

Tratamiento con gabapentina de los trastornos de la ansiedad

J.A. Macías Fernández^a, F. Alonso del Teso^b y M. Ruiz^c, en representación del Grupo Español para el Estudio de GBP en Trastornos de la Ansiedad

^aServicio de Psiquiatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. España.

^bCentro de Salud Mental Benavente. Valladolid. España.

^cLaboratorios Pfizer S.A. Valladolid. España.

INTRODUCCIÓN

La gabapentina es un fármaco neuromodulador, estructuralmente relacionado con el ácido gammaaminobutírico (GABA). Su mecanismo de acción se centra principalmente en tres puntos: aumento de la producción de GABA y disminución de la de glutamato mediante la actividad sobre la enzima sin interactuar con los receptores del GABA^{1,2}, que presenta múltiples mecanismos de acción. Sus destacables propiedades farmacocinéticas (rapidez de acción, baja probabilidad de interacciones farmacológicas, sin necesidad de controlar sus concentraciones plasmáticas, sin riesgo aparente de dependencia o tras sobredosificación, y buena tolerancia) hacen de él un fármaco fácil de utilizar, tanto en monoterapia como en como terapia añadida, incluso en poblaciones de riesgo^{3,4}.

Varios grupos farmacológicos han demostrado su efectividad en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, incluyendo los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y benzodiazepinas (BZD). No obstante, existe un porcentaje no despreciable de pacientes que no responde óptimamente a ninguno de estos fármacos, y otro aún más significativo que presenta efectos adversos que dificultan el cumplimiento terapéutico. Estudios preclínicos han demostrado efectos de tipo ansiolítico dosis-dependientes en varios tests de conducta tras la administración de gabapentina en ratas, con una magnitud de estos efectos comparable a la de las BZD⁵. En los estudios clínicos realizados con gabapentina en pacientes con epilepsia se han comunicado mejorías en el estado de ánimo y en el bienestar general⁶. Recientes estu-

dios preliminares sugieren un papel relevante de la gabapentina en monoterapia o en terapia añadida en pacientes con diversos trastornos psiquiátricos que necesitan un tratamiento antiepiléptico asociado y para los que presentan un trastorno de ansiedad primario o comórbido⁷⁻¹⁴. Estos estudios muestran efectos ansiolíticos e hipnóticos de la gabapentina distintos de los de las BZD, con beneficios añadidos, como una mayor latencia en la aparición de los efectos y una ausencia de acción miorelajante y de adicción.

Por todo ello, decidimos considerar el papel que la gabapentina pudiera tener en el tratamiento de la ansiedad, por lo que diseñamos este estudio, dirigido a evaluar la efectividad y el perfil de tolerancia de la gabapentina en pacientes con diagnóstico de al menos un trastorno de ansiedad (DSM-IV).

PACIENTES Y MÉTODO

Diseño

Estudio descriptivo, prospectivo, de seguimiento de una cohorte de 1.071 pacientes de ambos sexos mayores de 18 años, diagnosticados de al menos un trastorno de ansiedad (DSM-IV), con una puntuación basal en la escala de Hamilton de ansiedad HAM-A ≥ 14 y en los que, a juicio del investigador, estuviera indicado el tratamiento con gabapentina. Se excluyeron del estudio las mujeres embarazadas o en período de lactancia, las mujeres fértiles que tuvieran previsto quedarse embarazadas en los siguientes 4 meses y los pacientes con hipersensibilidad a la gabapentina.

Variables

Se controlaron las siguientes variables: antecedentes familiares, edad, sexo, peso, diagnóstico de trastornos de ansiedad (DSM-IV) (trastorno mixto ansiedad-depresión, trastorno por ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, crisis de pánico, fobia, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, otros trastornos de ansiedad) y cualquier otra enfermedad psiquiátrica y/o médica asociada.

Correspondencia: Dr. J.A. Macías Fernández.
 Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
 Ramón y Cajal, 3. Planta 11. Consultas de Psiquiatría. 47005
 Valladolid. España.

Tabla 1. Pérdidas durante el seguimiento

	Inicio	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Total
Pacientes					
Pacientes en estudio	1.071 (100%)	981	935	911	911 (85,06%)
Pacientes perdidos					
Pérdida de seguimiento		21	13	9	43 (4%)
Intolerancia		29	8	1	38 (3,5%)
Respuesta insuficiente		11	8	6	25 (2,3%)
Enfermedad intercurrente		2	1	0	3 (0,2%)
Otra		27	16	8	51 (4,8%)
Total					160 (14,9%)

Instrumentos de medida

Para la evaluación de los pacientes se emplearon la Escala de Hamilton de Ansiedad (HAM-A), y la Escala de Impresión Clínica Global de Gravedad (ICG-G) y Mejoría (ICG-M).

Protocolo de tratamiento y características del seguimiento

La dosis de inicio fue de 1.200 mg/día por paciente, ajustándose durante el seguimiento siguiendo las indicaciones del fármaco, hasta un máximo de 3.600 mg/día. A cada paciente se le realizaron 4 visitas: basal, visita 1 (al mes), visita 2 (a los 2 meses), y visita 3 (al tercer mes) durante un período de estudio de 18 meses.

Con el fin de disminuir la variabilidad entre diferentes observadores, todas las evaluaciones fueron realizadas por una misma persona con amplia experiencia en el tema.

Esquema de visitas

Visita inicial

- Inclusión de los pacientes que cumplan los criterios.
- Anamnesis (recogida de datos).
- Prescripción de la medicación a estudio.

Visitas 1, 2 y 3 (primero, segundo y tercer mes)

- Test de Hamilton de Ansiedad (HAM-A).
- Escala de Impresión Clínica Global de Gravedad (ICG-G).
- Cumplimiento terapéutico y medicación asociada (fármaco y dosis).
- Acontecimientos adversos y enfermedades asociadas.
- Abandono (fecha y causa).

ANÁLISIS Y TRATAMIENTO DE LOS DATOS

Se ha realizado un análisis descriptivo y se han empleado medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y cualitativas. Se utilizó la prueba de la χ^2 para comparación de variables cualitativas y la de la t de Student para contrastar los cambios en la evolución de los pacientes en valor absoluto. El nivel de significación estadística utilizado ha sido $\alpha = 5\%$.

RESULTADOS

Descripción de la muestra

De los 1.071 pacientes iniciales, concluyeron el estudio un total de 911 (85,06%). Las causas de abandono al final y en las distintas revisiones se recogen en la tabla 1 (pérdidas en el seguimiento, intolerancia, respuesta insuficiente, enfermedad intercurrente, otras). La edad media de la muestra fue de $42,2 \pm 14,3$ años y el 57% eran mujeres. Destaca que el 46% de los pacientes padecían un trastorno mixto de ansiedad-depresión, y el 25% estaban diagnosticados de trastorno por ansiedad generalizada; el resto de los diagnósticos fue mucho menos frecuente, como se recoge en la tabla 2.

Resultados de la valoración clínica (escalas)

– Escala de Hamilton de Ansiedad (HAM-A): se observó una disminución de la valoración media del $53,7 \pm 25,7\%$ ($28,7 \pm 7,5$ a $13,3 \pm 8,3$ puntos) desde la visita

Tabla 2. Enfermedad de los pacientes

Diagnóstico		Global, n (%)
Trastorno mixto ansiedad-depresión	No	575 (53%)
	Sí	496 (46%)
Trastorno ansiedad generalizada	No	795 (74%)
	Sí	276 (25%)
Trastorno obsesivo compulsivo	No	1.003 (93%)
	Sí	68 (6%)
Crisis de pánico	No	979 (91%)
	Sí	92 (8%)
Fobia	No	1.018 (95%)
	Sí	53 (4%)
Trastorno por estrés postraumático	No	1.044 (97%)
	Sí	27 (2%)
Trastorno por estrés agudo	No	1.054 (98%)
	Sí	17 (1%)
Trastorno de ansiedad inducido por sustancias	No	1.034 (96%)
	Sí	37 (3%)
Otros trastornos de ansiedad	No	1.016 (94%)
	Sí	55 (5%)
Otros trastornos psiquiátricos y enfermedades médicas	No	1.016 (94%)
	Sí	55 (5%)

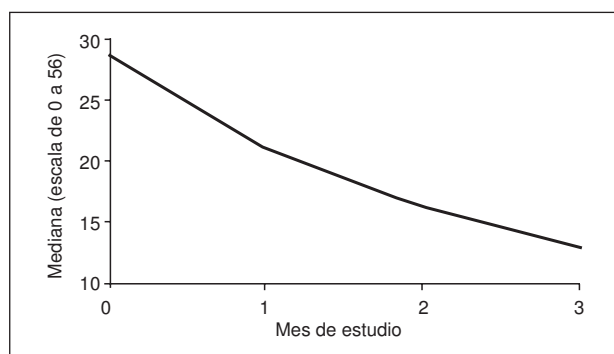


Fig. 1. Resultados de la Escala de Hamilton de ansiedad (HAM-A).

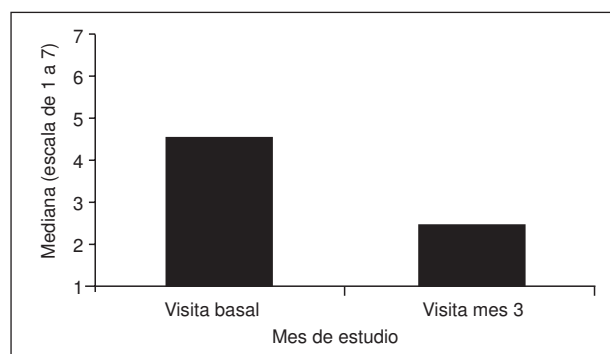


Fig. 2. Resultados de la Escala de impresión clínica global de gravedad (ICG-G).

inicial hasta la última que resultó estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) y tuvo importancia clínica (fig. 1).

– Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad (ICG-G): se aprecia una disminución significativa ($p < 0,0001$) de la puntuación, que pasa de $4,5 \pm 0,9$ en la visita inicial (valor situado entre las categorías “moderadamente enfermo” y “notablemente enfermo”) hasta $2,4 \pm 1,1$ en la visita final (entre las categorías “está en el límite de la enfermedad” y “ligeramente enfermo”), lo que corresponde a una mejoría relativa del $45,7 \pm 24,4\%$ (tabla 3 y fig. 2).

– Escala de evaluación de mejoría global de la enfermedad (ICG-M): la valoración de la mejoría se sitúa en el valor $2,0 \pm 1,1$ (equivale aproximadamente a la categoría

“bastante mejor”) y su diferencia respecto al valor 4 (“sin cambios”) tiene significación estadística ($p < 0,0001$) (tabla 3).

Medicación concomitante

Los fármacos concomitantes más frecuentes y que se mantuvieron de manera constante durante todo el estudio fueron los antidepresivos y los hipnóticos-sedantes-ansiolíticos, seguidos de lejos por fármacos antipsicóticos y tratamientos relacionados.

Se observa una disminución significativa ($d = 14,77\%$; $z = 6,98$; $p < 0,0001$) en el porcentaje de pacientes con medicación concomitante desde la visita inicial (74,04%; IC del 95%, 71,41-76,67%) hasta la última visita (59,28%; IC del 95%, 56,09-62,47%) (tabla 4). La distribución de fármacos concomitantes más frecuentes en cada visita no varía.

Efectos adversos

Un total de 181 pacientes (17%) de los 1.071 iniciales presentaron en algún momento efectos adversos al tratamiento (158 pacientes en la primera visita [14,75%], 22 pacientes en la segunda [2,24%] y 11 pacientes en la tercera [1,18%]). Los efectos más frecuen-

TABLA 3

	Inicio	Mes 3
ICG gravedad		
Escala de 1 (mejor) a 7 (peor)	$4,5 \pm 0,9$	$2,4 \pm 1,1$
Cambio respecto inicio		$-2,1 \pm 1,2$
Valor de p frente al inicial		$< 0,0001$
Cambio (%) respecto al inicio		$-45,7 \pm 24,4$
ICG mejoría		
Escala de 1 (mejor) a 7 (peor)		$2,0 \pm 1,1$
Valor de p frente a “sin cambios” (n = 4)		$< 0,0001$

ICG: Escala de impresión clínica global.

TABLA 4. Porcentaje de pacientes con medicación concomitante

	Medicación concomitante							
	Basal		Visita 1		Visita 2		Visita 3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sí	793	74,04	604	61,57	539	57,65	540	59,28
No	277	25,96	377	38,43	396	42,35	371	40,72
Total	1.071	100	981	100	935	100	911	100

TABLA 5. Principales efectos adversos

Efectos adversos	Total	
	n	%
Sí	158	14,75
No	890	93
Total	1.071	100

	Visita 1		Visita 2		Visita 3	
	n	%	n	%	n	%
Somnolencia	37	3,45	7	0,71	2	0,21
Sedación	29	2,71	3	0,31	0	0
Mareos	15	1,40	2	0,20	0	0
Fatiga	12	1,12	1	0,10	0	0
Cefaleas	11	1,03	1	0,10	5	0,53
Náuseas	10	0,93	2	0,20	0	0
Temblor	6	0,56	0	0	1	0,11
Vómito	5	0,47	0	0	1	0,11
Vértigo	4	0,37	2	0,20	0	0
Otros	29	2,71	4	0,41	2	0,21
Total efectos adversos	158	14,75	22	2,24	11	1,18
Total pacientes	1.071		981		935	

tes fueron somnolencia en el 4,4% (47 pacientes) y sedación en el 2,9% (31 pacientes), seguidos de lejos de otros efectos como mareos, fatiga o cefaleas, como se recoge en la tabla 5.

DISCUSIÓN

Podemos considerar el 14,94% como una tasa de abandono del estudio bastante baja (160 pacientes en total). Además, analizando la submuestra de pacientes perdidos observamos que el 15,63% (25 pacientes) abandonaron por respuesta insuficiente, el 27,5% (44 pacientes) se perdieron para el seguimiento y el 23,75% (38 pacientes) abandonaron por intolerancia, lo que ocurrió principalmente entre la primera visita y el primer mes (29 pacientes; 18,13%). El hecho de que los abandonos por intolerancia entre el primer y el tercer mes fueran mínimos (9 pacientes; 5,63%) apoya el perfil de seguridad y fácil manejo de la gabapentina.

Podemos considerar los resultados obtenidos como muy buenos. Los cambios registrados durante el período de seguimiento en las valoraciones de las 3 escalas empleadas tuvieron significación estadística y fueron clínicamente importantes (pasar de la valoración “moderadamente-notablemente enfermo” a “ligeramente enfermo-en el límite de la enfermedad” en la escala ICG-G, o un valor medio de “bastante mejor” en la ICG-M, o una mejoría promedio absoluta de 15,4 puntos en el

HAM-A), lo que nos lleva a considerar la gabapentina como una alternativa importante a tener en cuenta en el tratamiento de estos pacientes.

Por el tipo de pacientes y su enfermedad principal, no es de extrañar que los fármacos más empleados de manera concomitante sean los antidepresivos y los hipnóticos-sedantes-ansiolíticos, muy por encima de otros tipos. Es importante destacar la disminución significativa del porcentaje de pacientes con medicación concomitante desde la visita inicial hasta la visita en el tercer mes, y creemos que es razonable pensar que esta disminución se debe a un buen control de la sintomatología con el uso de gabapentina. En este caso, ésta sería otra razón de peso para incluir la gabapentina entre las posibilidades terapéuticas de estas enfermedades, lo que podría disminuir de manera importante la comorbilidad asociada al uso de polimedicación.

En cuanto a los efectos adversos, podemos decir que el porcentaje de pacientes que los han presentado durante el estudio es bastante bajo, especialmente en comparación con otros fármacos empleados para este fin, y que, además, fueron muy poco importantes. Al igual que en otros estudios sobre gabapentina, los efectos más frecuentes han sido la somnolencia y la sedación, seguidos en orden de frecuencia por otros como mareos, fatiga, cefaleas, náuseas y temblor^{4,8,15-17}. Además, cabe destacar que el porcentaje de pacientes que presenta efectos adversos va disminuyendo significativamente durante el seguimiento (158 pacientes en la primera visita, 22 en la segunda y 11 en la tercera), lo que apoya el buen perfil de tolerancia de este fármaco. En ningún caso se han presentado efectos adversos más importantes, como los descritos muy puntualmente en la bibliografía científica^{18,19}.

CONCLUSIONES

Entre los grupos farmacológicos que se están utilizando en la actualidad para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, con o sin indicación terapéutica (IMAO, ISRS, BZP y antiepilépticos), la gabapentina ha mostrado ser como un tratamiento muy eficiente en esta cohorte de pacientes (importante mejoría en las escalas de evaluación utilizadas y disminución significativa de medicación asociada). El porcentaje de efectos secundarios fue bajo, al igual que el porcentaje de pacientes que abandonó el estudio. Debemos decir que la facilidad de manejo de este fármaco y la rapidez de titulación, unidas a que no produce dependencia, hacen de la gabapentina una excelente opción terapéutica en el manejo de los trastornos de la ansiedad.

Desde nuestro punto de vista, sería interesante diseñar otro tipo de estudios para valorar la efectividad y la rela-

ción coste-efectividad del uso de gabapentina en pacientes con trastorno de la ansiedad en comparación con otros tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor CP. Mechanism of action of new antiepileptic drugs. En: Chadwick D, editor. *New trends in epilepsy management: the role of gabapentin*. London: Real Society of Medicine Services Limited, 1993; 13-40.
2. Herranz JL. Datos actuales sobre la gabapentina. *Rev Neurol* 2000;30:S131-5.
3. Viteri C. Safety and tolerability of gabapentin. *Rev Neurol* 2002;34:292-5.
4. Arroyo S. Titration and dosage of gabapentin. *Rev Neurol* 2002;34:287-9.
5. Singh L, Field MJ, Ferris P, Huler JC, Oles RJ, Williams et al. The antiepileptic agent gabapentin possesses anxiolytic-like and nociceptive actions that are reverse by D-serine. *Psychopharmacology* 1996;127: 1-9.
6. Dimond KR, Pande AC, La Moreaux L. Effects of gabapentin on mood and well-being in patients with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996;20:407-17.
7. Cabras PL, Hardoy MJ, Carta MG. Clinical experience with gabapentin in patients with bipolar or schizoaffective disorder. Results of an open-label study. *J Psych* 1999;60:4.
8. Pande AC, Davidson JRT, Jefferson JW. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:341-8.
9. Dunningham W, Aguiar W. Long term anti anxiety effects in psychiatric patients with co morbid anxiety-related disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3(Suppl 1):281.
10. Ryback R, Ryback L. Gabapentin for behavioral discontrol [letter]. *Am J Psychiatry* 1995;152:1399.
11. Pollack MH, et al. Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155:7.
12. Watson WP, Robinson E, Little HG. The novel anticonvulsant, gabapentin protects against both convulsionant and anxiogenic aspects of the ethanol withdrawal syndrome. *Neuropharmacology* 1997;36:1369-75.
13. Bonet U, Banger M, Leweke FM. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with Gabapentin. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32:107-9.
14. Bozikas V, et al. Gabapentin in the treatment of alcohol withdrawal. *Int J Neuropsychopharmacology* 2000;3(Suppl 1):S309.
15. Yasmin S, Carpenter LL, Leon Z, Siniscalchi JM, Price LH. Adjunctive gabapentin in treatment-resistant depression: a retrospective chart review. *J Affect Disord* 2001;63:243-7.
16. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ter* 2000;151:145-8.
17. Morris GL. Gabapentin. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 5):S63-70.
18. Richardson CE, Williams DW, Kingham JG. Gabapentin induced cholestasis. *BMJ* 2002;325:635.
19. Zachariae CO. Gabapentin-induced bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2002;82:396-7.