

# Utilidad de la Pregabalina para el Tratamiento de los Pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

**Pregabalin for Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A 4-Week, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pregabalin and Alprazolam**

de los autores

**Rickels K, Pollack MH, Feltner DE y colaboradores**

integrantes del

Departments of Psychiatry, University of Pennsylvania, Filadelfia; Massachusetts General Hospital, Boston; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor, y otros centros colaboradores; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

**Archives of General Psychiatry**

62(9):1022-1030, Sep 2005

**La pregabalina es significativamente más eficaz que el placebo para el tratamiento de los síntomas psíquicos y somáticos que presentan los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.**

## Introducción y objetivos

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es una de las enfermedades psiquiátricas más frecuentes, con una prevalencia muy elevada en el ámbito de la atención primaria, lo que refleja el grado de utilización de servicios de salud asociado con este trastorno. El cuadro se caracteriza principalmente por la presencia de síntomas psíquicos de ansiedad, tensión y preocupación. Además, pueden observarse síntomas autonómicos, musculoesqueléticos, gastrointestinales y respiratorios. Los pacientes refieren principalmente síntomas somáticos e insomnio. La enfermedad, de carácter crónico, en general comienza alrededor de los 20 años y dura más de una década. Su cronicidad se asocia con niveles significativos de discapacidad funcional y deterioro de la calidad de vida, comparables con lo observado en los pacientes con trastorno depresivo mayor.

La pregabalina es un análogo estructural del ácido  $\gamma$ -aminobutírico, eficaz para el tratamiento de diversas entidades, entre las cuales se incluiría el TAG. Su absorción es rápida, tiene una cinética lineal y no se une a proteínas. Se elimina principalmente por el riñón y no inhibe a las enzimas del complejo enzimático citocromo P450. Este fármaco constituye una nueva clase de ansiolítico para el tratamiento del TAG, con un mecanismo de acción diferente al del resto de las drogas. Se une a la subunidad  $\alpha_2\text{-}\delta$  de los canales de calcio activados por voltaje y actúa como un inhibidor presináptico de la liberación de varios neurotransmisores excitatorios. Esta unión produce efectos ansiolítico, analgésico y anticonvulsivante.

El objetivo del presente estudio multicéntrico, efectuado a doble ciego y controlado con placebo, fue evaluar la hipótesis de que la pregabalina es rápidamente efectiva para el tratamiento de los síntomas de ansiedad de los pacientes con TAG. Se empleó alprazolam como comparador activo, dado que es el ansiolítico prescrito con mayor frecuencia en pacientes con TAG en los EE.UU.

## Pacientes y métodos

Se comparó la eficacia y tolerabilidad de 300, 400 o 600 mg/día de pregabalina con las de 1.5 mg/día de alprazolam para el tratamiento de los pacientes con TAG. La duración del tratamiento fue de 4 semanas, seguidas por un período de interrupción de 1 semana, durante la cual los pacientes no recibieron ninguna droga y fueron evaluados para la detección de síntomas de discontinuación. Las dosis de pregabalina y alprazolam fueron aumentadas de manera progresiva.

Los participantes tenían 18 años como mínimo y reunían los criterios de TAG incluidos en la Cuarta Edición del Manual Diag-

nóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). El diagnóstico se efectuó mediante la *Mini-International Neuropsychiatric Interview*. Además, los puntajes iniciales de la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) y la *Covi Anxiety Scale* debían ser iguales o mayores de 20 y 9, respectivamente. La detección sistemática consistió en la evaluación de los antecedentes psiquiátricos y del estado actual, y en la aplicación de las escalas mencionadas y de la *Raskin Depression Scale*. Se efectuó una evaluación médica completa, electrocardiograma y exámenes de laboratorio.

La determinación principal de la eficacia fue el cambio promedio en el puntaje total de la HAM-A. En segundo lugar, se tuvieron en cuenta los resultados de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), de la *Clinical Global Impression Improvement Scale* (CGI-I) y de la *Endicott Work Productivity Scale* (EWPS). Esta última escala se empleó para evaluar la calidad de vida. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento se determinaron por los efectos adversos observados o referidos espontáneamente por los pacientes. Además, se registró el uso de medicación concomitante y la adhesión al tratamiento. La *Physician Withdrawal Checklist* (PWC) se utilizó para evaluar los síntomas de abstinencia a las benzodiazepinas.

## Resultados

La distribución aleatoria incluyó a 454 pacientes. No se observaron diferencias de importancia entre los grupos en las características demográficas y clínicas. Al finalizar el estudio, una cantidad significativamente mayor de pacientes habían sido tratados con 300 mg/día de pregabalina en comparación con los que recibieron alprazolam, placebo o 600 mg de pregabalina. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que continuaron el estudio y los que lo abandonaron.

De acuerdo con el puntaje de la HAM-A y las determinaciones secundarias efectuadas, las 3 dosis de pregabalina y el alprazolam tuvieron eficacia significativamente superior al placebo. Una cantidad significativamente superior de pacientes tratados con 300 y 600 mg/día de pregabalina respondió al tratamiento en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Según los resultados de la CGI-I, los pacientes tratados con alprazolam presentaron un índice de respuesta significativamente superior respecto de aquellos que recibieron placebo. En cuanto a los pacientes tratados con 450 mg/día de pregabalina, se observó una diferencia significativa en comparación con los que recibieron placebo. Los resultados de la CGI-I y de la HAM-A señalaron que una cantidad significativamente superior de pacientes tratados con 300 mg de pregabalina respondió al tratamiento en comparación con los que recibieron alprazolam.

Tanto la pregabalina como el alprazolam tuvieron eficacia significativamente superior en comparación con el placebo desde la primera semana de tratamiento. Asimismo, las dosis de 300 mg y 600 mg de pregabalina resultaron significativamente superiores desde la primera semana respecto del alprazolam. No se hallaron datos a favor de la aparición de depresión relacionada con la administración de los fármacos. Todos los tratamientos se asociaron con reducción estadísticamente significativa del puntaje de la HAM-D en comparación con el placebo. En cuanto a los resultados de la EWPS, sólo la administración de 600 mg de pregabalina se asoció con mejoría significativa de la productividad laboral en comparación con el placebo. No obstante, la administración de 450 mg alcanzó un nivel de tendencia estadística.

En general, la administración de 300, 450 o 600 mg/día de pregabalina fue bien tolerada, con un porcentaje de abandono del tratamiento por efectos adversos del 3%, 8% y 15%, respectivamente; este porcentaje fue del 14% en el grupo de alprazolam y del 10% en el de placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, mareos y xerostomía, de carácter leve a moderado. El aumento ponderal medio para los pacientes tratados con 300, 450 o 600 mg/día de pregabalina, alprazolam o placebo fue de 1.1, 1.4, 1.9, 0.9 y 0.1 kg, respectivamente. La diferencia para todos los grupos tratados con fármacos en comparación con los que recibieron placebo fue estadísticamente significativa. No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en los resultados de la evaluación electrocardiográfica, clínica o de laboratorio.

Con respecto a la PWC, durante la primera visita el puntaje medio fue similar entre todos los grupos. Se observó lo mismo en la segunda visita de seguimiento, con excepción de los pacientes tratados con 600 mg/día de pregabalina, quienes presentaron un puntaje más elevado. De acuerdo con el análisis *post hoc* del puntaje de la HAM-A, sólo 3 pacientes presentaron ansiedad de rebote.

## Discusión

Los resultados del presente estudio señalan que la pregabalina tiene una efectividad comparable a la del alprazolam en el tratamiento de los pacientes con TAG. El efecto ansiolítico de la pregabalina fue rápido, dado que se observó en la primera semana de tratamiento. Además, la droga se asoció con mejoría significativa en el puntaje de síntomas físicos y somáticos de la HAM-A. Estas características distinguen a la pregabalina del alprazolam. Este último agente no fue eficaz en la reducción de los síntomas somáticos en la primera semana de tratamiento. Hasta el momento, no se conoce otro agente ansiolítico con una eficacia equivalente o con un inicio de acción más temprano en comparación con una benzodiazepina de potencia elevada. Cabe destacar que la dosis de alprazolam empleada en el presente estudio fue similar a la dosis promedio utilizada en el ámbito de la atención primaria. En consecuencia, la administración de una dosis diaria superior no sería clínicamente aceptable.

Debido a que no se une a las proteínas ni inhibe a las enzimas del citocromo P450, la pregabalina tiene un perfil de interacción con otras drogas favorable. La interrupción del tratamiento por efectos adversos aumentó a medida que se incrementó la dosis de pregabalina. No obstante, la dosis más baja resultó eficaz, sin que se observaran beneficios adicionales con su aumento. En cuanto a los efectos adversos, la mayoría fueron leves a moderados y de tolerancia rápida. La pregabalina en dosis de 300 mg se asoció con aumento ponderal similar al observado con alprazolam. A diferencia de lo hallado ante la discontinuación abrupta del tratamiento con dosis elevadas de benzodiazepinas, la interrupción del tratamiento con pregabalina no se asoció con ansiedad de rebote. De acuerdo con los resultados, la mayoría de los pacientes prefieren recibir la dosis de 300 mg/día de pregabalina, que tiene eficacia similar a la de dosis superiores.

En conclusión, la administración de 300 a 600 mg/día de pregabalina tiene efecto ansiolítico. No obstante, la dosis de 300 mg/día es la más eficaz y mejor tolerada.