

Eficacia y seguridad de paroxetina-alprazolam en casos de trastorno de ansiedad generalizada y depresión

Vega Lafarga Rosa María,* Mendiola Aceves Ernesto**

* Adscrita al Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Dr. Ángel Leaño. Universidad Autónoma de Guadalajara.

** Médico adscrito Clínica La Soledad, San Pedro Lagunillas Nayarit.

Revista Mexicana de Neurociencia

Noviembre-Diciembre, 2010; 11(6): 457-462

INTRODUCCIÓN

En México los trastornos neuropsiquiátricos ocupan el quinto lugar como carga de enfermedad y se espera que el problema crezca a causa de problemas como la pobreza, violencia, abuso de drogas y el envejecimiento de la población, entre otros factores. De esos trastornos neuropsiquiátricos, el más frecuente en la atención primaria es la ansiedad.¹ Se estima que la comorbilidad ansiedad-depresión en la comunidad puede llegar a ser hasta de 10 a 20% de modo que la comorbilidad en ambos padecimientos es más frecuente que la presentación aislada de los mismos.² Pese a su importante frecuencia sólo un pequeño porcentaje de los pacientes afectados recibe un tratamiento efectivo para estas

comorbilidades. Es importante resaltar que la ansiedad puede ser tan estresante e interferir tanto con la vida de una persona, que puede conducir a la depresión, produciendo una alta comorbilidad tanto en niños como en adultos.

La ansiedad generalizada se define como un estado caracterizado por dificultad para concentrarse, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo, sensación de estar al límite, inquietud, aprensión, insomnio, preocupación, fatigabilidad excesiva, dificultad para relajarse, irritabilidad, tensión muscular y alteraciones del sueño. Todo esto por un periodo = 6 meses y causando un malestar importante que conduce a un deterioro significativo del desempeño social y laboral.³ El trastorno mixto ansiedad-depresión se define como un estado en el cual los sínto-

RESUMEN

Introducción: El tratamiento oportuno y eficaz de la ansiedad en comorbilidad con depresión, se debe a la importancia de evitar las repercusiones asociadas a su inadecuado tratamiento a nivel de salud, económico, autoestima y laboral. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación paroxetina-alprazolam en pacientes con ansiedad generalizada en comorbilidad con depresión. **Material y métodos:** Se realizó un estudio clínico abierto, prospectivo, longitudinal y se evaluó en cuatro etapas en un lapso de 12 semanas posteriores a la visita inicial. Los pacientes recibieron el tratamiento paroxetina y alprazolam en combinación de dosis fija una vez al día. Se incluyeron 56 pacientes con diagnóstico de ansiedad generalizada y depresión según el DSM-IV. **Resultados:** La combinación fija paroxetina-alprazolam es una buena opción para el manejo de los síntomas ansiosos, debido a que se observó una reducción significativa en la severidad en los diferentes ítems de las escalas utilizadas durante las cuatro visitas. **Conclusión:** La combinación paroxetina-alprazolam brinda beneficios como aumento de la eficacia debido a su interacción sinérgica, disminución de las dosis de los fármacos y por consecuencia de los eventos adversos, preven-

Efficacy and safety of paroxetin-alprazolam in patients with generalized anxiety associated with depression

ABSTRACT

Introduction: The efficient and opportune treatment of anxiety associated with depression is important because we need to avoid the associated repercussions to its inadequate processing at the level of health, economic, self-esteem and labor. **Objective:** To evaluate the efficacy and security of the combination of paroxetin and alprazolam in patients with generalized anxiety associated with depression. **Material and methods:** A longitudinal, prospective, open clinical study was carried out and was evaluated in 4 phases in an interim of 12 weeks after the initial visit. The patients received the combination of paroxetin-alprazolam in fixed doses once a day and included 56 patients diagnosed with generalized anxiety and depression were included according to the DSM-IV. **Results:** The combination fixed paroxetin-alprazolam was a good option for the management of the anxiety symptoms, due to a significant reduction in the severity in the different symptoms as was observed in the scales utilized during the 4 visits. **Conclusion:** The combination paroxetin-

ción de tolerancia, además de combinar la rapidez de una benzodiacepina con la eficacia de un ISRS.

Palabras clave: Ansiedad, depresión, paroxetina, alprazolam.

alprazolam offers important benefits as increases the efficacy due to its synergistic interaction, reduction of dosages of the drugs by consequence of the adverse events, prevention of tolerance, besides combining the quickness of a benzodiazepine with the efficacy of an ISRS.

Key words: Anxiety, depression, paroxetin, alprazolam.

mas de ansiedad y depresión coexisten, aunque ambos no sean lo suficientemente graves como para que el trastorno se clasifique como de ansiedad o depresivo.⁴

La importancia del tratamiento oportuno de la ansiedad en comorbilidad con depresión radica en que el tratamiento inadecuado conduce a importantes repercusiones a nivel de salud, de autoestima, económico, abuso de sustancias, aislamiento social y problemas laborales, no sólo para el paciente identificado, sino para el resto de la familia; por otro lado, existe una tendencia de altas tasas de recaídas y reaparición, aunado a una baja posibilidad de remisión espontánea.

La elevada cantidad de pacientes con ansiedad que presentan depresión, representa un problema de salud pública en la actualidad, para el que no existe un tratamiento igualmente eficaz en todos los casos, adicional a esto, los efectos adversos y las posibles interacciones farmacológicas son considerables.⁵

Después de la adolescencia, el manejo con los distintos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antidepresivos atípicos e inhibidores de la mono amino-oxidasa, es una decisión médica que puede ser tan singular como las características individuales del paciente, ya que suelen mostrar diferentes perfiles de afectación psicosomática. Por lo tanto, se requieren tratamientos complementarios distintos,⁶ tales como las benzodiacepinas (BZ), que actúan en dos diferentes receptores de GABA_A; el tipo 1, con amplia distribución neuroanatómica y el tipo 2, concentrado en el hipocampo, cuerpo estriado y neocorteza. Los efectos ansiolíticos de las diferentes BZ están influidos por su relativa unión a receptores tipo 1 y 2.³ El uso de benzodiacepinas en principio, no deben prescribirse durante más de cuatro a seis meses, debido a la posibilidad de tolerancia, dependencia y riesgo de abuso.³

Sin embargo, es cierto que la calidad de vida de muchos pacientes depende del efecto terapéutico a

largo plazo de las BZ, inclusive hay estudios a largo plazo en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada que no muestran patrones de abuso, adicción o dependencia a benzodiacepinas.²

El Alprazolam es una triazolbenzodiacepina cuya unión al complejo benzodiacepílico GABA, favorece la afinidad por el neuroregulador (GABA) y con ello el ingreso del cloro al espacio intracelular, lo que representa una disminución de la excitación neuronal en el sitio de los receptores 1 y 2, los cuales median el efecto sedante e inhibidor de la locomoción. Esta benzodiacepina ha mostrado eficacia en el tratamiento de la ansiedad con trastornos de pánico y se emplea en trastornos de ansiedad, ansiedad asociada a depresión y en trastornos de pánico con o sin agorafobia. Un panel internacional de expertos en farmacoterapia de la ansiedad y la depresión definieron al uso de las benzodiacepinas, en especial en combinación con antidepresivos, como los principales fármacos de elección en la terapia de los trastornos de la ansiedad.⁷

Por otro lado, los ISRS pertenecen a una clase de antidepresivos utilizados en el trastorno por ansiedad, tratamiento de la depresión y algunos trastornos de la personalidad. Actúan aumentando los niveles extracelulares de serotonina e inhibiendo su recaptura por la neurona presináptica, incrementando así el nivel de serotonina disponible para unirse con el receptor postináptico. Tienen diferentes grados de selectividad para otros transportadores de monoaminas y poca afinidad de unión por los transportadores de la noradrenalina y la dopamina. De los ISRS, la paroxetina tiene amplia experiencia clínica en estudios bien controlados que documentan la eficacia ansiolítica, además de su eficacia en otros padecimientos como depresión, trastornos obsesivos compulsivos y trastornos de pánico.

Es, además, el único fármaco de su clase indicado en adultos para el trastorno obsesivo compulsivo, pánico, ansiedad social, ansiedad generalizada y estrés postraumático con inclusión de depresión mayor. Ante la conveniencia de acortar el tiempo de

latencia de paroxetina, se han propuesto asociaciones con distintas BZ.⁸ Ya que dos de cada tres casos de ansiedad generalizada se asocian con depresión⁹ y viceversa, la depresión en más de la mitad de las veces se asocia a algún grado de ansiedad⁶ y el tratamiento de todos estos casos suele ser insuficiente con antidepresivos o ansiolíticos de manera aislada.¹⁰

Por ello, el objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la combinación fija de paroxetina-alprazolam en pacientes con ansiedad generalizada cursando con depresión, ya que si bien es cierto que existen diversos tratamientos farmacológicos que han probado su eficacia en los trastornos de ansiedad, pocos estudios han evaluado la respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con ansiedad generalizada en comorbilidad con depresión. La importancia de esto es crucial, debido a la gran necesidad de tratar efectivamente ambas entidades, sin llegar a la polifarmacia y agravar el padecimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio clínico abierto, prospectivo, longitudinal, consistente en cuatro fases/etapas: Valoración (visita 1), Tratamiento (visita 2, 3) y Visita final (visita 4). El estudio tuvo un seguimiento de 12 semanas.

Población de estudio

Se incluyeron 56 pacientes con diagnóstico de ansiedad generalizada y depresión (DSM-IV); la elegibilidad para el estudio se determinó en la visita de valoración (día 1). Se incluyeron sujetos masculinos y/o femeninos que cumplieran los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Consentimiento informado firmado.
- Edad entre 18 y 45 años.
- Prueba de embarazo en orina negativa.
- Pacientes con diagnóstico de ansiedad generalizada y depresión (DSM-IV).
- Escala de Hamilton para Ansiedad (14 ítems $3 \geq 15$ (visita 1).
- Escala de Impresión Clínica Global $3 \geq 4$ (visita 1).

Criterios de exclusión:

- Diabetes mellitus tipo 1 y 2.

- Hipertensión arterial.
- Mujeres embarazadas o lactando.
- Antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
- Pacientes con falla en cualquier órgano.

Dosis y administración

Después de completar los procedimientos de escrutinio y haber firmado la hoja de consentimiento informado los pacientes fueron enrolados. Los pacientes recibieron una vez al día la combinación de paroxetina-alprazolam en tableta con dosis fija, por vía oral. Cada tableta contenía: clorhidrato de paroxetina hemidrato equivalente a 20 mg de paroxetina y alprazolam 0.25 mg.

Valoración:

- **Visita 1:** Visita de valoración (día 1) en la que a los pacientes se les aplicó la Escala de Hamilton para Ansiedad (HARS). La escala consta de 14 ítems pudiendo obtener dos puntuaciones que correspondan con ansiedad psíquica (ítems 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 14) o con ansiedad somática (ítems 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13). Es sensible a las variaciones a través del tiempo o después de recibir tratamiento. Deben puntuarse los ítems de acuerdo con los siguientes criterios: 0 = Ausente; 1 = Intensidad ligera; 2 = Intensidad media; 3 = Intensidad elevada; 4 = Intensidad máxima (Invalidante).

El rango de puntuaciones oscila entre 0 y 56 puntos, de modo que una puntuación $3 \geq 15$ corresponde a ansiedad moderada/grave. Una puntuación de 6 a 14 corresponde a ansiedad leve. Una puntuación de 0 a 5 corresponde a ausencia o remisión del trastorno.

Adicionalmente se aplicó la Escala de Impresión Clínica Global (CGI-SI) para valorar la gravedad del cuadro y su mejoría a lo largo del tiempo tras el tratamiento: "Basándose en su experiencia ¿Cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?" Se consideraron las siguientes opciones: 0 = No evaluado; 1 = Normal, no enfermo; 2 = Dudosamente enfermo; 3 = Levemente enfermo; 4 = Moderadamente enfermo; 5 = Marcadamente enfermo; 6 = Gravemente enfermo; 7 = Entre los pacientes más extremadamente enfermos.

Se aplicó también la Escala de Mejoría Global (CGI-GI): "Comparado con el estado inicial ¿Cómo se encuentra el paciente en estos momentos?". 0 = No evaluado; 1 = Mucho mejor; 2 = Moderada-

mente mejor; 3 = Levemente mejor; 4 = Sin cambios; 5 = Levemente peor; 6 = Moderadamente peor; 7 = mucho peor.

- **Visitas 2 y 3:** Durante las visitas 2 (día 30) y 3 (día 60) se aplicaron las mismas escalas de evaluación y se tomaron datos para posibles efectos adversos.
- **Visita 4:** Visita de evaluación final a las 12 semanas de seguimiento.

La seguridad se evaluó durante el estudio por medio de la valoración de eventos adversos.

Ética

El presente estudio realizado en conformidad con los principios éticos que tienen origen en la declaración de Helsinki y es consistente con las buenas prácticas clínicas para investigaciones con productos farmacéuticos.

RESULTADOS

Población

Para el estudio se evaluó un total de 56 pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG DSMIV). Del total de pacientes, 41 correspondieron al sexo femenino (73.2%) y 15 del sexo masculino (26.7%), las edades oscilaron entre los 18 y 68 años con una media de 29.14 ± 3 años. El 85% de los pacientes fueron casados, 87.5% tenía como máximo grado escolar la primaria, 23.2% no tenían ocupación y 32.1% estaban dedicados a labores domésticas (Tabla 1).

Los hallazgos en la evaluación de la Escala de Ansiedad de Hamilton mostraron una prevalencia de la gravedad de los síntomas en ansiedad moderada a grave en 76.7% ($n = 43$) y ansiedad leve en 23.3% ($n = 13$) restante. Se observó durante la visita basal, el elevado índice de severidad para cada ítem de la Escala de Ansiedad de Hamilton entre 85 a 100%. Despues de tratamiento y durante la segunda visita de seguimiento se observó una reducción del índice de severidad para cada ítem de la escala de Ansiedad que iba desde 20 a 62%. Como se muestra en la figura 1, durante la visita 3, se notó una reducción casi total del índice de severidad para cada ítem de la Escala de Ansiedad desde 5 hasta 0%. En la figura 2 se describen los resultados de acuerdo con las subescalas de ansiedad en la Escala de Ansiedad de Hamilton (ansiedad psíquica y ansiedad somática) observándose el beneficio en ambas subescalas.

Tabla 1 Datos demográficos de los pacientes evaluados		
Datos demográficos	n	Porcentaje
<i>Edad, años</i>		
18-24	4	7.14
25-34	13	23.21
35-44	25	44.64
45-54	8	14.28
55-64	3	5.35
> 65	3	5.35
<i>Sexo</i>		
Femenino	41	73.2
Masculino	15	26.7
<i>Escolaridad</i>		
Analfabeta	5	8.9
Primaria	49	87.5
Secundaria	2	3.5
Preparatoria o más	0	-
<i>Ocupación</i>		
Ninguna	13	23.2
Hogar	18	32.1
Estudiantes	0	-
Oficios varios	25	44.6
<i>Estado Civil</i>		
Soltero	2	3.5
Casado	47	85
Unión libre	5	8.9
Separado	2	3.5

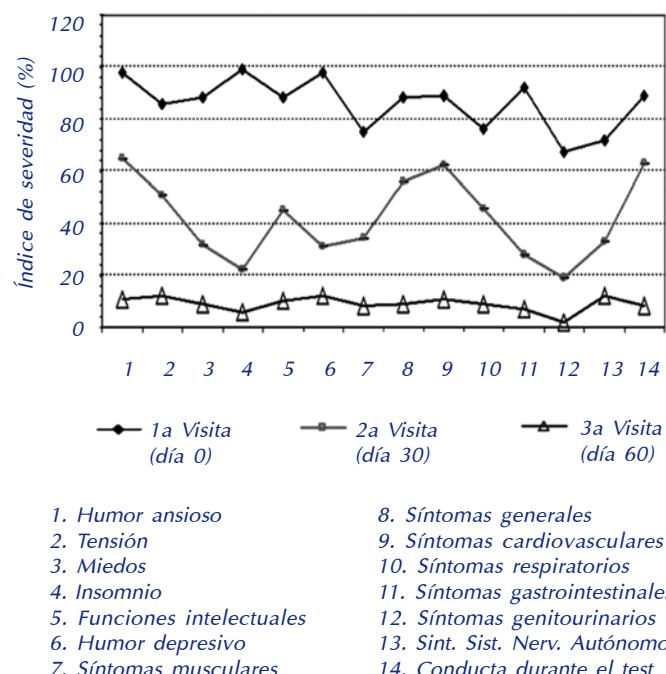


Figura 1. Porcentaje del índice de severidad para cada ítem de la Escala de Ansiedad de Hamilton (HARS) en 56 pacientes tratados con paroxetina-alprazolam.

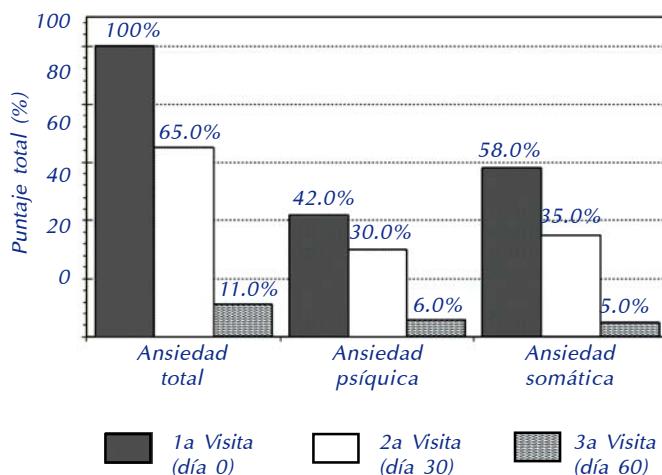


Figura 2. Porcentaje del puntuaje total de la escala de Ansiedad de Hamilton (HARS) y de las subescalas de Ansiedad Psíquica y Ansiedad Somática en pacientes tratados con paroxetina-alprazolam.

Tabla 2		
Eventos adversos no serios	No. pacientes	%
2a Visita (día 30)	1	1.70
3a Visita (día 60)	1	1.70
4a Visita (día 90)	1	1.70
Total de eventos adversos no serios	3	5.30

De los 56 pacientes incluidos en el estudio, 33.9% ($n = 19$) presentaban como antecedente una enfermedad orgánica, el restante 66.0% ($n = 37$) no tenía dicho antecedente. Por otra parte, de los pacientes que concluyeron el estudio solamente se reportaron tres eventos adversos no serios y transitorios sin ameritar tratamiento (dos casos somnolencia y uno de hiporexia) (Tabla 2).

Finalmente, también se observaron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación de la Escala de Impresión Clínica global en la mejoría global (CGI-GI) con puntaje de 25.2 ± 5.2 en la visita basal y de 10.3 ± 8.3 en la visita final a las 12 semanas ($p < 0.05$).

DISCUSIÓN

En la actualidad no hay monoterapia que combine la rapidez en el inicio de acción de las benzodiacepinas con la eficacia de los ISRS, ya que si bien es cierto que tanto los ISRS como los inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina pueden ser efectivos

en la depresión con ansiedad asociada, éstas tienen el inconveniente de tener un inicio de acción lento, el cual requiere con frecuencia de benzodiacepinas para lograr el control inicial de los síntomas.

Los resultados observados en el presente estudio muestran que la combinación paroxetina-alprazolam es una buena alternativa, en el manejo de los síntomas ansiosos, ya que después de tratamiento y durante la segunda visita de seguimiento se observó una reducción del índice de severidad para cada ítem de la escala de ansiedad que iba desde 20 a 62% y durante la visita 3 se pudo constatar una reducción casi total del índice de severidad para cada ítem de la escala de ansiedad desde 0 hasta 5%, mejorando además la calidad de vida en general durante el transcurso del estudio, lo cual se pudo corroborar en la escala de impresión clínica global en la mejoría global (CGI-GI).

Este buen resultado se debe en buena medida a la eficacia de las Benzodiacepinas en el tratamiento de los síntomas somáticos, mientras que los ISRS son más efectivos en los síntomas psíquicos de la ansiedad.¹¹

CONCLUSIÓN

La combinación de fármacos, como paroxetina-alprazolam, que actúan a diferentes niveles a través de distintos mecanismos de acción, proporcionan beneficios potenciales tales como: aumentar la eficacia a través de la interacción sinérgica; disminuir la dosis del fármaco; disminuir los efectos adversos y prevenir la tolerancia al antidepresivo.^{12,13}

AGRADECIMIENTOS

El Medicamento proporcionado para el presente estudio, fue proporcionado por LABORATORIOS RIMSA.

REFERENCIAS

1. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ. Evidence guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British association for psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005; 18: 567-96.
2. Boussard M, Gaspar E, Labraga P, Dottone A. Pautas terapéuticas de los trastornos de ansiedad. *Rev Psiquiatr Urug* 2002; 66: 130-52.
3. Reus VI. Trastornos mentales. Sección 5: Trastornos psiquiátricos. En: Harrison. *Principios de Medicina interna*. 16a Ed. Mc. Graw Hill Interamericana Editores; 2003, p. 2811.
4. Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, Kim-Cohen J, Goldberg D, Gregory AM, Poulton R. Depression and Generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 651-60.

5. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007).
6. Baldessarini RJ. Fármacos y tratamiento para trastornos psiquiátricos. Depresión y trastornos de ansiedad. En: Goodman, Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. McGraw Hill Interamericana Editores; 2003, p. 455-91.
7. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: VI. Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders, 1992-1997. *Depress Anxiety* 1999; 9: 107-16.
8. Calvo G, García-Gea C, Luque A, Morte A, Dal-Ré R, Barbanoj M. Lack of Pharmacologic Interaction Between Paroxetine and Alprazolam at Steady State in Healthy Volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 268-76.
9. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 355-64.
10. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in Treatment Outcome in Outpatients with Anxious Versus Nonanxious Depression: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 342-51.
11. Brawman-Mintzer O. Pharmacologic treatment of generalized anxiety disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2001; 24: 111-37.
12. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. *Life Sci* 1996; 58: 23-28.
13. Tallarida RJ, Stone DJ Jr, Raffa RB. Efficient designs for studying synergistic drug combinations. *Life Sci* 1997; 61: 417-25.



Correspondencia: Dra. Rosa María Vega Lafarga
Carretera Nogales 850
Col. La venta del Astillero
C.P. 45220 Zapopan, Jalisco.
Tel.: (0133) 377-0019 Fax: 0133 3151-0150
Correo electrónico: chorak@gruporimsa.com.mx