

Estrategias farmacológicas para los trastornos de ansiedad

■ Entre las distintas formas de ansiedad patológica, una de las más frecuentes tanto en los servicios de atención primaria como en el ámbito de algunas especialidades médicas, es el trastorno de ansiedad generalizada. Desde hace ya varios años se ha establecido que los antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina son una excelente opción terapéutica para tratar a este padecimiento, ya que han demostrado altos niveles de eficacia y un buen perfil de tolerancia. La agomelatina, antidepresivo de reciente introducción con un diferente mecanismo de acción, ya ha demostrado tener eficacia en el citado trastorno aunque los datos obtenidos son sólo preliminares. Recientemente apareció un nuevo estudio más amplio y de tipo comparativo con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina para definir si la evidencia preliminar de eficacia podía ser corroborada.

Los autores diseñaron un ensayo clínico multicéntrico, de asignación aleatorizada, controlado con placebo y con un procedimiento doble-ciego de evaluación de respuesta. El seguimiento fue de doce semanas. Participaron 412 individuos de 18 a 65 años de edad, tanto varones como mujeres, cuyo diagnóstico principal era el de un trastorno de ansiedad generalizada (criterios del DSM-IV-TR). Se distribuyeron en tres grupos de tratamiento: agomelatina ($n = 139$), escitalopram ($n = 142$) y placebo ($n = 131$). Las dosis diarias iniciales fueron de 25 mg de agomelatina o 10 mg de escitalopram administrados en horario nocturno. A partir de la cuarta semana de tratamiento, ante la evidencia de una respuesta insuficiente, las dosis se incrementaron hasta un máximo de 50 mg de agomelatina y de 20 mg de escitalopram. No se permitió el uso de otros medicamentos con la excepción de terapia hormonal de reemplazo o de beta-bloqueadores siempre y cuando los pacientes tuvieran al menos tres meses de estarlos recibiendo a dosis estables. La respuesta a los tratamientos se determinó con la aplicación de la escala de Ansiedad de Hamilton al inicio y al final de las semanas 2, 4 y 8 del estudio. Como mediciones secundarias de eficacia se incluyeron la escala de Impresión Clínica Global, la escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, la escala de Depresión de Montgomery-Asberg, una escala de evaluación de sueño y la escala de Discapacidad de Sheehan. La seguridad de los tratamientos se valoró con la determinación de signos vitales, de peso corporal a lo largo del estudio, y con la toma de pruebas de laboratorio y de una escala de eventos adversos.

Los resultados encontrados mostraron que la agomelatina fue superior al placebo en eficacia de acuerdo a la reducción de puntos de la escala de Ansiedad de Hamilton con una diferencia de 4.71 ± 1.03 puntos ($p < 0.0001$). La diferencia en el parámetro de remisión sintomática también fue significativamente diferente entre la agomelatina y el placebo (27.4% y 5.9% respectivamente). Otros parámetros que resultaron favorables al fármaco fueron la menor gravedad de enfermedad de acuerdo a la escala de Impresión Clínica Global, un menor deterioro funcional y una mejor calidad de sueño. En cuanto a la eficacia comparada con el escitalopram no se encontraron diferencias entre éste y la agomelatina. Finalmente, la incidencia de efectos adversos fue mayor con el escitalopram mientras que la de la agomelatina fue similar a la del placebo.

Dentro de esta categoría diagnóstica, otro de los trastornos que tiene una prevalencia importante es el de la ansiedad social. Este padecimiento tiene diversas formas de presentación, sin embargo el elemento fundamental es un temor a ser juzgado por los demás o bien tener la preocupación de involucrarse en alguna situación pública que genere malestar o vergüenza. Los individuos con el trastorno tienden a evitar ese tipo de situaciones y, cuando las enfrentan, les genera un estado ansioso con manifestaciones físicas como sonrojo, náusea, mareo, sensación de irrealidad, etcétera. El temor puede ser específico (comer, hablar o escribir en público) o bien difuso. Los objetivos principales del tratamiento corresponden al control de síntomas y a la reducción de la discapacidad que éstos generan. También ayudan a resolver otras manifestaciones que comúnmente se asocian al padecimiento como es el caso de los estados depresivos. Por consiguiente, los medicamentos con indicación para este trastorno incluyen a los diversos tipos de antidepresivos y a los medicamentos ansiolíticos, principalmente a las benzodiazepinas.

Un número limitado de pacientes tienen respuestas adecuadas a estas intervenciones farmacológicas, por lo que la mayoría de ellos permanecen sintomáticos. La inquietud de muchos clínicos es definir qué hacer con aquellos pacientes que no responden a un primer intento terapéutico con medicación. Un ensayo clínico controlado de reciente aparición da información a este respecto, particularmente en el sentido de cuál es el siguiente paso a seguir una vez que el primer intento ha fallado. Para ello diseñaron un estudio que consistió en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que comparó los beneficios relativos de tres estrategias para pacientes con trastorno de ansiedad social que no mejoraron con un primer intento de tratamiento. Definieron como falta de respuesta una calificación > 50 en la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz después de un intento terapéutico de 10 semanas con la administración

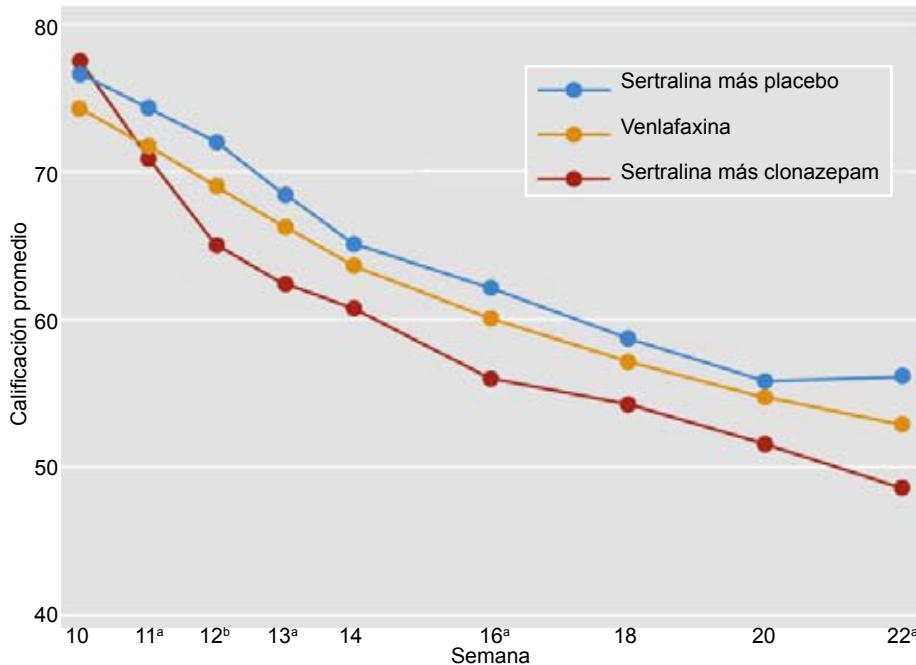


Figura 1.

de sertralina. Las estrategias que se compararon fueron las siguientes: 1) mantener la sertralina y agregar clonazepam (hasta 3 mg/día), 2) cambiar a venlafaxina (hasta 225 mg/día) y 3) continuar con sertralina y agregar placebo.

Un total de 397 pacientes participaron en el estudio, de los cuales 181 resultaron ser no respondedores a la sertralina en la semana 10 de tratamiento. El siguiente paso fue asignarlos de manera aleatoria a alguna de las tres estrategias mencionadas. Los resultados mostraron que el nivel de remisión se logró en el 27% de los sujetos que recibieron sertralina más clonazepam, en el 17% de los que recibieron sertralina más placebo y en el 19% de los que se cambiaron a venlafaxina. Estas diferencias no alcanzaron un nivel de significancia. La adición de clonazepam logró reducir significativamente, más que el placebo pero no que la venlafaxina, el nivel de gravedad de los cuadros (de acuerdo a la escala) y el nivel de discapacidad ($p = 0.02$ y $p = 0.002$ respectivamente). La remisión global (una calificación ≤ 50 en la escala) de todos los sujetos fue del 46%, con una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo sertralina más clonazepam (56%) comparado con el grupo de sertralina más placebo (36%; $p = 0.02$). En la figura 1 se observa comparativamente los resultados en la reducción de la calificación de la escala de ansiedad social (tomado de la publicación original).

No se identificaron diferencias significativas cuando se compararon los resultados entre los grupos de venlafaxina y

sertralina más placebo o de sertralina más clonazepam. Estos resultados indican, por lo tanto, que el agregar clonazepam al tratamiento que no ha sido efectivo es una estrategia que genera beneficios relativos en el tratamiento de este trastorno. Los autores no dejan de considerar una serie de factores que pudiesen ayudar a comprender mejor estos resultados. Por una parte mencionan que debido a que la dosis de clonazepam se administró en un rango bajo, es posible que se pudieran encontrar diferencias más claras con dosis más altas. También comentan en torno al tiempo de tratamiento; hay cierta evidencia por experiencia clínica que muestra que los tratamientos farmacológicos en la ansiedad social producen un mayor efecto con el paso del tiempo, por lo que sería factible también pensar que muchos pacientes podrían lograr la condición de remisión con el avance de las semanas de tratamiento. Si bien las diferencias de eficacia entre las estrategias resultaron limitadas, muestran la necesidad de buscar evidencias justificadas que orienten al clínico a tomar decisiones cuando los primeros intentos de tratamiento resultan ineficaces.

Bibliografía

- STEIN DJ, AHOKAS A, MÁRQUEZ MS y cols.: Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo controlled study. *J Clin Psychiatry*, 75:362-368, 2014.
- POLLACK MH, VAN AMERINGEN M, SIMON NW y cols.: A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 171:44-53, 2014.