el caso de los **ancianos** con mayor riesgo de hipotonía, el uso de ketazolam a dosis bajas resulta útil en el manejo de la ansiedad, las somatizaciones y los cuadros de insomnio leve.

En resumen, SedoTIME proporciona un **efecto ansiolítico estable** durante todo el día, **sin presentar somnolencia diurna**, y logrando, con una única toma al acostarse, una acción inductora al sueño y un descanso reparador sin efecto rebote en la retirada del fármaco.

7 LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD SON FRECUENTES E INCAPACITANTES ENTRE LA POBLACIÓN GENERAL

- La prevalencia de cualquier forma de trastorno de ansiedad en la población general se sitúa por encima del 17 % (8).
- **En atención primaria:**
 - El **7,9 %** de los pacientes presentan trastorno de ansiedad generalizada
 - El **2,6 %** presentan trastorno de angustia con o sin agorafobia y agorafobia (9)
 - La prevalencia de trastornos de ansiedad se encuentra por encima del **25 %** (10)
- El coste de los trastornos de ansiedad supondría el 30 % del gasto de todos los trastornos mentales (11).

✓ **Es evidente la importancia clínica y social de un adecuado tratamiento de estos trastornos.**

8 EL INSOMNIO ES UN SÍNTOMA PREVALENTE Y QUE PRODUCE UNA GRAN PÉRDIDA DE CALIDAD DE VIDA ENTRE LOS PACIENTES

- En España, la prevalencia del insomnio en el primer nivel de salud se calcula en más del 17 % (12).
- El insomnio se asocia con un peor estado de salud general y con una mala percepción del estado de salud. Casi siempre se presenta asociado a fatiga diurna y alteraciones del humor (13).
- El insomnio crónico también afecta al funcionamiento social y laboral (aumenta el absentismo y hay una mayor tendencia a tener accidentes de trabajo y de tráfico). Los pacientes con insomnio suelen ser más impacientes con los demás, tienen dificultades para concentrarse y organizar su trabajo, y presentan una productividad más baja (14).
- Los pacientes con insomnio frecuentan más las consultas, lo que supone un aumento de los costes sanitarios directos e indirectos (14).

9 SedoTIME (KETAZOLAM) TIENE MUY POCOS EFECTOS SECUNDARIOS

- A las dosis recomendadas, la sedación y amnesia anterógrada no suponen un problema significativo.
- Es obligatorio informar al paciente de que debe tener cuidado con otras sustancias (alcohol) o fármacos sedantes (barbitúricos, antidepresivos) porque pueden potenciar el efecto sedante. Es peligrosa la conducción de vehículos o el trabajo con maquinaria pesada o peligrosa ya que puede verse afectado por la sedación (2).

✓ **Se ha demostrado la eficacia de ketazolam en el tratamiento del insomnio sin presentar más efectos secundarios que el placebo (15).**

10 SedoTIME (KETAZOLAM) PRESENTA CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS ESPECÍFICAS

Se indica para individuos con **ansiedad crónica**, ya que proporciona concentraciones en sangre continuas que favorecen su acción. Presenta **menor incidencia de síntomas de abstinencia** tras la interrupción del tratamiento y menos riesgo de adicción (2).

✓ **En este contexto, el ketazolam se definiría como una benzodiazepina de acción prolongada para el tratamiento de la ansiedad, con una buena eficacia y tolerabilidad.**

1.- NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO. SEDOTIME 45 mg 20 Cápsulas. SEDOTIME 30 mg 20 Cápsulas. SEDOTIME 15 mg 30 Cápsulas. **2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cápsulas conteniendo 15, 30 y 45 mg de Ketazolam (D.C.I.). Excipientes: c.s. **3.-FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsulas de gelatina dura para uso oral (15 mg, 30 mg y 45 mg). **4.- DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** Para el tratamiento de los estados de ansiedad patológicos que no puedan ser controlados por otros tratamientos no farmacológicos. Las benzodiazepinas solo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limite la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante. También, por su acción relajante muscular, ketazolam está indicado en la espasticidad asociada a los accidentes vasculares cerebrales, traumatismos espinales, síndrome cervical, rigidez de la encefalitis, etc. **4.2. Posología.** La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se deberá evaluar al paciente a intervalos regulares, considerando la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas. De forma general, la duración total del tratamiento no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo. En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo recomendado; dicha decisión sólo puede ser adoptada por el médico al cargo del paciente tras sopesar la evolución del mismo. **Adultos (mayores de 18 años).** La dosis efectiva para el tratamiento de la ansiedad varía de 15 a 60 mg cada 24 horas; es generalmente administrada en una sola dosis por la noche antes de acostarse, pero puede ser dividida en varias dosis durante 24 horas. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 15 mg, que puede ser incrementada dependiendo de la respuesta al tratamiento. En muchos casos, una dosis de 30 mg antes de acostarse es efectiva. Al comenzar el tratamiento deberá controlarse regularmente al paciente con objeto de disminuir, si se estima necesario, la dosis o frecuencia de la administración y así prevenir una sobredosificación por acumulación. La recomendación de dosis en ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática, debe adaptarse para evitar una sedación acusada. **Niños (menores de 18 años).** No hay datos disponibles para justificar el uso de Ketazolam en niños. **4.3. Contraindicaciones.** Miastenia gravis. Hipersensibilidad a las benzodiazepinas. Insuficiencia respiratoria severa. Síndrome de apnea del sueño. Insuficiencia hepática severa. Embarazo o lactancia. **4.4. Advertencias y precauciones de empleo. Tolerancia.** Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. **Dependencia.** El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas de abuso o alcohol. Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones. **Insomnio de rebote y ansiedad.** se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas- aunque más acentuados- que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva. **Duración del tratamiento.** La duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver Posología). Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una re-evaluación de la situación del paciente. Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación. Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de un fenómeno de retirada. **Amnesia.** Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas (ver Efectos indeseables). **Reacciones psiquiátricas y paradójicas.** Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos. **Grupos especiales de pacientes.** Las benzodiazepinas no deben administrarse a niños a no ser que sea estrictamente necesario; la duración del tratamiento debe ser la mínima posible. Los ancianos deben recibir una dosis menor. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria. Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo asociado de encefalopatía. Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica. Debido a que existe el riesgo de aparición de una crisis epiléptica cuando se interrumpe bruscamente el tratamiento con benzodiazepinas, el uso de estos fármacos debe hacerse con precauciones especiales en pacientes epilépticos. Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio). Las benzodiazepinas deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol. Los pacientes con Sedotime u otros medicamentos psicotropos, deberán abstenerse de consumir bebidas alcohólicas. **4.5 Interacciones.** El efecto sedante puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepressivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes. Ketazolam reduce el efecto de los anticonvulsivos, por lo que deberá hacerse un ajuste de la dosis de estos medicamentos. En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P450) pueden potenciar la actividad de las benzodiazepinas. En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación. **4.6 Embarazo y Lactancia.** Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento. Si, por estricta exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada. Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el periodo postnatal. Debido a que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes. **4.7. Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.** La capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse negativamente afectada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento. Además, los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta (ver Interacciones). **4.8. Reacciones adversas.** Como con otras benzodiazepinas las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir: Somnolencia, embotamiento afectivo, reducción del estado de alerta, confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o diplopía. Estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada. Otras reacciones adversas tales como alteraciones gastrointestinales, cambios en la libido o reacciones cutáneas pueden ocurrir ocasionalmente. **Amnesia.** Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas (ver Advertencias y precauciones). **Depresión.** La utilización de benzodiazepinas puede desencadenar una depresión existente. **Reacciones psiquiátricas y paradójicas.** Al utilizar benzodiazepinas o compuestos similares, pueden aparecer reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Dichas reacciones pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en niños y ancianos. **Dependencia.** La administración del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de rebote (ver Precauciones y Advertencias). Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso. **4.9 Sobredosificación.** Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis no representa una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros depresores centrales (incluyendo alcohol). El manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos. La sobredosificación con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia; en casos más serios, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte. Tras una sobredosis de benzodiazepinas, debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la consciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vómito no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Puede usarse el flumazenilo como antídoto. **6.- DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Relación de excipientes.** Steroet (aceite vegetal hidrogenado), Carboximetil-celulosa cálcica. Cápsula: Eritrosina (E127), indigo carmin (E132), dióxido de Titanio (E171), amarillo quinoleína (E104) y gelatina. **6.2. Incompatibilidades.** No se han descrito. **6.3. Periodo de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Almacenar por debajo de 25°C. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente.** 15 mg cápsulas: 15 cápsulas por blister de PVC/PVDC, 30 cápsulas por estuche. 30 mg cápsulas: 10 cápsulas por blister de PVC/PVDC, 20 cápsulas por estuche. 45 mg cápsulas: 10 cápsulas por blister de PVC/PVDC, 20 cápsulas por estuche. **7 Titular de la autorización.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa. **PRESENTACIONES Y PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO.** Envase con 30 cápsulas conteniendo cada una, 15 mg. de Ketazolam. P.V.P. IVA: 3,40 Euros. Envase con 20 cápsulas conteniendo cada una, 30 mg. de Ketazolam. P.V.P. IVA: 4,54 Euros. Envase con 20 cápsulas conteniendo cada una, 45 mg. de Ketazolam. P.V.P. IVA: 6,81 Euros. **FECHA DE PUBLICACIÓN.** MAYO 2000. **BIBLIOGRAFÍA:** 1. Ficha Técnica Sedotime completa en www.agedem.es 2. Ketazolam. Drugs and Today 2006, 42 (supl.9): 1-15

Referencias

1. Ficha técnica de Sedotime completa en www.aemps.es.
2. García-Capdevila L, Castañer R, Rabassedá X. Ketazolam. Propiedades terapéuticas de una benzodiazepina ansiolítica. *Drugs Today*. 2006;42 (Suppl 9):1-15.
3. Fabre LF Jr, McLendon DM. Ketazolam administered once-a-day compared to clonazepam t.i.d. and placebo in a double-blind study to anxious out-patients. *Curr Ther Res*. 1979;25(6):710-18.
4. Ayd FJ Jr. Rational pharmacotherapy: once a day drug dosage. *Dis Nerv Sys*. 1973;34(7):371-8.
5. Bonnet M, Kramer M, Rosa R. The hypnotic effectiveness of ketazolam in anxious subjects. *Curr Ther Res*. 1980;28:284-93.
6. Garreta-Figuera R, Chaler-Vilaseca J, Torrequibrada-Giménez A. Guía de práctica clínica del tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica. *Rev Neurol*. 2010;50(11):685-99.
7. Jehan S, Masters-Isarilov A, Salifu I, Zizi F, Jean-Louis G, Pandi-Perumal SR, Gupta R, Brzezinski A, McFarlane S. Sleep Disorders in Postmenopausal Women *J Sleep Disord Ther*. 2015 Aug;4(5). pii: 1000212.
8. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the Uni-

ted States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.

9. Goldberg DP, Lecrubier Y. Form and frequency of mental disorders across centres. En: Üstün TB, Sartorius N, eds. *Mental illness in general health care. An international study*. Chichester: John Wiley & Sons; 1995.
10. Lara-Muñoz MC, Medina-Mora ME, Borges G, Zambrano J. El costo social de los trastornos mentales. Discapacidad y días productivos perdidos. Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica. *Salud Mental*. 2007;30(5):4-11.
11. Barlow D. The Nature and Development of Anxiety and its Disorders: Triple Vulnerability Theory. *Eye on Psi Chi*. 2003;7(2):14-20.
12. Cañellas Dols F, Ochogavía Cánaves J, Llobera Cánaves J, Palmer Pol A, Castell Colom J, Iglesias Tamargo C. Trastornos del sueño y consumo de hipnóticos en la Isla de Mallorca. *Rev Clín Esp*. 1998;198(11):719-25.
13. Fernández-Mendoza J, Vela-Bueno A, Vgontzas AN et al. Nighttime sleep and daytime functioning correlates of the insomnia complaint in young adults. *J Adolesc*. 2009;32(5):1059-74.
14. Hossain JL, Shapiro CM. The prevalence, cost implications, and management of sleep. *Sleep Breath*. 2002;6(2):85-102.
15. Fabre LF Jr, McLendon DM, Gainey A. Double-blind comparison of ketazolam administered once a day with diazepam and placebo in anxious out-patients. *Curr Ther Res*. 1978;24(8):875-83.