



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MÉDICA

PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

***“Efectividad de la Pregabalina en pacientes con diagnóstico de Trastorno de Ansiedad Generalizada”***

*TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
PSIQUIATRÍA PRESENTA:*

**Dra. Mariana Said Adame  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO**

**Asesores:**

**Dr. Carlos Serrano Gómez  
Tutor Teórico**

**Dr. Carlos Berlanga Cisneros  
Tutor Metodológico**

México, D. F. Junio 16 del 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

Lista de Tablas y Figuras.....	03
Abreviaturas.....	04
Resumen.....	05
Introducción	
Marco de Referencia y Antecedentes.....	06
Justificación.....	26
Planteamiento del Problema.....	27
Objetivos	
Objetivo General.....	27
Objetivos Específicos.....	28
Hipótesis.....	28
Metodología	
Tipo de Estudio.....	28
Variables.....	28
Población de Estudio y Tamaño de la Muestra.....	29
Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación.....	29
Instrumento (Escala de Medición).....	30
Procedimiento.....	31
Implicaciones éticas del Estudio.....	31
Análisis Estadístico.....	32
Resultados.....	33
Discusión.....	50
Conclusiones.....	53
Referencia.....	55

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi director Dr. Carlos Serrano Gómez por la confianza y el interés que ha demostrado en mí, por su asesoramiento y apoyo durante los cuatro años de especialidad.

A mis asesores Dr. Lauro Castanedo de Alba, Dr. Carlos Berlanga Cisneros y Psic. Ana Fresán, por el apoyo, por sus ideas y asesoramiento durante el desarrollo de la tesis. A los tres agradecer la oportunidad que me han brindado en este proyecto.

Al Dr. Raúl Romero Cabello por su gran amistad y apoyo en todo momento. Por sus innumerables consejos y palabras de ánimo que han hecho que no desistiese ni abandone mi carrera como médico y depositar su confianza en mí

Gracias.

Pero todo este esfuerzo se lo quiero dedicar a mis familia, Mama, Mario y Lilla, por que sin ustedes no hubiera podido llegar a donde estoy, han sido muy importantes para que esto fuera posible. A mi mama, la más importante, por que sin ti, sin tu ayuda, cariño y paciencia yo no hubiera llegado al final. Mario, por su ánimo cuando las cosas se ponían difíciles, por su apoyo y ayuda hasta el final. Lilla gracias por permitirme hacer todo lo que me he propuesto aún cuando ha sido difícil lograrlo.

Pero sobre todo a mi hijo, Santiago, quién es mi mayor inspiración en la vida y por quién he logrado esto.

Gracias a todos por su apoyo.

## **LISTA DE TABLAS Y FIGURAS**

Tabla 1	Efectos Colaterales .....	34
Tabla 2	Puntaje del Hamilton de Ansiedad a los diferentes cortes de tiempo..	36
Tabla 3	Medición del Hamilton de Ansiedad por dosis de pregablina.....	39
Tabla 4	Muestra de prueba Independiente para Hamilton de Ansiedad en los diferentes tiempos de corte por dosis de pregabalina.....	41
Tabla 5	Medición del Hamilton de Ansiedad con presencia o ausencia de efectos colaterales.....	43
Tabla 6	Muestra de prueba Independiente para Hamilton de Ansiedad en los diferentes tiempos de corte por presencia o ausencia de efectos colaterales.....	45
Tabla 7	Medición del Hamilton de Ansiedad con presencia o ausencia de efectos colaterales.....	47
Tabla 8	Muestra de prueba Independiente para Hamilton de Ansiedad en los diferentes tiempos de corte por uso de benzodiacepinas.....	49
Figura 1	Enfermedades comórbidas del Trastorno de Ansiedad Generalizada.....	33
Figura 2	Efectos Colaterales.....	35
Figura 3	Puntaje del Hamilton Ansiedad en el total de la muestra.....	37

Figura 4	Ham Ansiedad por dosis de pregabalina.....	40
Figura 5	Cambio Ham Ansiedad por puntos y Porcentaje de Recuperación...40	
Figura 6	Hamilton de Ansiedad por efectos colaterales.....	44
Figura 7	Cambio Hamilton de Ansiedad por puntos y Porcentaje de Recuperación.....	44
Figura 8	Hamilton de Ansiedad por uso de benzodiazepinas.....	48
Figura 9	Cambio Hamilton de Ansiedad por puntos y Porcentaje de Recuperación.....	48

## **ABREVIATURAS**

•TAG= Trastorno de ansiedad generalizada

•Dx= diagnóstico

•Sec= secundario

•Gpo= grupo

•BDZ= benzodiazepinas

•Ham= Hamilton

•Ham A= Hamilton de Ansiedad

•Dep = Dependencia

•d= días

•m= meses

•GABA= ácido gamma-aminobutírico

•DNA=ácido desoxiribonucleico

•ACTH= Hormona Adrenocorticotropa

•MHPG= 3 metoxi-4hidroxifenilglicol

•GH= Hormona Gonadotrófica

## **RESUMEN**

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. Esta produce limitaciones en diferentes esferas de la vida cotidiana. 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.

Existen diferentes causas del trastorno de ansiedad generalizado, las causas anatómicas y los neurotransmisores que se afectan son actualmente bien conocidos. El tratamiento es variado, y se sabe que los efectos adversos que se pueden presentar y el tiempo de actuar de estos son variados. La pregabalina es un análogo estructural del ácido g-aminobutírico, eficaz para el tratamiento de diversas entidades, entre las cuales se incluiría el TAG. Este medicamento es actualmente aceptado para el trastorno de ansiedad, ha sido poco estudiado en México y con gran beneficio a los pacientes ya que presenta pocos efectos adversos los cuales disminuyen rápidamente y actúa en forma rápida para esta enfermedad. En este estudio, realizado en el Hospital Español de México, se mostrará la eficacia de pregabalina en un grupo con trastorno de ansiedad generalizada.



## **INTRODUCCIÓN**

### ***Marco De Referencia Y Antecedentes***

#### ***La Ansiedad anormal o patológica***

### **HISTORIA**

Las primeras descripciones de trastornos de ansiedad están en el Código de Hamurabi, donde se relatan las crisis de angustia que padecía el rey tras llegar al trono asesinando a su padre. Desde Hipócrates hasta el siglo XIX, las fobias fueron descritas pero no claramente distinguidas como trastornos hasta finales del siglo pasado. (1)

En 1871 aparecieron cuidadosas descripciones de los trastornos fóbicos y agorafobia a cargo de Westphal: "Ataca a los enfermos de un modo increíble una angustia espantosa ante situaciones y realizaciones del todo naturales. Cuando los enfermos deben cruzar una playa o una calle desierta ante largas y altas fachadas de casas y en ocasiones idénticas, aparece en ellos un enorme sentimiento de angustia mental, ligada a un temblor general, depresión del pecho, palpitations del corazón, sensaciones de escalofrío o de un calor que sube a la cabeza, un sentimiento de estar encadenado al suelo o de debilidad paralizadora de las extremidades, con miedo a caer". (1)

Durante la Guerra Civil de EVA, Jacob Mendes Da Costa observó "una peculiar forma de trastorno funcional del corazón" en los soldados de un hospital militar. El trastorno, al que llamó "corazón irritable" se caracterizaba por dolor en el pecho intenso y en ocasiones incapacitante, palpitations violentas y otros síntomas cardiacos en ausencia de lesiones estructurales identificables; el diagnóstico del síndrome de DaCosta se realizó frecuentemente durante las guerras de los Boers y los Prusianos en la segunda mitad del siglo XIX. (2)

Sigmund Freud escribió sobre el síndrome hacia 1895, acuñando el término "neurosis de ansiedad", describiéndolo como un síndrome de irritabilidad general, vértigo, parestesias, sudoración y dificultad para respirar.

Mencionó que el síndrome podía tomar una forma crónica o manifestarse como crisis menores.

La asociación entre trastorno por angustia y agorafobia también ha sido conocida por más de un siglo. En su trabajo "Obsesiones y fobias" Freud dijo "En el caso de agorafobia, a menudo encontramos ataques de ansiedad que el paciente experimenta al encontrarse en una situación de la que cree no podrá escapar".

En ese mismo año Henry Maudsley aprobó la agorafobia descrita por Westphal como un síndrome aparte.

La angustia se describe como "un estado psicológico primario, análogo a la angustia vital (referida a la existencia en conjunto) y ligada a sensaciones corporales y a un sentimiento vivaz de inquietud, estado afectivo de excitación interior". (2)

La ansiedad puede definirse como una sensación displacentera, difusa, acompañada de molestias físicas como opresión retroesternal, taquicardias y sudoración. Se diferencia del temor porque éste se origina ante factores conocidos. La ansiedad puede tomar diversas formas, experimentándose como una sensación inexplicable de "destrucción inminente", preocupación excesiva infundada acerca de numerosas cosas, o como miedo irracional a una situación, actividad u objeto. (3)

La ansiedad patológica se caracteriza por su autonomía relativa (no tiene causa aparente), su intensidad y duración. Puede experimentarse a nivel cognoscitivo (aprensión, hipervigilancia, enfoque catastrófico), afectivo (disforia), físico (hiperactividad autonómica, etc), conductual (respuesta de evitación). Resulta excesiva o desproporcionada respecto al estímulo que la provoca, aparece de manera muy frecuente o duradera y produce limitaciones de diversa

índole en la vida cotidiana de quien la padece, restringiendo sus posibilidades de adaptación al entorno. (4)

Se asocia frecuentemente con la depresión y con distintas patologías, psicosomáticas, como úlcera péptica, la cefalea, el asma, la bronquitis espasmódica, ciertos trastornos dermatológicos, como los eccemas o la urticaria, el colon irritable y distintas enfermedades relacionadas al distrés o mal estrés. (5)

Los síntomas físicos que predominan en los trastornos de ansiedad son Dolor, Insomnio, Síntomas autonómicos (Taquicardia, palpitaciones, temblor, sudoración), Síntomas Gastrointestinales (Náusea y diarrea) y Otros como Sensación de falta de aire, desvanecimiento, adormecimiento, tinitus.

## **EPIDEMIOLOGIA**

El Porcentaje de Los trastornos de Ansiedad en la población es de la Siguiete manera:

Trastorno de Pánico sin Agorafobia	0.8%-1%
Trastorno de Pánico con Agorafobia	1.2%-3.8%
Fobias Específicas	4.1%-7.7%
Fobia Social	1.7%-2%
Trastorno Obsesivo Compulsivo	1.6%-2.6%
Trastorno de Ansiedad generalizada	6.4%-7.6%
Trastorno por estrés Post traumático	1%

En base a los criterios diagnósticos del DSM-IV para trastorno de ansiedad generalizada, mencionan que el paciente debe tener al menos la sintomatología por 6 meses, dando una estimación que el 2% de la población padece esta enfermedad, 3% lo experimentaron en el último año y 6% en algún momento de la vida. Este trastorno tiene una prevalencia a lo largo de la vida del 5.1% (3.6% hombres y 6.6% mujeres). Se presenta generalmente después de la segunda década de la vida.(6)

Existen diferentes comorbilidades médicas que acompañan esta patología. Las gastrointestinales y el dolor crónico son las que más se presentan. 16% de los pacientes presentan comorbilidad con trastornos depresivos mayores y 9% distimia. (6)

TAG es una de las condiciones comórbidas más comunes que ocurren con otros trastornos. 91% de los pacientes con Trastorno de ansiedad generalizada presentan 1 o más diagnósticos adicionales. Las condiciones médicas y psiquiátricas que comúnmente se presentan son trastorno depresivo mayor, panic attack, fobia social, estrés post traumático, dolor crónico, síndrome de fatiga crónica, enfermedades gastrointestinales, colon irritable, hipertensión y enfermedades cardíacas. (7)

Los trastornos por ansiedad se presentan en 15.4% de la población general y en 18% de los que padecen una enfermedad crónica; dentro de la población de pacientes médicamente enfermos se presentan con mayor frecuencia en pacientes con cáncer, artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular, enfermedad ácido-péptica e hipertensión arterial (Sullivan 1990). (7)

Se ha encontrado de cuatro a ocho veces mayor riesgo de padecer estos trastornos en familiares de primer grado de los pacientes afectados, y aunque se cuenta con un número limitado de estudios de gemelos, los hallazgos son consistentes con una contribución genética al trastorno encontrándose mayor concordancia en gemelos monocigóticos que en dicigóticos; aún no puede determinarse el patrón de herencia del síndrome ansioso (Fyer 1995). (8)

El curso de la enfermedad es variable y generalmente tienden a la cronicidad, con aumento o disminución de los síntomas y baja tasa de remisión. (8)

## **TEORÍAS BIOLÓGICAS**

Fisiología del miedo Las especies requieren mecanismos que las defiendan eficientemente de las amenazas sin alterar otras funciones

esenciales para sobrevivir y reproducirse. El potencial para eludir las amenazas se construye en el cerebro bajo control genético y ambiental, por medio de reflejos simples que actúan antes que cualquier emoción se experimente, o por una prolongada ejecución de un plan de escape, durante el cual el sujeto se sentirá constantemente temeroso. (9)

## **GENÉTICA DEL MIEDO**

El comportamiento defensivo se desarrolla por una interacción compleja de múltiples genes que se lleva a cabo desde el ambiente en el que se desenvuelve el embrión. Numerosos estudios han encontrado influencias genéticas en la emoción en animales; cada especie tiene patrones característicos de conducta ante el miedo, que varían ligeramente entre los individuos de esa especie; cada uno de estos patrones tendría un locus en el DNA para activar algún comportamiento específico. (9)

Estos patrones resultan confusos porque muchos genes son pleiotrópicos (cada gen afecta más de un rasgo); el rango de estímulos que una especie necesita para tener miedo y presentar respuestas defensivas reflejan una selección natural de genotipos a través de las generaciones y transmisión cultural través de los miembros de esas especies. La variación genotípica contribuye a diferenciar los patrones defensivos a través de individuos dentro de las especies y su expresión fenotípica depende del ambiente en el que el individuo se desarrolla. (10)

El miedo en los humanos está parcialmente bajo control genético desde la infancia. Estudios realizados en gemelos muestran que en los primeros siete años de vida los patrones de respuesta ante estímulos que evoquen emociones como el miedo, la ansiedad o respuestas fisiológicas asociadas con las emociones, son muy similares entre los gemelos monocigóticos al compararlos con los dicigóticos. (10)

En 1879 Beard escribió acerca de la predisposición hereditaria a la neurastenia, y hasta 1948 al menos se cuenta con 19 reportes que denotan

una predisposición familiar a los trastornos por ansiedad. En estos estudios se encontró prevalencia de 2 a 1 en la relación mujeres- hombres; la concordancia del trastorno en gemelos monocigóticos se ha reportado de 41% a 65%, y para dicigóticos de 9% a 13%. (11)

El riesgo es mayor cuando ambos padres tienen trastornos por ansiedad y en familiares de pacientes con síndromes ansiosos crónicos que en síndromes agudos. Se han encontrado en familiares de pacientes otros trastornos psiquiátricos como alcoholismo y depresión, y trastornos médicos como prolapso de la válvula mitral. (11)

La tendencia a presentar el trastorno en la población sigue una distribución normal, pero aquellos cuya vulnerabilidad excede cierto umbral adquieren el trastorno; los enfermos tendrán familiares con labilidad por encima de este umbral. Estos hallazgos hablan de herencia multifactorial-poligénica.(11)

## **NEUROANATOMÍA FUNCIONAL DEL MIEDO Y LA ANSIEDAD**

Las hipótesis biológicas se basan en las observaciones acerca de que los tratamientos farmacológicos son capaces de bloquear las crisis de angustia, y la inducción de crisis de éstas en pruebas de laboratorio. Se han encontrado sustancias provocadoras de crisis de angustia; las más estudiadas pertenecen a sustancias como el lactato de sodio, dióxido de carbono y bicarbonato de sodio. (12)

Debido a que estas sustancias producen disnea e hiperventilación, se han postulado para interactuar con un sistema de alarma que responde a la sofocación falsa, cuya activación está alterada en pacientes con crisis de angustia. (12)

Otro grupo de sustancias que producen crisis de angustia al actuar sobre sistemas neuroquímicos están representadas por la yohimbina, que estimula la actividad noradrenérgica a través de su acción antagonista alfa-2. El isoproterenol, beta-agonista, también induce crisis de angustia en pacientes con este trastorno, al cruzar escasamente la barrera hematoencefálica. Se

piensa que produce crisis de angustia por activación cardiovascular periférica; también la estimulación serotoninérgica produce crisis de angustia. Las crisis producidas por el antagonista GABA- benzodiacepínico flumazenil, sostienen la teoría de disfunción de este receptor; los neuropéptidos como el péptido intestinal vasoactivo, la pentagastrina y colecistoquinina , tienen participación en la producción de las crisis (Bradwejn 1991, Abelson 1994, Benkelfat 1995, Kramer 1995). Los mecanismos de acción de estos compuestos son inespecíficos y dependen de su capacidad para producir sensaciones somáticas que son erróneamente interpretadas como señales de una crisis. (13)

Otra hipótesis sostiene que los barorreceptores y quimiorreceptores periféricos son activados por estos agentes. Los estímulos viscerosensitivos son llevados por el vago o glossofaríngeo al tracto solitario y los núcleos paragigantocelular del puente.

A este nivel, los estímulos autonómicos son integrados anormalmente, llevando a una falsa detección de disfunción autonómica severa; estas señales son transmitidas al locus ceruleus y se proyectan a estructuras límbicas, donde se produce la respuesta de miedo. La modulación cognitiva de estos procesos se realiza por proyecciones a la corteza prefrontal. (13)

## **AMÍGDALA**

Localizada en el lóbulo temporal, situada anatómicamente para coordinar las respuestas y conductas de miedo de los mamíferos. Envía proyecciones eferentes a un gran número de estructuras blancas, tanto corticales como subcorticales, implicadas en el miedo y la ansiedad. Sus principales proyecciones eferentes son la corteza sensorial primaria y de asociación, corteza prefrontal, hipocampo y corteza olfatoria, tálamo e hipotálamo. (14)

También extiende proyecciones a estructuras del tallo cerebral como el núcleo motor dorsal del vago, el núcleo parabraquial, locus ceruleus, y los

núcleos dopaminérgicos A8, A9 y A10 localizados en el área ventral del tegmento.(14)

La amígdala recibe proyecciones aferentes, convirtiéndola en área clave para el procesamiento y la interpretación de estímulos.(15)

Muchas de estas aferencias son las recíprocas de las eferencias mencionadas anteriormente e incluyen la corteza sensorial de asociación, tálamo, hipotálamo, núcleos monoaminérgicos (locus ceruleus, núcleos dopaminérgicos y del rafe dorsal), núcleos parabraquiales, y proyecciones interoceptivas de estructuras viscerales.(15)

Desde la perspectiva anatómica, la amígdala aparece como una estructura central para coordinar los componentes cognocitivos, afectivos, neuroendocrinos, cardiovasculares, respiratorios y musculoesqueléticos de las respuestas de ansiedad y miedo. Se han realizado estudios que asocian la amígdala a conductas de miedo y ansiedad: la estimulación eléctrica de la amígdala produce conductas similares a las de temor en animales y cambios fisiológicos asociados como incremento en la frecuencia respiratoria, tensión arterial, frecuencia cardíaca, movimientos faciales, conductas reflejas y cambios en los niveles plasmáticos de corticostestosterona. (16)

Estudios clínicos de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal han mostrado que la estimulación eléctrica a la amígdala desencadena estados de temor complejos; las lesiones a esta estructura disminuyen las conductas de miedo, alterando la capacidad de dar significado afectivo a los estímulos sensoriales. (16)

### **Locus ceruleus**

El locus ceruleus es el principal núcleo de norepinefrina en el cerebro de los mamíferos. Recibe aferencias de los sistemas sensoriales que monitorean los ambientes internos y externos. La información interoceptiva es canalizada a través de varios núcleos del tallo cerebral, incluyendo el núcleo paragigantocelular (Aston-Jones G 1986) Y la información exteroceptiva llega mediante aferencias de las cortezas insular, orbital e infralímbica, por medio de proyecciones glutamatérgicas. (17)



La estimulación eléctrica del locus ceruleus produce conductas de temor en monos, mientras que la exposición a situaciones peligrosas resulta en incremento de las descargas de noradrenalina (Gorman 1989, Jenke 1995).(17)

## **NEUROTRANSMISORES**

Las estructuras neuroanatómicas inducen miedo por medio de transmisión sináptica. Esto comprende múltiples señales químicas, algunas de las cuales estimulan neuronas presinápticas y postsinápticas. Se conocen al menos 30 neuro-transmisores diferentes; algunos de estos sistemas se relacionan con ciertos aspectos del miedo y la ansiedad, y están implicados en el aprendizaje defensivo. (18)

### **Noradrenalina**

Menos de 1% de los receptores en el cerebro son noradrenérgicos; en ellos se ha encontrado el neuropéptido Y y el aminoácido galania, que pudieran actuar como neuromoduladores (Holets 1988). El papel de la noradrenalina en la ansiedad fue reportado por Ballenger en 1984, observando incremento de adrenalina en pacientes crónicamente ansiosos y controles normales en situaciones amenazantes. Más tarde Ko observó que los medicamentos ansiolíticos reducían la actividad noradrenérgica. (19)

El metabolito noradrenérgico MHPG se observó aumentado en seis agorafóbicos después de exponerlos a situaciones fóbicas y correlacionó con ansiedad en reposo y actividad física. Anormalidades en el receptor  $\alpha_2$  presináptico se han identificado en estudios hechos con yohimbina y clonidina ( $\alpha_2$  antagonista y agonista respectivamente). Los pacientes con trastorno por angustia son anormalmente sensibles a los efectos del reto con yohimbina, experimentando un gran número de crisis de angustia acompañados de

incremento en niveles plasmáticos elevados de MHPG (3 metoxi 4 hidroxifenilglicol).(19)

La sensibilidad a la yohimbina es relativamente específica al trastorno por angustia, con excepción del trastorno por estrés postraumático. Los pacientes con trastorno por angustia también tienen respuestas anormales al reto con clonidina: exhiben mayor hipotensión, menores niveles plasmáticos de MHPG y menos sedación que los sujetos controles en respuesta a la clonidina, sugiriendo hipersensibilidad del receptor  $\alpha_2$  en trastorno por angustia (Uhde 1986, Woods 1988, Charney 1992, Salín 1997); esto tendía a normalizarse después del tratamiento con imipramina. (19,20)

Hay evidencia de subsensibilidad de  $\alpha_2$  en trastorno por angustia, basada en la observación de respuesta disminuida de la GH a la clonidina (Uhde, 1986). (20)

Sin embargo, esta anomalía es compartida con pacientes deprimidos, con ansiedad generalizada y fobia social. Algunos investigadores encontraron que los pacientes con trastorno por angustia son sensibles a la prueba de isoproterenol, que al no cruzar la barrera hematoencefálica permite observar la respuesta a nivel periférico proponiendo una hipótesis de incremento en la sensibilidad de los receptores periféricos beta en el trastorno por angustia (Pohl 1988). Aunque el consumo de café y té no se correlaciona con ansiedad en la mayoría de las personas, la cafeína intensifica los efectos del estrés y dosis altas pueden estimular la secreción central de noradrenalina y sensibiliza a los receptores catecolaminérgicos centrales.(20)

### **Sistema serotoninérgico**

Las neuronas serotoninérgicas se localizan en los núcleos del rafe y el sistema reticular del tallo cerebral. Sus proyecciones alcanzan el hipotálamo, las áreas preóptica y septal, el hipocampo y todas las áreas corticales, así como el cuerpo estriado. La serotonina puede ser un neurotransmisor excitatorio o inhibitorio. (21)

La fenfluramina (agente liberador de serotonina) ha demostrado ser ansiogénica en pacientes con trastorno por angustia, incrementando la ansiedad generalizada o anticipatoria; en esto se han involucrado varios subtipos de receptores serotoninérgicos. (22)

Se requiere mayor investigación, pero hay evidencia clínica de la efectividad de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina en el tratamiento de este trastorno (Goddard 1993). (22)

### **Sistema GABA**

El GABA es un neurotransmisor inhibitorio. Disminuye la actividad neuronal al abrir canales de cloro directamente ligados al receptor GABA, causando un influjo de cloro dentro de la neurona, hiperpolarizando los sitios postsinápticos dificultando la respuesta a otros estímulos; en los sitios presinápticos el GABA reduce las señales por despolarización aferente. (22)

El GABA puede prevenir neuronas que tienen actividad paroxística para que no respondan a la estimulación. La mayoría de las neuronas GABAérgicas son interneuronas, ejercen efectos presinápticos cerca de los cuerpos celulares e inhibición postsináptica a distancia. (23)

Sus terminales inervan el locus ceruleus y los núcleos del rafé pero no están presentes en el tallo. Los medicamentos ansiolíticos como las benzodiazepinas pueden actuar por medio de un receptor estero específico que afecta la transmisión GABAérgica; estos receptores son más abundantes que los receptores adrenérgicos o serotoninérgicos y se encuentran en todas las áreas del sistema nervioso central, particularmente en corteza cerebral, cerebelo y amígdala. (23)

De acuerdo a datos obtenidos por estudios clínicos se ha pensado que el origen de los trastornos por ansiedad tiene que ver con anomalías del receptor benzodiazepínico (subsensibilidad) (Hommer 1987, Roy-Byrne 1990) o una deficiencia en ansiolíticos endógenos. Hasta el momento no se ha

identificado un defecto específico en el funcionamiento GABAérgico en estos pacientes (Roy-Byrne 1990). (23,24)

El antagonista benzodiazepínico flumazenil se ha reportado como panicogénico en pacientes con trastorno por angustia pero no en sujetos control sanos (Nutt 1990) y se ha demostrado que los agonistas inversos como las betacarbolinas son ansiogénicos.(23,24)

### **Neuropéptidos**

Los neuropéptidos del eje hipotálamo - hipófisis- adrenal es pueden ser anormales en pacientes con este trastorno; datos recientes indican que los niveles plasmáticos del neuropéptido Y están anormalmente elevados en trastorno por angustia, quizá reflejando una respuesta compensatoria a la hiperactividad de norepinefrina (Boulenger 1996, Holets 1988, Jokkonen 1993). (24)

Los opiáceos pueden suprimir la adquisición de miedo condicionado y reflejos de defensa, así como el miedo y la ansiedad pueden inhibir el dolor en animales y humanos, posiblemente mediante actividad opiácea. El estrés cambia los niveles de opioides como las encefalinas en el cerebro y condiciona la liberación de ACTH y beta endorfinas. La ansiedad que se presenta por la abstinencia de opiáceos podría deberse a la hiperactividad del locus ceruleus, al no ser inhibido por éstos (Redmond y Huang 1982). (25)

### **NEUROBIOLOGÍA INTEGRADA DEL TRASTORNO POR ANGUSTIA**

La integración de la neuroanatomía funcional y neurobiología clínica provee una mayor comprensión del cuadro clínico y curso del trastorno por angustia. Las crisis de angustia espontáneas pueden verse como resultado de anomalías específicas en los sistemas eferentes, hiperactividad de locus ceruleus y la norepinefrina o el núcleo parabraquial, involucrando patología del procesamiento de señales. (25)

La disrupción de mecanismos neuronales que favorecen la extinción puede incrementar nuestro entendimiento de la resistencia al tratamiento y la cronicidad del trastorno por angustia. Los mecanismos neuronales de sensibilización ofrecen un campo para entender la contribución del trauma y los eventos de la vida para el establecimiento del trastorno por angustia; asimismo, los procesos de sensibilización son clave para la cronicidad, la recurrencia y algunos métodos de tratamiento para ciertos casos de trastorno por angustia (Goddard 1997). (26)

Interacción de mecanismos centrales y periféricos James y Lange sugirieron que la emoción era la percepción de sus causales periféricos, mientras otros mantenían que el afecto era básicamente de origen central. Cannon en 1929 demostró que la inyección de adrenalina, si bien producía cambios viscerales, no producía emociones. (26)

Más aún, aunque los feocromocitomas (tumores secretores de catecolaminas) son referidos en la literatura clásica como causas de ansiedad, ningún paciente con este tumor presentó crisis de angustia o agorafobia en un estudio realizado por Starkman en 1985. Además de que no es posible correlacionar específicamente una emoción con un componente fisiológico, Cannon también objetó que las emociones pueden ocurrir sin actividad visceral. La evidencia experimental sugiere que los componentes periféricos del miedo lo incrementan, pero no son esenciales para su adquisición. (27)

En sujetos normales un estímulo de temor causa varias respuestas autonómicas leves; los pacientes crónicamente ansiosos pueden tener un aumento en el nivel basal de varias funciones; ante un estímulo de temor estas medidas ya no se incrementan en forma significativa, quizá debido a un efecto de tope. Las respuestas de pacientes ansiosos son más lentas para volver a sus niveles pre-estimulación; esto se ha observado para la conductancia de la piel, la tensión arterial, electromiografía y el tamaño pupilar. (27)

El miedo y estrés se acompañan de cambios endocrinos que incluyen la activación del eje hipo tálamo- hipófisis- adrenales. (28)

Hay liberación de ACTH, corticosterona, cortisol, adrenalina, noradrenalina, GH, prolactina y posiblemente melatonina. Las respuestas endocrinas son más prominentes durante el estrés agudo. Frecuentemente hay discordancia entre el sistema hormonal y otros sistemas biológicos que están relacionados con la emoción, por ejemplo la respuesta esteroide ocurre especialmente con cambios rápidos en la estimulación interna o externa, y con la novedad, incertidumbre o conflicto, varía de acuerdo a los intervalos de tiempo entre un estrés y otro, la duración de la estimulación, el sexo, la especie y el rango social. (29,30)

## **NEUROQUÍMICA DEL TRASTORNO POR ANGUSTIA**

La investigación clínica tiende a enfocarse en sistemas neurotransmisores; los investigadores probaron los sistemas con la herramientas farmacológicas disponibles para detectar diferencias entre pacientes y sujetos normales. (31)

El lactato empezó a usarse tras la observación de que los pacientes presentaban crisis de angustia después de realizar algún ejercicio (Gorman 1987). Aún no se conocen los mecanismos por medio de los cuales estas sustancias producen crisis de angustia; la prueba con el lactato ha sido bien replicada, atenuada por medicamentos y específica en este trastorno. (31)

Cambios agudos de CO<sub>2</sub> plasmático en estos pacientes también pueden precipitar crisis de angustia. Por ejemplo, la hiperventilación voluntaria produce hipocapnia e induce síntomas de angustia al mismo tiempo que produce un incremento en el lactato cerebral. Las fluctuaciones en el CO<sub>2</sub> y el lactato pueden causar angustia al activar una respuesta de falsa alarma a la sofocación en pacientes con hipersensibilidad en este mecanismo (Klein 1993). (32)

## TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Muchos Antidepresivos son eficaces en el tratamiento de la ansiedad con resultados favorables. ningún antidepresivo ha mostrado un inicio de acción rápida como las benzodiazepinas. Las dosis con las que se debe iniciar es baja para posteriormente ir en aumento. De los antidepresivos ya conocidos existen los tricíclicos, inhibidores e la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. (33)

Las benzodiazepinas son agentes depresores del sistema nervioso que actúan sobre el sistema límbico.

Comparten estructura química similar y tienen gran afinidad con el complejo de receptores benzodiazepínicos en el sistema nervioso central.

Estructuralmente presentan un anillo de benceno con seis elementos, unido a otro anillo de diazepina con siete elementos.(34)

Forman parte del complejo ácido gamma-aminobutírico o GABA. Que es un neurotransmisor con acción inhibitoria, y sus receptores forman parte de un sistema bidireccional inhibitorio conectado entre diversas áreas del SNC. (35)

Los receptores de las benzodiazepinas se distribuyen por todo el cerebro y la médula espinal; también se encuentran en las glándulas adrenales, riñones, glándula pineal y plaquetas. Las ventajas son su rápida acción al inicio y son aceptados por los pacientes mejor que por otros fármacos.(34,35)

### **Benzodiazepinas**

- Excesiva sedación
- Interacciones de estos medicamentos
- Deterioro de la memoria.
- Efectos paradójicos estimulantes
- Depresión, embotamiento de las emociones
- Efectos adversos en la gente mayor

- Confusión
- Deambulaci3n nocturna
- Amnesia
- Ataxia
- Pseudodemencia
- Tolerancia
- Dependencia

### **Pregabalina**

Es un amino3cido que atravieza la barrera hematoencefalica. Este medicamento inactiva los receptores GABA que actúan en la subunidad  $\alpha 2$ -  $\delta$  en los canales de calcio.(36)

Es un ligando  $\alpha 2$ -  $\delta$  que tiene actividad analgésica y anticonvulsivante. Estudios in vitro muestran que la pregabalina se une específicamente y con alta afinidad a una subunidad auxiliar ( $\alpha 2$ -  $\delta$ ) de canales de  $Ca^{2+}$  dependientes de voltaje tipos P, Q y N en el SNC. Dos líneas corroboradoras de evidencia indican que la uni3n de la pregabalina con el sitio de  $\alpha 2$ -  $\delta$  es requerida para la actividad analgésica y anticonvulsivante en modelos animales (37):

1) estudios con el R-enanti3mero inactivo y otros derivados estructurales de pregabalina y

2) estudios de pregabalina en ratones mutantes con uni3n defectuosa del fármaco con la prote3na  $\alpha 2$ -  $\delta$ . Adem3s, hallazgos experimentales demuestran que la pregabalina reduce la liberaci3n de varios neurotransmisores, incluyendo glutamato, y sustancia P. Estas reducciones en liberaci3n de neurotransmisores parecen ocurrir como resultado de la uni3n con la prote3na  $\alpha 2$ -  $\delta$ .(38)



La relevancia de estos efectos en la farmacología clínica de la pregabalina en humanos, como se mide en modelos animales, no se conoce todavía. La pregabalina no muestra afinidad por los sitios receptores ni altera las respuestas asociadas con otros fármacos comunes para tratar las crisis o el dolor (39). La pregabalina no interactúa con receptores GABAA o GABAB; no se convierte metabólicamente en GABA es un agonista de GABA y no es un inhibidor de la captación o degradación de GABA. (40)

### **Acciones moleculares de la pregabalina**

Interacción con la Subunidad  $\alpha 2$ -  $\delta$  de Canales de  $Ca^{2+}$  dependientes de Voltaje La pregabalina se une a la subunidad  $\alpha 2$ -  $\delta$  de canales de  $Ca^{2+}$  dependientes de voltaje tipos P, Q y N.1 Los iones de calcio son mensajeros secundarios celulares esenciales involucrados en la liberación de transmisores y otros procesos. (41)

Su influjo a través de la membrana del plasma, virtualmente de todos los tipos celulares, ocurre a través de los canales de Calcio dependientes de voltaje, los cuales, en el SNC, son mediadores importantes de la excitabilidad neuronal. (42)

En estudios iniciales in vitro antes de que la subunidad  $\alpha 2$ -  $\delta$  fuese identificada, se mostró que la pregabalina desplaza potencialmente a la gabapentina marcada radiactivamente del sitio de unión de alta afinidad en membranas de plasma sináptico parcialmente purificadas obtenidas del cerebro de ratas (42,43). En membranas de la corteza cerebral porcina, la unión de la pregabalina demostró una gran potencia comparada con la gabapentina y la estereo-selectividad con la potencia aproximadamente 10 veces mayor que aquella del enantiómero de la pregabalina, el ácido (R)-3-aminometil-5-metilhexanóico. (43,44)

Subsiguientemente, la proteína de unión de gabapentina fue purificada de membranas de corteza cerebral porcina y fue identificada como la subunidad  $\alpha 2$ -  $\delta$  de un canal de Calcio dependiente de voltaje. Desde ese momento,

varios resultados adicionales han confirmado que la pregabalina se une selectivamente a la subunidad  $\alpha 2$ - $\delta$  de un canal de Calcio dependiente de voltaje. (45)

Pregabalina es una opción de tratamiento recientemente aprobada para el control de dolor neuropático periférico en adultos y como terapia coadyuvante en adultos con crisis parciales con o sin generalización secundaria. e absorbe bien oralmente con o sin alimentos tiene biodisponibilidad 90% y farmacocinética lineal por lo que no se une a las proteínas del plasma y fácilmente cruza la barrera hemato-encefálica. Experimenta metabolismo hepático insignificante en humanos, no reduce ni inhibe el citocromo P450 u otras enzimas hepáticas y es eliminado por excreción renal como fármaco sin cambios. Adicionalmente, la pregabalina no tiene interacciones farmacocinéticas del fármaco clínicamente relevantes y conocidas. Parece que la pregabalina es aditiva en la disfunción cognitiva y motora general causada por la oxicodona y puede potenciar los efectos del etanol y el lorazepam.(44,45,46)

Pregabalina como terapia coadyuvante, es generalmente bien tolerado, con eventos adversos comúnmente leves o moderados en intensidad. Mientras que la incidencia general de eventos adversos con pregabalina 150 mg/día fue similar a aquélla del placebo, la incidencia de algunos eventos adversos se incrementó con las grandes dosificaciones de pregabalina desde 300 hasta 600 mg/día.(46)

Los eventos adversos más comunes con Pregabalina fueron (46):

- a.) mareo (vértigo) (29%)
- b.) somnolencia (21%)
- c.) se reportaron ataxia, astenia, incremento de peso (definido como un incremento 7% en el peso corporal desde la línea basal al final del estudio)
- d.) lesión accidental para el 13.2%, 11.2%, 10.4% y 9.9% de los pacientes tratados con pregabalina, respectivamente. (47)

## La Pregabalina (47)

- NO Activa GABA A o GABA B
- NO se convierte metabólicamente en GABA
- NO es agonista ni antagonista de GABA
- NO altera la recaptura o degradación de GABA
- NO altera la concentración de GABA cerebral
- NO bloquea los canales de Ca o altera la función cardiovascular
- NO altera la función o sitio de otros receptores Analgésicos, ansiolíticos y antiepilépticos.

## ***Justificación***

El trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) es una enfermedad crónica la cual se asocia con niveles elevados de disfunción y daño en la calidad de vida, actualmente comparable con lo observado en la depresión. Esta entre las enfermedades psiquiátricas más comunes, con una prevalencia a los 12 meses del 3% al 5% y una prevalencia a lo largo de la vida del 4% al 7%. La edad de presentación es importante, alcanzando picos máximos entre la 3a y la 5a década de la vida, afectando en la vida personal y laboral de los que la padecen.

La prevalencia del Trastorno de Ansiedad Generalizada en el cuidado primario es aún más alto, reflejando el uso de asistencia médica durante la vida laboral: aproximadamente el 8% de las visitas médicas en atención primaria es por TAG y el 4% de pacientes que no cumplen con todos los criterios de la enfermedad. Los costos para el tratamiento de esta enfermedad son elevados, incluso en países europeos se menciona hasta 15000 euros.

Las benzodiacepinas han sido los fármacos más utilizados para el tratamiento del TAG. En la actualidad se sabe que presentan una gran cantidad de efectos adversos: daño motor y cognositivo, dependencia psicológica, abuso e incluso dependencia. Así mismo se han utilizado otros medicamentos como buspirona e inhibidores de la recaptura de serotonina los cuales son efectivos pero con tiempo prolongado para obtener mejoría del cuadro ansioso.

Varios autores han estudiado el uso de Pregabalina en el trastorno de ansiedad generalizada, pero en México aún no se ha determinado la eficacia de este medicamento. Hemos querido mostrar la efectividad de Pregabalina en el trastorno de ansiedad generalizada en una población mexicana. Para ello, hemos utilizado un instrumento validado para medir la mejoría de la sintomatología ansiosa con el uso del fármaco.

### ***Planteamiento del Problema***

Debido a que al alto costo de los tratamientos y pérdidas laborales causadas por el TAG, es necesario encontrar nuevas estrategias farmacológicas que permitan a los pacientes mejorar su calidad de vida y funcionalidad, por lo cual es necesario mostrar la efectividad de Pregabalina como un potencial fármaco que cubra las necesidades antes expuestas.

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo General***

Determinar la efectividad de pregabalina en pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada.

## ***Objetivos Especificos***

Medir la efectividad de Pregabalina en Trastorno de ansiedad generalizada por medio de la medición del Hamilton de Ansiedad en diferentes cortes de tiempo, observando por medio de la escala la disminución del grado de ansiedad.

Estudiar la asociación entre la efectividad de pregabalina en el trastorno de ansiedad y las variables de la dosis del fármaco, el uso de benzodiazepinas previa y los efectos adversos de este medicamento.

## ***Hipotesis***

El uso de Pregabalina es útil en pacientes con diagnóstico de trastornos de ansiedad generalizada.

## **METODOLOGIA**

### ***Tipo De Estudio***

Este estudio es de tipo longitudinal donde el estudio en el que se realizaron las mediciones fue a diferentes cortes de tiempo: basal, a los 8 días, al mes y a los 2,4 y 6 meses, prospectivo , observacional y abierto a la población.

### ***Variables***

Las variables utilizadas fueron las siguientes:

Características sociodemográficas:

Edad: Tiempo en años cumplidos al momento del estudio según la referencia del propio paciente.

Sexo: El referido por el paciente en el instrumento de evaluación. Se distingue entre femenino y masculino.

Comorbilidad Psiquiátrica: Enfermedades psiquiátricas que presenta el paciente diferentes al diagnóstico inicial

Dosis De Pregabalina: Cantidad de miligramos del fármaco administrados a cada paciente durante el estudio. Esta dosis dependió de la respuesta de cada paciente ante el fármaco.

Efectos Adversos: síntomas desfavorables o desagradables que pueden ser causadas por el uso de medicamentos. En este estudio se midió estos síntomas con uso de Pregabalina, referidos por los pacientes. y si esto era una causa de abandono de tratamiento.

Uso de Benzodiazepinas: utilización de medicamentos hipnóticos sedantes por los pacientes durante el estudio.

### ***Población En Estudio Y Tamaño De La Muestra***

La población estudiada se selecciono de pacientes tanto asilados en sala periféricas del Hospital Español de México, en pacientes que acudían a la consulta externa de la sala psiquiátrica, así como en pacientes que se encontraron internados en la sala psiquiátrica y Torre de Hospitalización Pablo Diez del Hospital español de México que presentaran diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada, medido por una medición basal de la escala de Hamilton de Ansiedad

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo para el análisis una muestra de estudio de N=80 pacientes.

### ***Criterios De Inclusión, Exclusión Y Eliminación***

Los criterios de inclusión que se utilizaron para este estudio eran: pacientes mayores de 18 años, masculinos y femeninos, con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada, pacientes con o sin tratamiento previo y actual.

Los criterios de exclusión: se pidió autorización al médico tratante por lo que al no aceptar esos pacientes no eran incluidos y pacientes con diagnóstico de epilepsia. Los criterios de eliminación: pacientes fallecidos durante el estudio y abandono del protocolo, pacientes con falta de apego al tratamiento y efectos adversos que interfirieran con la vida diaria del paciente.

La recolección basal de los datos se obtuvo por medio del expediente clínico, del paciente y familiares, dando cada uno los datos de las variables.

### **Instrumento (escala de medición)**

Para este estudio se utilizó en los pacientes la Escala de Hamilton para la Ansiedad. Esta es una escala de heteroevaluación, propuesta por Hamilton en 1959, que explora el área del estado de ansiedad (interrupción del continuum emocional que se expresa por medio de una sensación subjetiva de tensión, nerviosismo e inquietud y está asociado a la activación del sistema nervioso autónomo).

Esta representa el prototipo de escala constituida por categorías de síntomas mediante los cuales se explora la ansiedad, la tensión, los síntomas neurovegetativos y los somáticos. Aunque esta escala contiene cuestiones relativas a los ataques de pánico, es utilizada con mayor frecuencia para la evaluación de la ansiedad generalizada (confiabilidad entre 0.74 a 0.96). La adaptación al castellano fue realizada por Brieva y Corder en 1989. La escala consta de 14 reactivos cada una con puntuación de 0 a 4.

La evaluación se efectúa mediante una entrevista voluntaria, preguntando al paciente acerca de los síntomas aparecidos la semana precedente. Mide de forma cuantitativa la sintomatología de la ansiedad y la evolución clínica de la enfermedad durante el tratamiento.

## ***Procedimiento***

Para obtener la muestra se inició la búsqueda de pacientes a partir del RII. Conforme se capturaban pacientes se les aplicaba la primera medición de la Escala de Hamilton de Ansiedad para obtener el diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada. La recolección de datos fue la encuesta. Los cuestionarios fueron administrados por el mismo médico psiquiatra, para evitar sesgos de la información, lo anterior se desarrollo previo consentimiento por parte de los pacientes. Al obtener la medición basal, a cada paciente se le inició tratamiento médico con Pregabalina dosis respuesta, esto es, cada paciente iniciaba con la dosis dependiendo el grado de ansiedad. A los pacientes se les cito cada semana y se ajustaba el tratamiento dependiendo de la sintomatología y la tolerabilidad de este, pero no en todas las consultas se realizaban mediciones de Hamilton. Los tiempos de corte fueron: basal, en la primera semana, al mes y a los 2,4 y 6 meses posteriores.

A finales del RIII se inició la base de datos y el análisis estadístico. En el RIV se inició en forma escrita este proyecto.

## ***Implicaciones Éticas Del Estudio***

El estudio fue aprobado por el Comité de ética del Hospital Español de México, fue un estudio con Riesgo Mínimo en adultos con buen estado de salud, se investigó el medicamento el cual es de uso común y con Gran Rango terapéutico desde 75mg hasta los 900 mg. Este medicamento esta autorizado para la venta. Se emplea indicación, dosis y vía de administración establecida y el Medicamento registrado por la SSA.



### ***Análisis Estadístico***

Se utilizó un análisis de covarianza para medir el Hamilton de ansiedad basal con el grupo dosis, efectos colaterales y el grupo de benzodiazepinas.

La dosis del medicamento se dividió de acuerdo a la sintomatología y la evolución del paciente, esto con el fin de mejorar la sintomatologías ansiosa. En cuanto a los efectos colaterales y el uso de benzodiazepinas, estas variables fueron utilizadas para conocer si la efectividad de pregabalina disminuía el uso de benzodiazepinas y conocer los efectos adversos del medicamento dependiente de la dosis usada.

La muestra de prueba independiente (t student) se utilizó para medir el Hamilton de ansiedad en los diferentes cortes de tiempo con las variables utilizadas, esto da como resultado el cambio en puntos y el porcentaje de disminución del Hamilton de ansiedad.

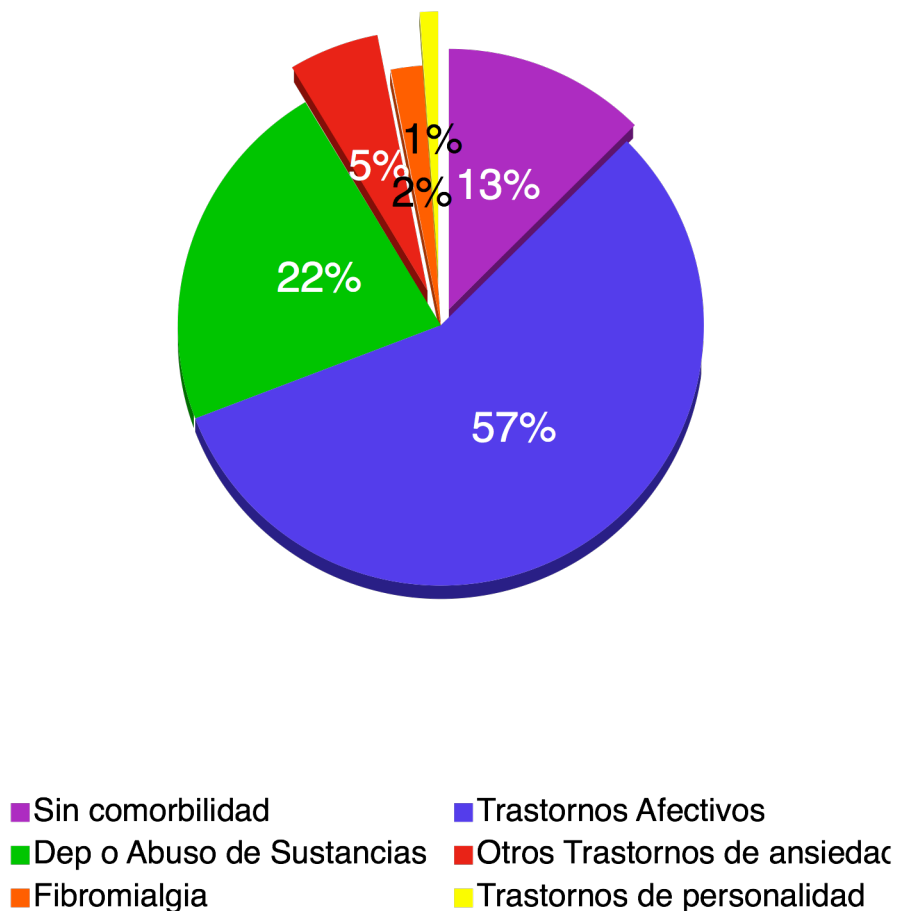
## RESULTADOS

### a) Características sociodemográficas y clínicas

Se incluyeron un total de 80 pacientes con diagnóstico de Trastorno de ansiedad generalizada. El 35% (N= 28) de los pacientes fueron Hombres y el 65% (N= 52) fueron mujeres. Las edades de encontraban en un rango mínimo de 21 años y máxima de 89 años, con una media de 53.31 años.

Del total de la muestra el 13% de la muestra no presentaron comorbilidad con alguna enfermedad psiquiátrica, mientras que el 85% presentó enfermedades comórbidas siendo trastornos afectivos 67.6 %, Dependencia o abuso sustancias e hiponóticos sedantes 26.5%, otros trastornos de Ansiedad 6.3%, Fibromialgia 2.5% y Trastornos de personalidad 1.3% (**FIGURA 1**)

**FIGURA 1. Enfermedades comórbidas del Trastorno de Ansiedad Generalizada**



La mayoría de los pacientes 54.3% utilizaban otro psicofármaco, el 50.6 utilizaban antidepresivos y el 3.7% antiepilépticos, durante el tratamiento y el 45.7% no utilizaban psicofármacos.

Las benzodiacepinas se estudiaron en forma aparte los pacientes que no usaron benzodiacepinas en el estudio representaban el 68.8% (N= 55) y el total de pacientes con uso de benzodiacepinas representó el 31.4% con Rivotril 13.8% (N= 11), Tafil 15% (N= 12), Lexotan 1.3% (N= 1) y Ativán 1.35 (N= 1).

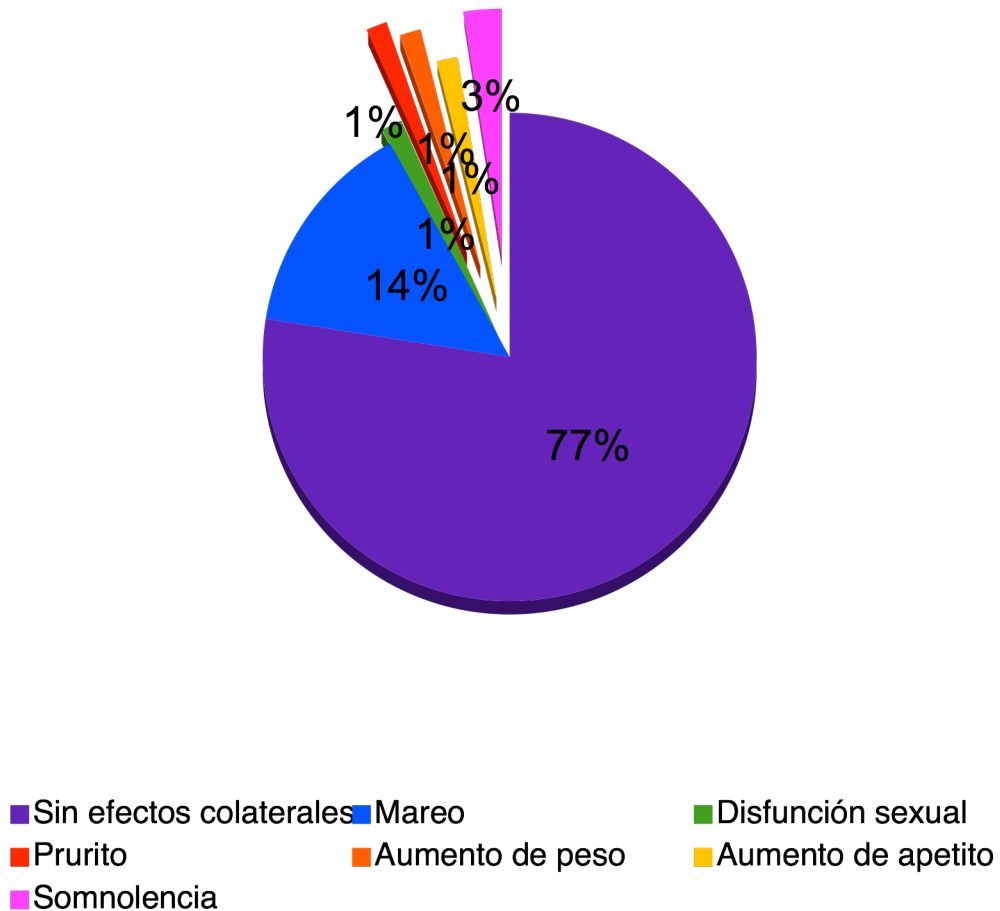
La dosis de pregabalina se dividió en dosis inicial mínima de 75mg y máxima de 300mg y de mantenimiento mínima de 150mg y máxima de 900mg siendo 150mg la dosis de corte para el estudio.

La mayoría de la muestra no presentó efectos colaterales, el efecto colateral que más se presentó fue mareo seguido de aumento de peso. (**Tabla 1 y FIGURA 2**)

**TABLA 1. Efectos Colaterales**

	N	%
Sin efectos Colaterales	59	76.80%
Mareo	11	13.80%
Disfunción Sexual	1	1.30%
Prurito	1	1.30%
Aumento de peso	1	1.30%
Aumento de apetito	1	1.30%
Somnolencia	5	2.50%

**FIGURA 2. Efectos Colaterales**



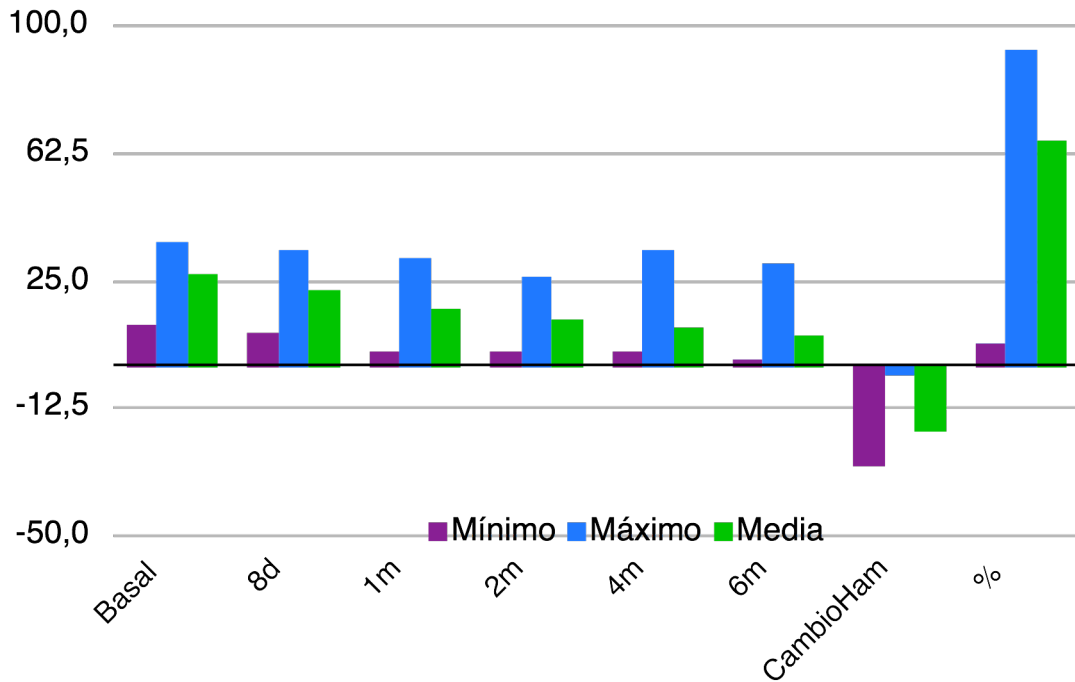
La medición utilizada para el estudio fue el Hamilton de Ansiedad con mediciones basales, a los 8 días, al mes y a los 2,4 y 6 meses. La **Tabla 2** muestra el puntaje en los diferentes cortes del tiempo medido, así como el cambio por puntos y el porcentaje de recuperación general de la muestra N=80. Aquí se observa una disminución del puntaje del Hamilton de Ansiedad con un porcentaje de más del 50%.

La **FIGURA 3** muestra el cambio de puntos en el Hamilton de ansiedad así como el porcentaje total a los diferentes cortes de tiempo en la muestra general.

**TABLA 2. Puntaje del Hamilton de Ansiedad a los diferentes cortes de tiempo**

	Mínimo	Máximo	Media
Ham Ansiedad Basal	12	36	27.34
Ham Ansiedad 8 días	10	34	22.45
Ham Ansiedad 1 mes	4	32	17.09
Ham Ansiedad 2 meses	4	26	13.46
Ham Ansiedad 4 meses	4	34	11.01
Ham Ansiedad 6 meses	2	30	9.1
Cambio en Ham por puntos	-29	-2	-18.23
Porcentaje de Recuperación	6.25%	92.59%	66.37%

**FIGURA 3. Puntaje del Hamilton Ansiedad en el total de la muestra**



**b) Comparación de variables por la dosis de pregabalina**

Inicialmente se realizó la comparación por el grupo de dosis tomándose en cuenta las diferentes variables. Se dividió la dosis de pregablina en menor o igual a 150 mg y mayor a 150mg.

En cuanto al sexo en el género masculino se observó un 42.9% (N= 6) en dosis menores o iguales a 150 mg y 33.3% (N= 22) en dosis mayores a 150 mg

y en mujeres 57.1% (N=8) y 66.7% (N= 44) respectivamente. Ambos sin significancia estadística  $X^2= .460$ , 1gl,  $p= 0.497$

La comparación entre la dosis de pregabalina (menor o igual a 150mg y mayor a 150 mg) y los efectos colaterales se observó que la mayoría de los pacientes no presentaron efectos colaterales a dosis menores o mayores a 150mg (85.7% y 71.2% respectivamente). Los efectos colaterales se observaron en dosis mayores a 150mg con un porcentaje bajo de 28.8% a dosis mayores de 150mg sin significancia estadística  $X^2= 1.255$ , 1gl,  $p= 0.263$

Los pacientes sin uso de benzodiacepinas fue del 68.8% donde a dosis menores o iguales a 150mg fue de 78.6% (N=11) y 66.7% (N=44) a dosis mayores de 150mg. Los pacientes que si usaron benzodiacepinas eran del 31.3%, observándose que la mayoría de los que usaban benzodiacepinas iniciaron tratamiento con pregabalina a dosis mayores de 150mg con un porcentaje del 33.3% (N=22) a diferencia del 21.4% (N=3) a dosis menores o iguales de 150mg, ambos sin significancia estadística  $X^2= .762$ , 1gl,  $p= 0.383$

**(Tabla 3)**

A estas comparaciones se realizó una Prueba de t Student para observar la disminución del Hamilton de Ansiedad a los diferentes cortes de tiempo (Basal, 8 días, 1,2,4 y 6 meses, con una disminución progresiva en los puntos. El porcentaje de recuperación fué de más del 50% y así mismo se observa que

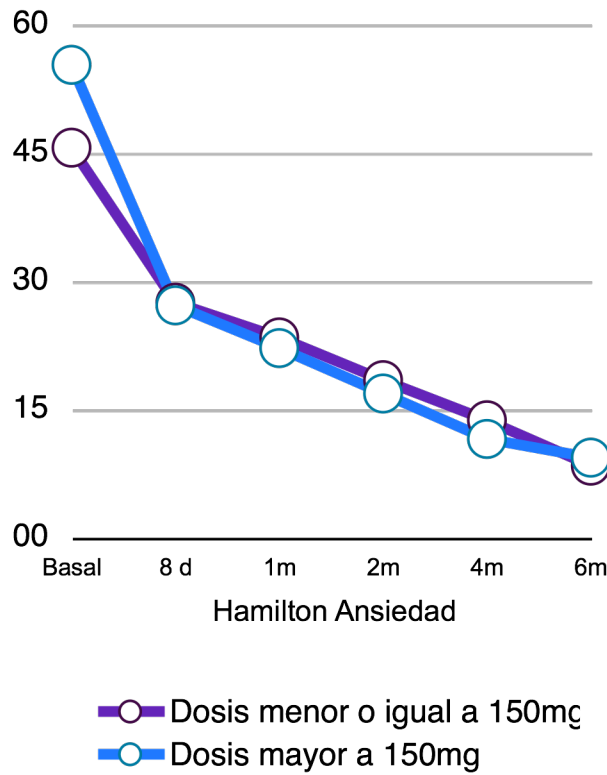
existe disminución en cada corte de tiempo lo que refiere mejoría del cuadro clínico . **Tabla 3 y 4, Figura 4 y 5.**

**TABLA 3. Medición del Hamilton de Ansiedad por dosis de pregablina**

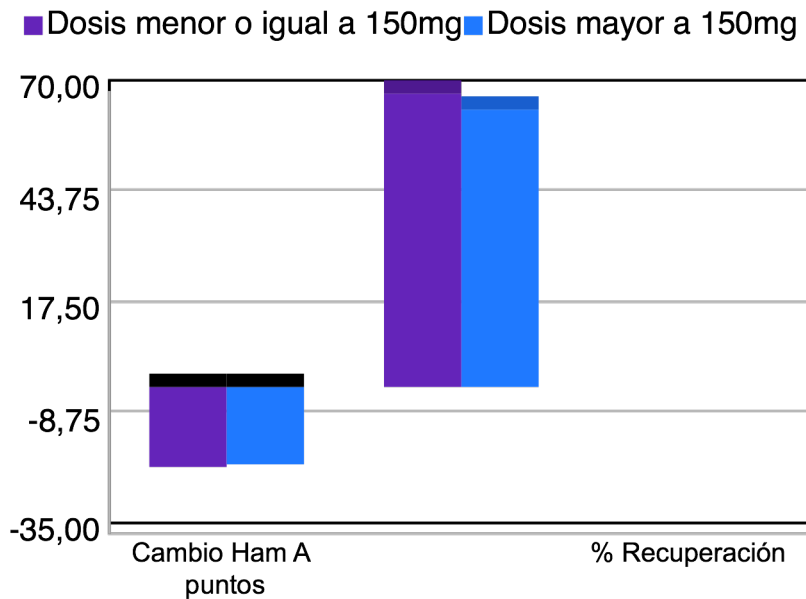
		N	Media
Ham Ansiedad Basal	Dosis Menor o igual a 150 mg	14	45.79
	Dosis Mayor a 150 mg	66	55.29
Ham Ansiedad 8 días	Dosis Menor o igual a 150 mg	14	27.43
	Dosis Mayor a 150 mg	66	27.32
Ham Ansiedad 1 mes	Dosis Menor o igual a 150 mg	14	23.36
	Dosis Mayor a 150 mg	66	22.26
Ham Ansiedad 2 meses	Dosis Menor o igual a 150 mg	14	18.5
	Dosis Mayor a 150 mg	66	16.79
Ham Ansiedad 4 meses	Dosis Menor o igual a 150 mg	14	13.86
	Dosis Mayor a 150 mg	66	11.5
Ham Ansiedad 6 meses	Dosis Menor o igual a 150 mg	14	8.36
	Dosis Mayor a 150 mg	66	9.26
Cambio Ham por puntos	Dosis Menor o igual a 150 mg	14	-19.07
	Dosis Mayor a 150 mg	66	-18.06
Porcentaje Recuperación	Dosis Menor o igual a 150 mg	14	69.68
	Dosis Mayor a 150 mg	66	65.66



**FIGURA 4. Hamilton de Ansiedad por dosis de pregabalina**



**FIGURA 5. Cambio Ham Ansiedad por puntos y Porcentaje de Recuperación**



**TABLA 4. Muestra de prueba Independiente para Hamilton de Ansiedad en los diferentes tiempos de corte por dosis de pregabalina**

	t	df	p*
Ham Ansiedad Basal	0.063	78	0.95
Ham Ansiedad 8 días	0.579	78	0.564
Ham Ansiedad 1 mes	0.796	78	0.428
Ham Ansiedad 2 meses	0.282	78	0.779
Ham Ansiedad 4 meses	-0.491	78	0.625
Ham Ansiedad 6 meses	-0.676	78	0.501
Cambio en el Ham por puntos	-0.595	78	0.554
Porcentaje de Recuperación	0.957	78	0.342

\*En esta tabla se observa que de acuerdo a los valores de p no existe significancia estadística en cuanto a dosis de Pregabalina

Este grupo es basado en análisis de covarianza, se tomó en cuenta como variable dependiente el cambio en el HAM de Ansiedad por puntos donde se observa:

**F= 75.907, 1gl, p<0.0001** donde se observa que la disminución del puntaje en el Hamilton de Ansiedad en este grupo es significativo, pero no significativo con respecto a la dosis de Pregabalina **F=0.594, 1 gl, p=0.443**.

**Los resultados muestran que hay un cambio significativo en el Hamilton de Ansiedad a lo largo del estudio, sin que haya diferencias de acuerdo a las dosis empleadas.**

### **c) Comparación de variables por presencia o ausencia de Efectos Colaterales**

Los efectos colaterales que se presentaron fueron explicadas en las características generales de la muestra.

En comparación al sexo las mujeres presentaron 76.2% de efectos colaterales (N=16) y en hombres el porcentaje de efectos colaterales fue de 23.8% (N=8) el resto de los pacientes no presentaron efectos colaterales en mujeres 61% (N=36) y hombres 39% (N= 23), entendiéndose que los pacientes en general presentaron menos efectos adversos. No hubo significancia estadística entre estos grupos  $X^2= 1.567$ , 1gl,  $p= 0.211$

Con uso de benzodiazepinas los efectos adversos se presentaron en 33.3% (N=7) en y sin uso de benzodiazepinas en 66.7% (N=14). Los pacientes en este grupo el mayor porcentaje no presento efectos adversos con 69.5% (N=41) sin uso de benzodiazepinas y 30.5% (N=18) con uso de benzodiazepinas. No hubo significancia estadística en este grupo  $X^2= .058$ , 1gl,  $p=0.810$

Las dosis de Pregabalina fue tomada en cuenta para los efectos adversos observándose con mayor frecuencia en pacientes que usaron dosis mayores de 150mg de pregabalina de hasta 90.5% (N=19) contra 9.5% (N=2) de pacientes con dosis menores a 150 mg . La mayoría de los pacientes a dosis menores o iguales a 150mg y dosis mayores de 150mg no presentaron efectos colaterales con 20.3% (N= 12) y 79.7% (N=47) respectivamente. Sin significancia estadística en este grupo  $X^2= 1.255$ , 1gl,  $p= 0.263$

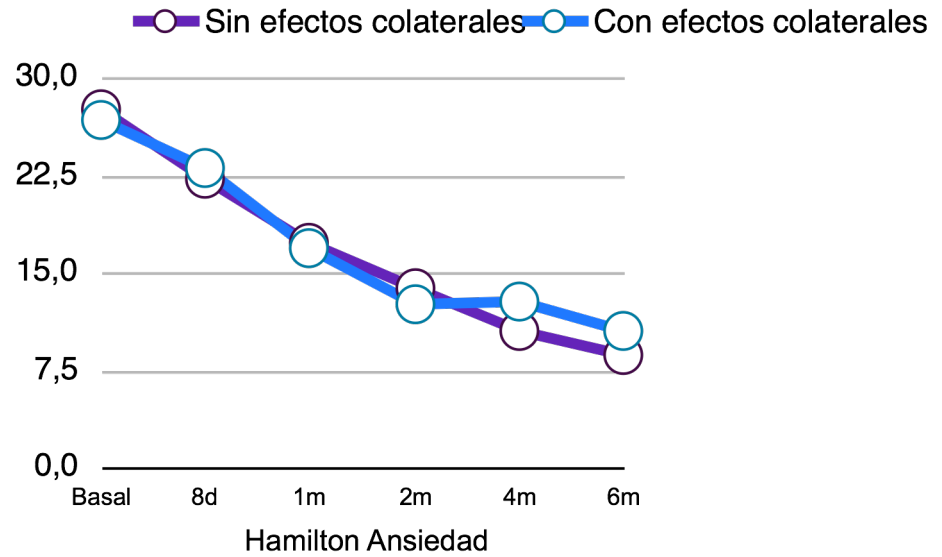
Nuevamente a estas variables se realizó una Prueba de T student para observar la disminución del Hamilton de Ansiedad a los diferentes cortes de

tiempo (Basal, 8 días, 1,2,4 y 6 meses, con una disminución progresiva en los puntos. El porcentaje de recuperación fué de más del 50% y la disminución de la escala en cada corte de tiempo se observa a continuación. (Tabla 5 y 6, Figura 6 y 7)

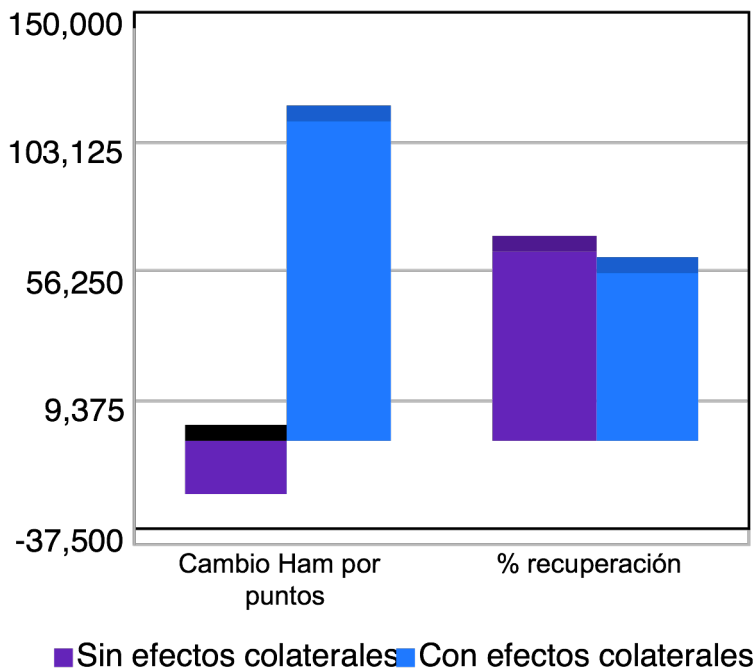
**TABLA 5. Medición del Hamilton de Ansiedad con presencia o ausencia de efectos colaterales**

		N	Media
Ham Ansiedad Basal	Sin Efectos Colaterales	59	27.53
	Con Efectos Colaterales	21	26.81
Ham Ansiedad 8 días	Sin Efectos Colaterales	59	22.25
	Con Efectos Colaterales	21	23
Ham Ansiedad 1 mes	Sin Efectos Colaterales	59	17.2
	Con Efectos Colaterales	21	16.76
Ham Ansiedad 2 meses	Sin Efectos Colaterales	59	13.81
	Con Efectos Colaterales	21	12.48
Ham Ansiedad 4 meses	Sin Efectos Colaterales	59	10.39
	Con Efectos Colaterales	21	12.76
Ham Ansiedad 6 meses	Sin Efectos Colaterales	59	8.61
	Con Efectos Colaterales	21	10.48
Cambio Ham por puntos	Sin Efectos Colaterales	59	-18.91
	Con Efectos Colaterales	21	.116.33
Porcentaje Recuperación	Sin Efectos Colaterales	59	68.4
	Con Efectos Colaterales	21	60.66

**FIGURA 6. Hamilton de Ansiedad por efectos colaterales**



**FIGURA 7. Cambio Hamilton de Ansiedad por puntos y Porcentaje de Recuperación**



**TABLA 6. Muestra de prueba Independiente para Hamilton de Ansiedad en los diferentes tiempos de corte por presencia o ausencia de efectos colaterales**

	t	df	p*
Ham Ansiedad Basal	0.471	78	0.639
Ham Ansiedad 8 días	-0.454	78	0.651
Ham Ansiedad 1 mes	0.237	78	0.813
Ham Ansiedad 2 meses	0.917	78	0.362
Ham Ansiedad 4 meses	-1.727	78	0.088
Ham Ansiedad 6 meses	-1.645	78	0.104
Cambio en el Ham por puntos	-1.791	78	0.077
Porcentaje de Recuperación	2.185	78	0.032

\*De acuerdo a los valores de p sin significancia estadística a efectos colaterales

En este análisis de covarianza nuevamente se observa que en cuanto a la variable dependiente del Hamilton de Ansiedad por puntos se observa una significancia estadística **F=77.377, 1 gl, p<0.0001** pero no así sin relacion a los efectos adversos **F=4.193, 1 gl, p<0.044**.

Los resultados muestran un cambio significativo en el Hamilton de Ansiedad a lo largo del estudio y entre grupos, siendo menor en el grupo de pacientes con efectos colaterales

#### d) Comparación de variables por Uso de benzodiazepinas

Las pacientes de sexo femenino usaron más benzodiazepinas en un porcentaje del 68%(N=17 ) en comparación a los hombres 32% (N=8), quienes incluso el 36.4% (N=20) no usaron hipnóticos sedantes. No hubo significancia estadística entre este grupo  $X^2= .152$ , 2gl,  $p= 0.927$

Los pacientes con uso de pregabalina a dosis menores de 150 mg de pregabalina usaron menos dosis de benzodiazepinas 12% (N=3) en comparación al 20% (N=11) de pacientes que no usaron benzodiazepinas. Los pacientes que usaron dosis mayores de 150 mg usaban benzodiazepinas en un 88% (N=22) y 80% (N=44) de los pacientes sin uso de benzodiazepinas, esto explica que los pacientes que usaron benzodiazepinas necesitaron una dosis mayor de pregabalina. Sin significancia estadística  $X^2= .152$ , 2gl,  $p= 0.927$

En cuanto a efectos colaterales los pacientes que presentaron efectos colaterales eran aquellos con uso de benzodiazepinas 28% (N=7) contra el 25.5% (N=14) de los pacientes con efectos colaterales sin uso de benzodiazepinas, lo cual es esperado debido a la combinación de ambos medicamentos. Aún así es importante recalcar que los pacientes sin efectos colaterales con uso de benzodiazepina (72% N=18) y sin uso de benzodiazepina (74.4% N=18) represento la mayoría de la muestra. Sin significancia estadística  $X^2= .058$ , 1gl,  $p= 0.810$ .

También en esta grupo se realizó una Prueba de T student para observar la disminución del Hamilton de Ansiedad a los diferentes cortes de tiempo (Basal, 8 días, 1,2,4 y 6 meses, con una disminución progresiva en los puntos.

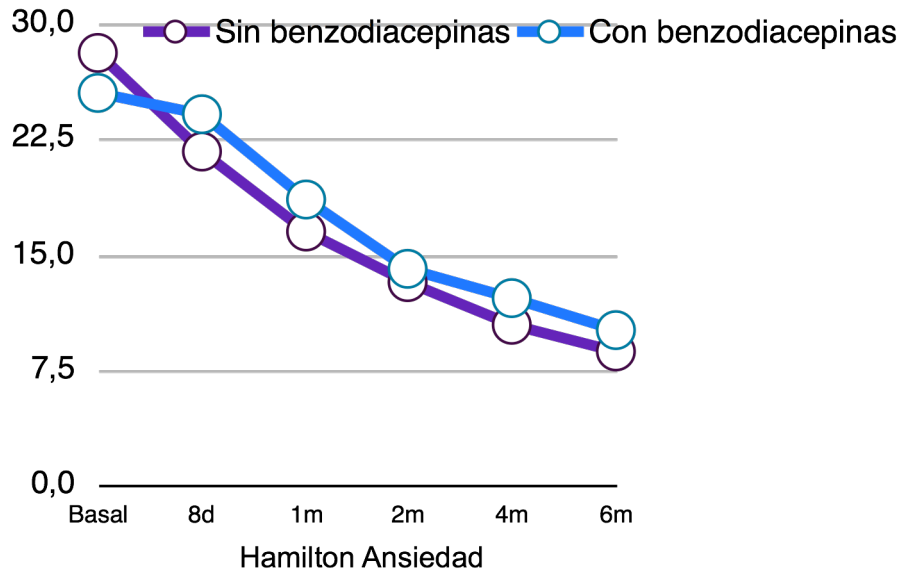
El porcentaje de recuperación fué de más del 50%, así como la disminución del Hamilton de Ansiedad con el grupo de benzodiazepinas en los cortes diferentes de tiempo. (**Tabla 7 y 8. Figuras 8 y 9**)

**TABLA 7. Medición del Hamilton de Ansiedad con presencia o ausencia de efectos colaterales**

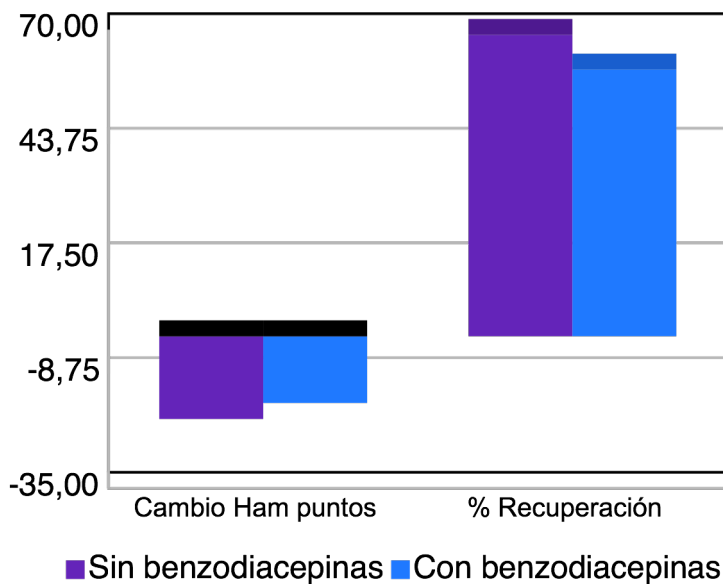
		N	Media
Ham Ansiedad Basal	Sin Benzodiazepinas	55	28.15
	Con Benzodiazepinas	25	25.56
Ham Ansiedad 8 días	Sin Benzodiazepinas	55	21.67
	Con Benzodiazepinas	25	24.16
Ham Ansiedad 1 mes	Sin Benzodiazepinas	55	16.44
	Con Benzodiazepinas	25	18.52
Ham Ansiedad 2 meses	Sin Benzodiazepinas	55	13.16
	Con Benzodiazepinas	25	14.12
Ham Ansiedad 4 meses	Sin Benzodiazepinas	55	10.47
	Con Benzodiazepinas	25	12.2
Ham Ansiedad 6 meses	Sin Benzodiazepinas	55	8.69
	Con Benzodiazepinas	25	10
Cambio Ham por puntos	Sin Benzodiazepinas	55	-19.45
	Con Benzodiazepinas	25	-15.56
Porcentaje Recuperación	Sin Benzodiazepinas	55	68.87
	Con Benzodiazepinas	25	60.87



**FIGURA 8. Hamilton de Ansiedad por uso de benzodiacepinas**



**FIGURA 9. Cambio Hamilton de Ansiedad por puntos y Porcentaje de Recuperación**



**TABLA 8. Muestra de prueba Independiente para Hamilton de Ansiedad en los diferentes tiempos de corte por uso de benzodiazepinas**

	t	df	p*
Ham Ansiedad Basal	1.826	78	0.072
Ham Ansiedad 8 días	-1.621	78	0.109
Ham Ansiedad 1 mes	-1.188	78	0.238
Ham Ansiedad 2 meses	-0.689	78	0.493
Ham Ansiedad 4 meses	-1.315	78	0.192
Ham Ansiedad 6 meses	-1.206	78	0.231
Cambio en el Ham por puntos	-2.939	78	0.004
Porcentaje de Recuperación	2.395	78	0.019

\*De acuerdo a los valores de p con significancia estadística a efectos colaterales en el cambio de Hamilton por puntos

En este mismo análisis de covarianza se observa significancia estadística en este grupo por la disminución de la variable dependiente Ham ansiedad por puntos con **F= 69.303, 1gl p<0.0001**, pero sin significancia estadística al uso o no uso de benzodiazepinas **F=5.09, 1 gl, p=0.027**.

**Los resultados de igual forma muestran un cambio significativo en el hamilton a lo largo del estudio y entre grupos.**

## DISCUSIÓN

Este artículo demuestra la efectividad de pregabalina en el trastorno de ansiedad generalizada en un periodo de seguimiento a 6 meses. El tratamiento con pregabalina estuvo asociado a una disminución del puntaje del Hamilton de Ansiedad comparado con diferentes cortes de tiempo: basal, 8 días, 1 mes, 2,4 y 6 meses.

Las características sociodemográficas de la muestra señalan una edad promedio del trastorno de ansiedad generalizada de 53.3 años y mayor prevalencia en el sexo femenino. Siendo esto observado de igual forma en un estudio realizado por Montgomery y Tobias (J clin Psychiatri 2006) donde mencionan en un estudio de 543 pacientes una población femenina del 62% con una edad media de 44.1 años. Las enfermedades comórbidas fueron tomadas en cuenta en este estudio, debido a que el trastorno de ansiedad generalizada generalmente no se presenta como patología única, así mismo cada patología comorbida responde de forma diferente a los tratamientos, incluso estudiándose el uso de otros psicofármacos como antidepresivos, antiepilépticos y el uso de benzodiazepinas que se menciona dentro otro apartado .

Se estudió el uso o no uso de benzodiazepinas, así como la discontinuación de benzodiazepinas para ser cambiado el tratamiento a Pregabalina, observándose que los pacientes que usaban estos medicamentos disminuyeron su uso al paso del tiempo con uso de Pregabalina. Los pacientes que emplearon benzodiazepinas tienen una menor recuperación que aquellos que no las usaron, aún cuando ambos grupos muestran una mejoría significativa en el tiempo.

La dosis usada de pregabalina fue desde 75mg/día hasta 900mg/día en dos tomas con buena tolerancia farmacológica. Durante el estudio dos

pacientes abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos que se presentaron a dosis mayores de 300mg como se presentaron previamente en otros estudios , sin rebote a la discontinuación del tratamiento, siendo esto mencionado previamente por Rickels y Pollack ( Arch gen of Psychiatry 2005), donde en un estudio previamente realizado se describe un porcentaje de abandono del tratamiento del 9%-13% secundario a los efectos adversos de este a dosis mayores de 150mg.

Los efectos adversos hallados fueron a mayor dosis de pregabalina pero con un porcentaje muy bajo disminuyendo esta sintomatología a los 5 días del tratamiento. Los efectos que se presentaron fueron especialmente mareo, somnolencia así como ganancia de peso que al no ser un porcentaje elevado es un gran efecto adverso para la mayoría de los pacientes. Mismo que se observa en un estudio realizado por Pande y Crockatt, (Am J Psychiatry 2003) donde reportan somnolencia y mareo siendo este el efecto adverso más común en un 30.9%. La ganancia de peso que reportan estos autores es de 1.3kg-2.2kg,  $\geq 7\%$  del peso hasta el final del tratamiento. Aunque los dos grupos mostraron una mejoría significativa en los tiempos de corte, se encontró que los pacientes con efectos colaterales tienen una menor recuperación que aquellos sin efectos colaterales,.

La eficacia ansiolítica de Pregabalina fue notable desde el inicio del tratamiento, notándose que desde la primera semana el Hamilton de ansiedad presentaba una disminución en el puntaje, aún con dosis bajas iniciales de Pregabalina.

Las limitaciones del estudio se basan en: 1) No se contaba con grupo placebo para comparar la eficacia total de Pregabalina 2) Se tomaron en cuenta pacientes con enfermedades comórbidas y el uso de otros psicofármacos 3) El medicamento administrado fue tomado por cada paciente en casa no asegurándonos el uso de este en forma adecuada.

En resumen los resultados de este estudio de tratamiento a 6 meses demostró que pregabalina es un efectivo, seguro y bien tolerado tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada con pocos efectos adversos y una rápida acción del medicamento.

## CONCLUSIONES

Se observó que la pregabalina demostró una respuesta en el Trastorno de Ansiedad generalizada observándose disminución del Hamilton de Ansiedad hasta del 50% con una  $p=0.001$ , no teniendo relación significativa con:

- Edad
- Sexo
- Enfermedades comórbidas
- Efectos colaterales
- Uso de otros Psicofármacos
- Uso de Benzodiazepinas
- Dosis inicial y de mantenimiento

Así mismo se observó disminución del Hamilton de Ansiedad a partir del 2º mes de tratamiento, lo que indica la rápida acción del tratamiento.

Los Efectos colaterales se presentaron en un porcentaje de 23.7%% contra un 61% de pacientes que no presentaron efectos colaterales, observándose disminución de los síntomas adversos hasta 2 semanas después de iniciado el tratamiento. Siendo los que más se presentan: somnolencia, mareo y aumento de peso hasta 3kg.

En cuanto al uso de benzodiazepinas

Existió suspensión de un 30% en los pacientes que finalizaron los 6 meses de tratamiento.

Disminución de benzodiazepinas en los pacientes que inicialmente presentaron uso de estos.

Pregabalina además del trastorno de ansiedad generalizada tiene otras indicaciones de importancia:

- Adicción a polisustancias
- Dolor y Fibromialgia
- Uso crónico de benzodiazepinas

Lo anterior aunado a datos de ansiedad, siendo de gran importancia, no causando dependencia en pacientes que puedan tener abuso de sustancias y medicamentos y el discontinuo abrupto no causa rebote del cuadro ansioso.

## Referencias

1. BERRIOS, G. Anxiety Disorders: A conceptual history. *Journal Affective Disorders*. Dec 1999; 56: 83-94
2. PICHOT, P. History of Anxiety Disorders. *Psychiatry Danubina*. 1998; 10: 275-278
3. FLINT AJ. Generalized anxiety disorder in elderly patients: epidemiology, diagnosis and treatment options. *Drugs Aging*; 22 (2): 101-14, 2005
4. KESSLER RC, WITTCHEN HU. Anxiety and depression: the impact of shared characteristics on diagnosis and treatment. Introduction. *Acta Psychiatr Scand* 406(Suppl):5-6, 2000.
5. KESSLER RC, ANDRADE LH, BIJL RV, OFFORD DR, DEMLER OV, STEIN DM. The effects of co-morbidity on the onset and persistence of generalized anxiety disorder in the ICPE surveys. International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Psychol Med* 32:1213-1225, 2002.
6. LIEB R, BECKER E, ALTAMURA C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15:445-452, 2005.
7. NOYES R, WOODMAN C, GARVEY MJ, COOK BL, SUELZER M, CLANCY J. Generalized anxiety disorder vs. panic disorder: distinguishing characteristics and patterns of comorbidity. *J Nerv Mental Dis* 180:369-379, 1992.
8. BRUCE SA, YONKERS KA, OTTO MW, EISEN JL, WEISBERG RB, PAGANO M. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-Year Prospective Study. *Am J Psychiatry* 162:1179-1187, 2005.



9. WILLIAMSON DE, FORBES EE, DAHL R. A genetic epidemiologic perspective on comorbidity of depression and anxiety. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2005; 14: 707-726
10. GROSS C. Genetic and environmental factors interact to influence anxiety. *Neurotoxicity Research* 2004; 6: 493-501
11. MIDDELDORP CM, CATH DC, VAN DYCK R. The co-morbidity of anxiety in the perspective of genetic epidemiology. *Psychological Medicine*, 2005; 35: 611-624
12. DANIEL S, COPLAN J, PAPP A, KLEIN R, KOVALENKO P. Physiology of children and adolescents with anxiety disorders. 1998; 55: 123-129
13. BARBEE JG, BILLINGS CK, BOLOGNA NB, TOWNSEND MH. A follow-up study of DSM-III-R generalized anxiety disorder with syndromal and subsyndromal major depression. *J Affect Disord* 73:229-236, 2003.
14. BOYER P, MAHE V, HACKETT D. Social adjustment in generalised anxiety disorder: a long-term placebo-controlled study of venlafaxine extended release. *Eur Psychiatry* 19:272-279, 2004.
15. DOOLEY DJ, DONOVAN CM, MEDER WP, WHETZEL SZ. Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: inhibition of K<sup>+</sup>-evoked [3H]-norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse* 45:171-190, 2002.
16. MANEUF YP, MCKNIGHT AT. Block by gabapentin of the facilitation of glutamate release from rat trigeminal nucleus following activation of protein kinase C or adenylyl cyclase. *Br J Pharmacol* 134:237-240, 2001.
17. MICHELSON D, FAVA M, AMSTERDAM J, APTER J, LONDBORG P, TAMURA R. 2000. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 176:363-368, 2004.

18.CARTER RM, WITTCHEN HU, PFISTER H, KESSLER RC. One-year prevalence of subthreshold and threshold DSM-IV generalized anxiety disorder in a nationally representative sample. *Depress Anxiety* 13:78-88, 2001.

19.BRAWMAN-MINTZER O, LYDIARD RB, EMMANUEL N, PAYEUR R, JOHNSON M, ROBERTS J. Psychiatric comorbidity in patients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 150:1216-1218, 1993.

20.ALLGULANDER C, HACKETT D, SALINAS E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry* 179:15-22, 2001.

21.MAKI KM, WEISBERG RB, SPENCER M, CULPEPPER L, KELLER MB. Psychosocial and work impairment in primary care patients with generalized anxiety disorder (GAD). *Presented at: 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 17-22 May San Francisco, California, USA, 2003.*

22.PANDE AC, CROCKATT JG, JANNEY C. Three randomised, placebo-controlled double-blind trials of pregabalin treatment of generalised anxiety disorder (GAD) [abstract no. P.3.025]. *Int J Neuropsychopharmacol*; 3 (Suppl. 1): S344 (plus poster), 2003.

23.DOOLEY DJ, MIESKE CA, BOROSKY SA. Inhibition of K<sup>+</sup>-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neurosci Lett* 280:107-110, 2000.

24.RICKELS K, POLLACK MH, FELTNER DE, LYDIARD RB, ZIMBROFF DL, BIELSKI RJ. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 62:1022-1030, 2005.

25.MONTGOMERY SA, TOBIAS K, ZORNBERG GL. 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*; 67: 771-82, 2006.

26. BOCKBRADER HN, WESCHE D. Pharmacokinetic profile of pregabalin: results of a series of studies [abstract no. NR378]. *157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*; 1-6; 2004

27. YONKERS KA, DYCK IR, WARSHAW M, KELLER MB. Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 176:544-549, 2000.

28. WITTCHEN HU, KESSLER RC, BEESDO K, KRAUSE P, HOFER M, HOYER J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry* 63(Suppl):24-34, 2002.

29. SRAMEK JJ, ZAROTSKY V, CUTLER NR. Generalised anxiety disorder: treatment options. *Drugs*; 62 (11): 1635-48, 2002.

30. RICKELS K, ZANINELLI R, MCCAFFERTY J, BELLEW K, IYENGAR M, SHEEHAN D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 160:749-756, 2003.

31. WITTCHEN HU, CARTER RM, PFISTER H, MONTGOMERY SA, KESSLER RC. Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. *Int Clin Psychopharmacol*; 15:319-328, 2000.

32. 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*; 25: 151-8, 2005.

33. KESSLER RC, DUPONT RL, BERGLUND P. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *Am J Psychiatry*; 156: 1915-23, 1999.

34. FELTNER DE, CROCKATT JG, DUBOVSKY SJ, COHN CK, SHRIVASTAVA RK, TARGUM SD. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23:240-249, 2003.

- 35.WANG PS, BOHN RL, GLYNN RJ, MOGUN H, AVORN J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 158:892-898, 2001.
- 36.POHL RB, ZIMBROFF DL, HARTFORD JT. Pregabalin: efficacy in generalized anxiety disorder using a BID regimen [abstract no. NR165]. American Psychiatric Association 2002 Annual Meeting: New Research Abstracts; 18-23; Philadelphia (PA): 45, 2002
- 37.KESSLER RC, KELLER MB, WITTCHEN HU. The epidemiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am*;24:19-39, 2001.
- 38.WANG PS, LANE M, OLFSON M, PINCUS HA, WELLS KB, KESSLER RC. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:629-640, 2005.
- 39.SCHWEIZER E, RICKELS K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand* 99(Suppl):95-101, 1998.
- 40.SHEEHAN DV, LECRUBIER Y, SHEEHAN KH, AMORIM P, JANAVS J, WEILLER E. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 20):22-23, 1998.
- 41.WITTCHEN HU, CARTER RM, PFISTER H, MONTGOMERY SA, KESSLER RC. Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. *Int Clin Psychopharmacol* 15:319-328, 2000.
- 42.LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 23(1):18-28, January 2008.

43.FRENCH JA, KUGLER AR, ROBBINS JL, KNAPP LE, GAROFALO EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*. 60:1631-1637, 2003

44. BOCKBRADER HN, HUNT T, STRAND J. Pregabalin pharmacokinetics and safety in healthy volunteers: results from two phase 1 studies [abstract no. P06.051]. *Neurology*; 54 (Suppl. 3): 42, 2000.

45. SMITH W, FELTNER D, KAVOUSSI R. Pregabalin in generalized anxiety disorder: long term efficacy and relapse prevention [abstract no. P.3.047]. *Eur Neuropsychopharmacol*; 12 (Suppl. 3): S350, 2002

46. RICKELS K, SCHWEIZER E, CASE WG, GREENBLATT DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines, I: effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 47:899-907, 1990.

47. FIELD MJ, OLES RJ, SINGH L. Pregabalin may represent a novel class of anxiolytic agents with a broad spectrum of activity. *Br J Pharmacol* 132:1-4, 2001.