

USO DE LA PREGABALINA EN EL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (TAG)

Dr. Marcelo Cetkovich-Bakmas

Jefe del Departamento de Psiquiatría de INECO

Jefe de Psiquiatría del Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro

Secretario científico de la AAP

Las bases neurobiológicas del miedo y la ansiedad se conforman en un sistema altamente complejo que involucra estructuras cerebrales como la corteza prefrontal orbito-medial, el cíngulo anterior, la ínsula anterior, el hipotálamo, el tálamo sensorial, y otros núcleos del tronco cerebral, teniendo al complejo nuclear amigdalino como un punto central en la regulación del tráfico de información. Estos sistemas, a su vez, utilizan una serie de neurotransmisores como los péptidos CRH (Hormona liberadora de corticotrofina), el Neuropeptido Y y la sustancia P, así como neurotransmisores monoaminérgicos (Serotonina, Dopamina) y los aminoácidos GABA y glutamato (1,3,4,19). Esta complejidad nos permite comprender como fármacos con mecanismos de acción tan diversos, tienen efectos terapéuticos en las patologías en estudio (22,24).

Antes de la introducción de las benzodiazepinas, los fármacos disponibles para el tratamiento de la ansiedad eran los antidepresivos tricíclicos, los antihistamínicos, los barbitúricos y el meprobamato. La primera benzodiazepina, el clordiazepóxido, fue introducida en 1959; desde entonces el abordaje farmacológico de los trastornos por ansiedad involucró al uso de las benzodiazepinas en forma casi exclusiva (9). Estos fármacos, de los cuales inicialmente se pensó que estaban desprovistos de efectos indesea-

dos, mostraron que conllevan, en pacientes predispuestos, el riesgo de la dependencia y el desarrollo de síndrome de retiro. Además, se ha demostrado que producen marcados efectos a nivel cognitivo y sedación (2). El uso inadecuadamente prolongado de benzodiazepinas ha sido asociado con deterioro en dominios cognitivos como la habilidad visuo-espacial, la velocidad de procesamiento y el aprendizaje verbal (20). El reconocimiento de esto motivó una reducción en la indicación de benzodiazepinas para el tratamiento prolongado de los trastornos de ansiedad (21). Pregabalina podría contribuir, como se verá a continuación, a resolver ese problema terapéutico.

El tardío reconocimiento del TAG como entidad clínica separada, retrasó la realización de estudios controlados que demostraran la especificidad de los tratamientos (23). El manejo farmacológico del TAG, por su carácter crónico y recidivante, tiende a prolongarse en el tiempo. En este contexto el perfil de eventos adversos de los fármacos utilizados cobra relevancia, lo que provocó la búsqueda de nuevos horizontes (13).

Los antidepresivos de la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (7,17), junto con los duales como la venlafaxina y la mirtazapina, se utilizan en la actualidad en forma intensiva y con buenos resultados (8). Sus principales efectos adver-

Los efectos secundarios son de índole digestiva o sexual, lo que motiva que muchos pacientes, sobre todo los más jóvenes, muestren una adherencia terapéutica baja. Por otro lado, por ser sustratos de la familia del Citocromo P450, muestran un potencial de interacciones farmacocinéticas con otros fármacos de singular importancia (10). De allí que la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas sea permanente. La buspirona, una agonista 5-HT₁, también ha sido utilizado con éxito diverso.

Es en este contexto que la pregabalina surge como una opción renovadora por varias razones que involucran novedades en cuanto a su mecanismo de acción y un perfil metabólico que disminuye el riesgo de interacciones.

La pregabalina es una nueva clase de fármaco, con un mecanismo de acción diferente: no tiene actividad sobre el receptor gabaérgico tipo A, ni tiene afinidad por receptores benzodiazepínicos, ni se liga a ningún receptor serotoninérgico. Al unirse a la subunidad $\alpha_2\text{-}\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes -con una afinidad tres veces mayor al gabapentin-, determina una modulación de la liberación excesiva de aminoácidos excitatorios como el glutamato, noradrenalina, la sustancia P, y el péptido ligado al gen de la calcitonina, en neuronas hiperexcitadas. Los canales de calcio voltaje dependientes son necesarios para la liberación de neurotransmisores, controlando la fusión de las vesículas sinápticas con las membranas presinápticas. La unión de la pregabalina a su receptor $\alpha_2\text{-}\delta$ determina una reducción rápida del ingreso de calcio, lo que reduce el exceso de excitocitosis de las vesículas sinápticas en el cerebro y la médula espinal. Es importante destacar que el efecto de reducción de la liberación de aminoácidos excitatorios de la pregabalina, ocurre en exceso de excitación de la neurona presináptica. De esta manera, pregabalina tiene poco

efecto en la función neuronal en condiciones de actividad normal, lo que determinaría su eficacia ansiolítica, anticonvulsivante y antinociceptiva (14).

La farmacodinamia de la pregabalina le confiere efectos ansiolíticos clínicamente significativos, con una clara menor afectación de la función cognitiva y el nivel de alerta. También tendría un mejor perfil sobre el sueño que las benzodiazepinas al aumentar el tiempo de sueño lento profundo.

A nivel experimental la pregabalina ha demostrado efectos ansiolíticos en diversos modelos animales de ansiedad como el laberinto elevado, los tests de conflicto de Vogel y Geller y el test de suspensión de la cola.

La pregabalina tiene una farmacocinética lineal, siendo mínimamente metabolizada y excretándose mayormente sin cambios. Su absorción es rápida, con un pico plasmático a la hora de la ingesta. Las comidas disminuyen los niveles plasmáticos hasta en un 30%. Muy liposoluble, atraviesa con facilidad membranas y no se liga a proteínas. El 92% de la pregabalina se recupera en orina sin cambios, no siendo ni sustrato ni inhibidor de isoenzimas del citocromo P450. El tiempo medio de eliminación es de 6.3 horas. Su eliminación depende en forma directa del clearance de creatinina (14).

Diversos estudios se han llevado a cabo dirigidos a establecer la eficacia y seguridad de la pregabalina en el tratamiento del TAG.

En un estudio pivotal, por ser el primero controlado, Pande y colaboradores (15) estudiaron 276 pacientes asignados en forma aleatoria y en doble ciego para recibir pregabalina en dosis fijas de 150 ó 600 mg diarios, 6 mg diarios de lorazepam o placebo, durante cuatro semanas. Los resultados de la medida de eficacia primaria, los cambios en la escala de ansiedad de Hamilton entre el nivel basal y luego del tratamiento, mostraron que tanto las dos dosis de pregabalina como el loraze-



pam eran superiores al placebo. Como es de esperar por la dosis seleccionada, los 6 mg de lorazepam superaron levemente a las dos dosis de pregabalina, que no tuvieron diferencias entre sí. En la subescala de síntomas somáticos no hubo diferencias entre las tres ramas activas, mientras que el lorazepam y los 600 mg de pregabalina disminuyeron en forma significativa la subescala de síntomas psíquicos de la HAM-A. El análisis semanal mostró que, al igual que el lorazepam, pregabalina en 600 mg/día produjo una reducción sintomática desde la primera semana. Es éste un aspecto a destacar, si tenemos en cuenta las latencias en la respuesta ante el tratamiento del TAG con antidepresivos. El principal efecto colateral de la pregabalina fueron los mareos, no registrándose eventos adversos graves en este grupo. Es fundamental señalar que se evaluó mediante la PWC (*Physician withdrawal checklist change score* - Lista del médico de chequeo de síntomas de retiro) los síntomas de retiro. Si bien ambas drogas activas mostraron niveles más elevados que el placebo, sólo en el caso del lorazepam los mismos alcanzaron niveles significativos.

En un estudio similar Feltner y colaboradores (5) estudiaron 271 pacientes distribuidos en cuatro ramas: pregabalina 50 mg tres veces al día, 200 mg tres veces al día, lorazepam 2 mg tres veces al día o placebo. La dosis de 200 mg tres veces al día fue eficaz para reducir los síntomas de ansiedad, al igual que el lorazepam, lo cual se evidenció, en ambos casos, a partir de la primera semana de tratamiento. Dentro del perfil de eventos adversos, en este estudio se remarca la baja incidencia de efectos a nivel sexual que ocurrió con ambas dosis de pregabalina.

Rickels y colaboradores (18) evaluaron, en un estudio randomizado doble ciego, pregabalina en dosis de 300 mg/día, 450 mg/día ó 600 mg/día, comparando con alprazolam 1.5 mg/día o placebo. Los resultados fueron

positivos para la pregabalina en las tres dosis estudiadas, comparables a la del alprazolam y, nuevamente, con una respuesta que se evidencia a partir de la primera semana de tratamiento. La eficacia ansiolítica de pregabalina fue notable por la celeridad en la respuesta, con diferencias significativas en la primera semana lo cual, sumado a la mejoría significativa en los subescores de Ansiedad Psíquica y somática de la pregabalina, diferenciaron a la pregabalina del alprazolam, que no fue eficaz en la primera semana para reducir síntomas somáticos.

Los eventos adversos fueron moderados con reducción progresiva de su intensidad. Los síntomas de retiro no fueron significativos y, lo que es más importante, no hubo signos de rebote sintomático una vez finalizado el estudio entre los pacientes que tomaron pregabalina. Pohl y colaboradores (16), además de confirmar estos hallazgos en otro estudio, verificaron que no existían diferencias en la administración de pregabalina en un esquema de dos tomas diarias contra uno de tres tomas diarias, como haría pensar la farmacocinética del fármaco.

Feltner y colaboradores (6) reseñan los datos que muestran que el TAG tiene en muchos casos un carácter más crónico, recidivante e incapacitante que los propios trastornos depresivos. En base a esto diseñan un estudio que pone a prueba los efectos a largo plazo de la pregabalina. Pacientes que en una fase inicial abierta de ocho semanas, tuvieron una respuesta favorable en tratamiento con 450 mg/día de pregabalina, son re-randomizados para entrar a una segunda fase doble ciego contra placebo de 24 semanas, al cabo de las cuales entraron en una tercera fase de discontinuación. Aquellos pacientes que mostraron respuesta positiva a la pregabalina en la fase abierta y fueron incorporados a la segunda fase, mostraron una tasa de recaída menor y más lenta que aquellos que

entraron a la rama placebo. Al finalizar los seis meses de la fase doble ciego, un 42% de los pacientes que recibieron pregabalina y un 65,3% de los que recibieron placebo cumplieron criterios de recaída. Además la pregabalina mostró eficacia para mantener la mejoría de los síntomas de ansiedad y la mejoría funcional inicial. Debido a que la mayoría de los eventos adversos ocurrieron durante la fase de tratamiento abierto, la incidencia de los mismos durante la fase de doble ciego fue baja. En la fase de discontinuación no hubo diferencias entre pregabalina y placebo en la aparición de síntomas de privación, lo que indica un muy bajo nivel de adictividad del fármaco.

En un estudio comparativo, venlafaxina 75 mg y pregabalina en dosis de 400 y 600 mg diarios fueron equipotentes para producir mejoría sintomática, con un efecto más precoz por parte de la pregabalina (12). El mismo grupo demostró en un estudio randomizado doble ciego contra placebo, que pregabalina en dosis flexibles de 150 a 600 mg diarios, fue eficaz, segura y bien tolerada en una población de pacientes añosos (11).

Tolerancia de la Pregabalina

Todos los estudios reseñados muestran que la pregabalina es un fármaco con un perfil de eventos adversos de leve a moderado, los cuales tienden a reducirse con el paso del tiempo. Los principales fueron:

- Mareos
- Somnolencia
- Náuseas
- Cefaleas
- Constipación
- Boca Seca
- Diarrea
- Insomnio
- Vómitos

En algunos estudios se reportan cuadros breves de euforia, fenómeno que podría

haber sido generado por un inadecuado relevamiento de antecedentes indicativos de trastornos del espectro bipolar. La baja incidencia de efectos a nivel sexual es un dato que debe destacarse, dado que el TAG es un trastorno de inicio juvenil, en el cual los efectos colaterales a este nivel son frecuente causa de abandono terapéutico.

Por otro lado, varios estudios controlaron la presencia de síntomas de retiro ante la discontinuación, mostrando una baja incidencia de los mismos.

Conclusiones

El TAG es una condición clínica que produce elevados niveles de discapacidad y malestar. Su prevalencia, según estudios recientes, podría superar incluso a los trastornos anímicos, si tenemos en cuenta su carácter recidivante y fluctuante. De allí la necesidad de contar con nuevos y mejores tratamientos desde el punto de vista farmacológico. La pregabalina aparece como una alternativa importante habiendo mostrado eficacia aguda comparada con placebo y con fármacos ya probados como el lorazepam, el alprazolam y la venlafaxina. Su perfil de tolerancia es bueno, mostrando un bajo perfil de eventos adversos, estando casi desprovista de eventos adversos severos. Pregabalina se muestra eficaz en el mantenimiento de la respuesta terapéutica y en la mejoría de los síntomas físicos y cognitivos de la ansiedad. Asimismo, sería eficaz y segura en la tercera edad. Si bien no se reportan quejas cognitivas en primera instancia, el perfil de efectos neurocognitivos deberá ser evaluado en estudios controlados ad-hoc.

Todos los datos expuestos sobre pregabalina, que ha sido aprobada para uso en el TAG por parte de EMEA y ANMAT y está en vías de aprobación por parte de la FDA, la muestran como una alternativa alentadora para los profesionales y los pacientes.



Referencias bibliográficas

1. Adolphs R, Tranel D, Damasio AR. The human amygdala in social judgment. *Nature* 1998; 393(6684):470-4.
2. Buffett-Jerrott SE, Stewart SH. Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des* 2002; 8(1):45-58.
3. Charney DS, Drevets WC (2002). Neurobiological Basis of Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle and C. Nemeroff, 2002 American College of Neuropsychopharmacology: 902-931.
4. Davis, M. Neural Circuitry of Anxiety and Stress Disorders. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle and C. Nemeroff, 2002 American College of Neuropsychopharmacology 2002; 932-953.
5. Feltner DE, Crockatt JG et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(3):240-249.
6. Feltner DE, Wittchen HU, Kavoussi R et al. Long-Term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(1):18-28.
7. Gorman JM, Kent JM et al. Current and Emerging Therapeutics of Anxiety and Stress Disorders. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle and C. Nemeroff, 2002 American College of Neuropsychopharmacology 2002:968-981.
8. Kapczinski F, Lima MS, Souza JS et al. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD003592.
9. Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15(2):99-105.
10. Masand PS, Gupta S. The safety of SSRIs in generalised anxiety disorder: any reason to be anxious? *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2(5):485-93.
11. Montgomery SA, Chatamra K, Baldinetti F et al. Efficacy and safety of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder in elderly patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16(Suppl 4):S458-459.
12. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(5):771-782.
13. Nutt DJ, Ballenger JC et al. Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(4): 315-25.
14. Owen RT. Pregabalin: Its Efficacy, safety and tolerability profile in Generalized Anxiety. *Drugs of Today* 2007; 43(9):601-610.
15. Pande AC, Crockatt JG et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160(3):533-540.
16. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(2):151-158.
17. Poltronieri SC, Zangrossi H Jr. et al. Antipanic-like effect of serotonin reuptake inhibitors in the elevated T-maze. *Behav Brain Res* 2003; 147(1-2):185-92.
18. Rickels K, Pollack MH et al. Pregabalin for Treatment of Generalized Anxiety Disorder. A 4-Week, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pregabalin and Alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(9):1022-1030.
19. Sotres-Bayon F, Bush DE et al. Emotional Perseveration: An Update on Prefrontal-Amygdala Interactions in Fear Extinction. *Learning & Memory* 2004; 11:525-535.
20. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(Suppl 2):9-13.
21. Stewart SH, Westra HA. Benzodiazepine side-effects: from the bench to the clinic. *Curr Pharm Des* 2002; 8(1):1-3.
22. Strange BA, Dolan RJ. B-Adrenergic modulation of emotional memory-evoked human amygdala and hippocampal responses. *PNAS* 2004; 101(31):11454-11458.
23. Wittchen HU, Linden M et al. Generalized anxiety disorders (GAD)--a neglected illness? Background und aims of the GAD-P study. *Fortschr Med Orig* 2001; 119(Suppl 1):1-4.
24. Xu K, Ernst M et al. Imaging genomics applied to anxiety, stress response, and resiliency. *Neuroinformatics* 2006; 4(1):51-64.