

Tratamiento farmacológico de las crisis de angustia. Reporte comparativo de la eficacia y seguridad del alprazolam y la imipramina en un estudio controlado*

Carlos Berlanga**
Alicia Canetti**
Enrique Chávez**
Juan Ramón de la Fuente**
Ma. del Carmen Lara**
Carlos León**
Humberto Nicolini**
Martha Ontiveros**
Héctor A. Ortega Soto**
Javier Sepúlveda**

Summary

New classifications of anxiety disorders have separated panic anxiety from generalized anxiety. The essential diagnostic feature of panic disorder is the patient's experience of one or more panic attacks. Such diagnosis has increasingly become accepted in clinical and research settings. In parallel with these diagnostic changes, the treatments for panic disorders have diversified. While conventional benzodiazepines are relatively ineffective against panic anxiety, a triazolobenzodiazepine, alprazolam, has been reported to be effective in the treatment of panic disorder and of agoraphobia with panic attacks.

The purpose of this paper is to report the major findings from the Mexican sample of the Second Phase of the Cross-National Collaborative Panic Study, comparing alprazolam, imipramine and placebo in the treatment of patients with panic disorder. The trial was based on a random assignment and a double blind design. The treatment period was intended to last eight weeks. The study protocol attempted to achieve the effective dose by the end of week three. Assessments of efficacy and safety were performed on admission to the study, at base line, and at weeks 1, 4, 6 and 8 following randomization.

The number of patients randomized was 73 but only 70 were evaluable, from which 54% were female. The mean age of the patients in the study was 33 years. 89% of the patients on alprazolam, 82% of the patients on imipramine and 55% of the patients on placebo completed the trial. Patient's completion rates favor the two groups treated with active medication ($P = 0.02$).

At the end of the first week of treatment, 42% of the patients on alprazolam, 15% of the patients on imipramine and 9% of the patients on placebo did not experience panic attacks any more. At the end of week eight this was observed on 67% of the patients on imipramine, on 52% of the patients on alprazolam and on 42% of patients on placebo.

The Physician's Global Improvement Scale showed differences between the groups during the first two weeks of treatment ($P = 0.01$). At the end of the study, patients on imipramine and alprazolam were rated better than patients on placebo ($P = 0.001$ and $P = 0.002$, respectively). The above results were found with a mean dosage of 4 mg. of alprazolam/day and 150 mg. of imipramine/day.

Our data are similar to the overall findings of the Cross National Study. The two active drugs were more effective than placebo across the eight week trial. Alprazolam showed greater patient's acceptance and quicker initial efficacy but by the end of the study, imipramine had shown comparable efficacy. Overall, the two drugs were well tolerated. There were no serious adverse effects. However, patients on alprazolam experienced more sedation and motor problems whereas patients on imipramine experienced sleep disturbances and weight gain.

While deciding as to the best way to treat patients with panic disorders, the clinician should take note of the strong evidence of the efficacy of these compounds.

Resumen

En las nuevas clasificaciones de los trastornos de ansiedad se separó a las crisis de angustia de la ansiedad generalizada. La característica principal de las crisis de angustia es que el paciente haya tenido uno o más ataques de pánico. Este diagnóstico se acepta cada vez más entre los investigadores. Al igual que el cambio de diagnóstico, los tratamientos para las crisis de angustia se han diversificado, pues a pesar de que las benzodiazepinas convencionales no mejoran los ataques de pánico, hay una triazolobenzodiazepina llamada alprazolam, que sí es efectiva en el tratamiento de las crisis de angustia y en la agorafobia con ataques de pánico.

Este trabajo tiene por objeto informar acerca de los resultados obtenidos en la muestra mexicana de la Segunda Fase del Estudio Colaborativo Nacional sobre Pánico, comparando los resultados del alprazolam, la imipramina y el placebo, administrados a pacientes con crisis de angustia. Se planeó que el tratamiento durara ocho semanas. El protocolo del estudio pretendía alcanzar la dosis efectiva a la tercera semana. Se analizó la eficacia y la seguridad de los medicamentos

* Estudio realizado en México como parte de un proyecto multinacional auspiciado por The Upjohn Company.

** Cuando colaboraron en este estudio, todos los autores estaban adscritos a la División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría.

al ingresar el paciente, en la línea basal, y a la primera, a la cuarta, a la sexta y a la octava semanas.

Se distribuyó aleatoriamente en los tres grupos a 73 pacientes, pero sólo a 70 se les pudo evaluar. El 54% pertenecía al sexo femenino, y la edad promedio de los pacientes del estudio era de 33 años. El 89% de los pacientes que tomaron alprazolam, el 82% de los que tomaron imipramina y el 55% de los que tomaron placebo, permanecieron hasta el final del estudio. De acuerdo con los resultados, los grupos que mejoraron más fueron los que tomaron medicamentos activos ($P = 0.02$).

Al finalizar la primera semana de tratamiento, 42% de los pacientes que tomaban alprazolam, 15% de los que tomaban imipramina y 9% de los que tomaban placebo dejaron de tener ataques de pánico. Al finalizar la octava semana se observó lo mismo en el 67% de los pacientes que tomaban imipramina, en el 52% de los que tomaban alprazolam y en el 42% de los que tomaban placebo.

La Escala Global de Mejoría Aplicada por el Médico, mostró algunas diferencias entre los grupos durante las dos primeras semanas de tratamiento ($P = 0.01$). Al finalizar el estudio, los pacientes que tomaban imipramina y alprazolam habían mejorado más que los que habían tomado placebo ($P = 0.001$ y $P = 0.002$, respectivamente). Estos resultados se obtuvieron con una dosis media de 4 mg. de alprazolam al día y con 150 mg. de imipramina al día.

Nuestros resultados son similares a los encontrados por el Estudio Colaborativo Nacional. Los dos medicamentos fueron más efectivos que el placebo a lo largo de las ocho semanas. El alprazolam fue mejor aceptado por los pacientes y su eficacia inicial fue más rápida, pero al finalizar el estudio, la imipramina mostró tener la misma eficacia. En general, los dos medicamentos fueron igualmente tolerados. Ninguno produjo efectos adversos. Sin embargo, los pacientes que tomaron alprazolam experimentaron más sedación y problemas motores, mientras que los pacientes que tomaron imipramina tuvieron trastornos en el sueño y aumentaron de peso.

Cuando el médico se ve ante la necesidad de decidir sobre la mejor manera de tratar a los pacientes que padecen crisis de angustia, deberá tener presente la notable evidencia de la eficacia de estos medicamentos.

Introducción

Los avances recientes en el diagnóstico y la clasificación de los diversos estados de la ansiedad patológica han propiciado el desarrollo de nuevos fármacos con acciones más específicas y, supuestamente, menos efectos colaterales (1-3). Por otro lado, el refinamiento en la metodología de la investigación clínica ha hecho posible que éstos se evalúen cada vez en forma más objetiva y cuidadosa (4).

En la tercera versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-III) se separó a las crisis de angustia (*panic disorders*) de otras manifestaciones de la ansiedad patológica (*anxiety disorders*) con base en criterios operativos. El síndrome de las crisis de angustia se caracteriza fundamentalmente por la presencia de ataques de pánico (*panic attacks*) que pueden incluir hasta 14 síntomas diferentes, un cuadro de ansiedad que precede a la aparición subsecuente de tales ataques (ansiedad anticipatoria) y manifestaciones fóbicas que pueden ser limitadas o extensas y llegar al grado de producir incapacidad extrema (agorafobia) (5).

Los ataques de pánico constituyen uno de los cuadros más aparatosos de la patología médica. Por sus manifestaciones somáticas es común que los pacientes acudan al médico general, al internista, al cardiólo-

go o al gastroenterólogo, antes que al psiquiatra (6). Es importante identificarlos y diagnosticarlos oportunamente, tanto por las posibilidades terapéuticas eficaces con las que se cuenta actualmente, cuanto porque a los pacientes que los sufren se les somete frecuentemente a exámenes médicos exhaustivos, casi siempre innecesarios (7).

Algunos antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoamino-oxidasa han sido utilizados con diversos grados de éxito en el tratamiento de las crisis de angustia (8, 9). También la psicoterapia conductual puede ser de alguna ayuda, sobre todo en lo que se refiere a las manifestaciones fóbicas (10). En cambio, las benzodiacepinas convencionales, por lo menos en las dosis habituales, no parecen ser muy efectivas para estos fines (11), aunque hay datos que sugieren que el clonazepam pudiera ser de cierta utilidad (12). Tanto en estudios abiertos como controlados, el alprazolam, que es una triazolobenzodiacepina, ha mostrado tener un efecto rápido y clínicamente significativo para inhibir los ataques de pánico, para reducir la ansiedad anticipatoria y para mejorar la conducta fóbica (13-15).

El presente estudio tuvo como objetivos comparar la eficacia y la seguridad del alprazolam con las de la imipramina, en pacientes externos con crisis de angustia y manifestaciones fóbicas. Se incluyó, además, a un grupo de pacientes que recibieron placebo. El estudio completo, en el que participaron más de 1000 pacientes estudiados en 13 centros de investigación de diversos países del mundo, ha sido reportado en otra publicación (16). En ésta se informa únicamente sobre los resultados obtenidos en la muestra de pacientes mexicanos.

Material y método

En el Instituto Mexicano de Psiquiatría, previa autorización de su Comité de Ética, se estudió a uno de los trece grupos que, en paralelo, formaron parte del estudio multicéntrico referido. Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los tres posibles grupos para ser tratados en forma doble ciega con alprazolam, imipramina o placebo. La duración del estudio fue de 8 semanas. Independientemente del grupo al que fueron asignados, todos los pacientes recibieron cápsulas idénticas que contenían 1 mg. de alprazolam o 25 mg. de imipramina o placebo. Se siguió un esquema de dosis flexible, hasta alcanzar la dosis óptima para cada paciente al final de la tercera semana, sin exceder de 10 cápsulas al día, que equivalían, en el caso del alprazolam, a 10 mg. y en el de la imipramina, a 250 mg.

Antes de ingresar al estudio, los pacientes fueron sometidos a un periodo de lavado farmacológico de una semana. Se redujeron al máximo posible todos los medicamentos no psicotrópicos y se excluyó a todos aquellos pacientes que requirieran fármacos que pudieran interferir con el estudio, tales como los alfa o los beta bloqueadores, los esteroides, etc.

Los criterios de inclusión fueron, aparte de estar dispuestos a participar voluntariamente en el estudio y firmar la hoja de consentimiento correspondiente, tener el diagnóstico de crisis de angustia (*panic disorder*).

der) según el DSM-III y por lo menos, un ataque de pánico a la semana durante las tres semanas anteriores a que se iniciara el estudio. Cada ataque de pánico debía expresarse con por lo menos 4 de los 14 síntomas que lo caracterizan. Se aceptaron pacientes de ambos sexos entre los 18 y los 65 años de edad.

Se excluyó a las pacientes embarazadas o en riesgo de embarazarse durante el estudio; a aquéllos con antecedentes de epilepsia o convulsiones; a los que tuvieron alteraciones en los resultados de laboratorio que sugirieran que tenían trastornos renales, hepáticos, cardíacos, pulmonares o endocrinos; a los que tuvieran antecedentes de cuadros psicóticos, ideas suicidas, antecedentes de alcoholismo o de abuso de drogas, síntomas demenciales, intolerancia conocida a alguno de los medicamentos utilizados o antecedentes de un trastorno depresivo mayor. Conviene señalar que sí se aceptó a los pacientes con depresión cuando ésta era cronológicamente secundaria a la aparición de las crisis de angustia, pero no a los pacientes que estaban en psicoterapia, independientemente de su modalidad.

Los pacientes recibieron indicaciones precisas para que registraran diariamente el número de cápsulas que tomaban y el número de ataques de pánico que presentaban, independientemente de que éstos fueran inesperados o situacionales. Todos ellos fueron evaluados semanalmente por un investigador ciego al tratamiento. Los criterios de eficacia se derivaron de una serie de escalas que se aplicaron antes y después de iniciado el tratamiento.

Durante el estudio se llevó un registro cuidadoso de todos los eventos médicos, así como de los síntomas o efectos secundarios que experimentaron los pacientes, con base en una lista exhaustiva, la cual se revisaba semanalmente con cada uno de ellos. Cuando ocurrían, éstos se reportaban a la Coordinación General del Estudio, en Kalamazoo, Michigan.

El análisis estadístico se realizó en colaboración con el Grupo de Epidemiología Psiquiátrica del Hospital General de Massachusetts, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, mediante el uso del paquete estadístico conocido como *Statistical Analysis System* (SAS), con el cual se compararon las medidas de eficacia y seguridad de cada uno de los grupos. Para hacer el contraste global entre los grupos se hicieron análisis de varianza y *chi-cuadrada* y, cuando correspondió, se usó la prueba *t* de Student. La significancia estadística se expresaba en los valores de *P* cuando ésta era < 0.05 .

Resultados

Originalmente se incluyó en el estudio a setenta y tres pacientes. Se eliminó a tres de ellos por no seguir las instrucciones relativas al número de cápsulas que deberían de tomar durante la primera semana, y a la forma de tomarlas. La asignación por grupos y algunas características demográficas de los 70 pacientes restantes aparecen en el cuadro 1. La edad promedio de los pacientes fue de 33 años (intervalo de 18 a 60 años); el 54% (38/70) eran mujeres. Entre uno y otro

grupo no se observaron diferencias significativas en cuanto al peso, de acuerdo con el sexo a que pertenecieran, ni al número de cigarrillos o de tazas de café que consumían diariamente.

Ni el examen físico y mental, ni los estudios de laboratorio y gabinete mostraron diferencias significativas entre los grupos. Aunque cerca del 60% de todos los pacientes había tomado algún medicamento psicotrópico durante los dos meses anteriores a que se iniciara el estudio, sólo 23 de ellos (33%) tomaban algún psicofármaco en forma regular al momento de su ingreso. A todos se les sometió al periodo de lavado farmacológico señalado.

En el cuadro 2 aparecen algunas de las características clínicas de cada uno de los grupos. Sólo 2 de los pacientes (9%) del grupo con placebo tuvieron crisis de angustia no complicada (sin fobias), en comparación con 8 (31%) y 9 (41%) de los pacientes de los grupos con alprazolam e imipramina, respectivamente ($P < 0.05$). En promedio, la duración del episodio actual fue menor en el grupo de pacientes que tomaron imipramina (17 meses), en comparación con lo observado en los otros dos grupos (31 meses en el grupo con alprazolam y 34 meses en el grupo con placebo) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El número de ataques de pánico registrados la semana anterior a que se iniciara el estudio fue similar en los tres grupos.

En la figura 1 se ilustra el promedio de ataques que tuvieron por semana los tres grupos. Como puede observarse, en general tendieron a disminuir, aunque en los pacientes con placebo aumentaron durante las

CUADRO 1
Características demográficas

Grupo	Sexo				Total N	Edad $\bar{X} \pm DE$
	Masculino		Femenino			
	N	%	N	%		
Alprazolam	12	46	14	54	26	35.4 $\pm$ 10
Imipramina	10	45	12	55	22	29.3 $\pm$ 7
Placebo	10	45	12	55	22	33.3 $\pm$ 11

CUADRO 2
Características clínicas

	Alprazolam		Imipramina		Placebo	
	N	%	N	%	N	%
<i>Subtipo diagnóstico*</i>						
No complicada	8	31	9	41	2	9
Con fobia limitada	11	42	8	36	14	64
Con fobia extensa	7	27	5	23	6	27
<i>Episodio actual (duración en meses)**</i>	31	$\pm$ 61	17	$\pm$ 21	34	$\pm$ 67
<i>Ataques de pánico (número/semana)**</i>	9.6	$\pm$ 12	6.1	$\pm$ 5	8.4	$\pm$ 8

* Se refiere al diagnóstico de crisis de angustia.

** Se expresan en promedio $\pm$ desviación estándar.

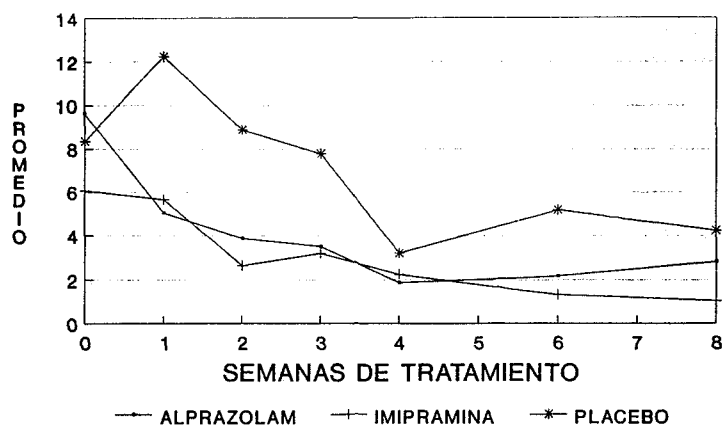


FIGURA 1. Ataques de pánico por semana.

dos primeras semanas y disminuyeron posteriormente con más lentitud. En los pacientes con alprazolam disminuyeron más rápidamente. Los pacientes que tomaban imipramina también mejoraron gradualmente durante las 8 semanas y, al final, fueron los que menos ataques experimentaron.

Al término de la primera semana de tratamiento, el 42% de los pacientes que tomaba alprazolam (11/26) ya no tuvo ataques de pánico, en comparación con el 15% de los pacientes que tomaba imipramina (3/20) y el 9% de los pacientes que tomaba placebo (2/22) ($P < 0.05$). Si se considera el número (promedio $\pm$ DE) de ataques de pánico que experimentaron los pacientes de cada uno de los grupos al final de la primera semana de tratamiento (alprazolam = 5.0 ± 10.0 ; imipramina = 5.6 ± 4.8 ; placebo = 12.2 ± 14.1) en relación con los reportados la semana anterior a que se iniciara el tratamiento (cuadro 2), el resultado global muestra que hubo diferencias significativas entre uno y otro tratamiento ($P = 0.01$).

A la octava semana, la última del estudio, los pacientes que tomaron alprazolam tuvieron 2.8 ± 6.2 ataques; los pacientes que tomaron imipramina, 1.1 ± 2.3 ataques y los pacientes que tomaron placebo, 4.2 ± 7.7

ataques. El 67% de los pacientes con imipramina (12/18), el 52% de los pacientes con alprazolam (12/23) y el 42% de los pacientes con placebo (5/12) quedaron totalmente libres de ataques de pánico al final del estudio. Si bien estos datos favorecen a la imipramina, las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas.

Conviene señalar que, dado que la proporción de pacientes que abandonó el estudio antes de lo programado fue desigual entre los grupos [11% (3/26) del grupo de alprazolam, 18% (4/22) del de imipramina y 45% (10/22) del de placebo], el número absoluto de ataques de pánico registrado al final del estudio debe tomarse con cautela, sobre todo en lo que se refiere al grupo en placebo, ya que el número de bajas registradas distorsiona favorablemente la proporción de pacientes que mostró mejoría. De hecho, la proporción de pacientes que completó el estudio en cada uno de los grupos, puede considerarse también como un índice válido de eficacia terapéutica: 89% de los pacientes que tomaron alprazolam, 82% de los que tomaron imipramina y 55% de los pacientes que tomaron placebo. Estas proporciones favorecen a los dos grupos que recibieron medicamento activo ($P = 0.02$).

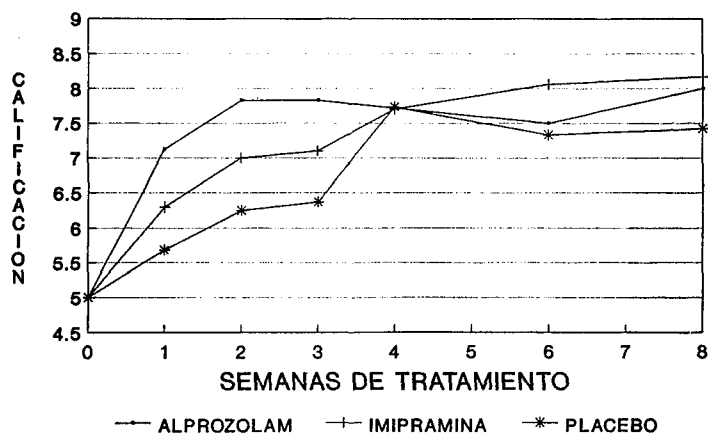


FIGURA 2. Escala de Mejoría Global aplicada por el Médico.

En la Escala Global de Mejoría Aplicada por el Médico (figura 2) también se observa una mejoría desigual entre los grupos, sobre todo durante las dos primeras semanas ($P = 0.01$). Al final del estudio, la imipramina mostró ser discretamente superior al alprazolam, aunque ambos medicamentos fueron estadísticamente superiores al placebo ($P = 0.001$ y $P = 0.002$, respectivamente) y no difirieron entre sí.

Los resultados anteriores se obtuvieron administrando una dosis promedio de 4 mg. de alprazolam/día y 150 mg. de imipramina/día. Con estas dosis, los efectos secundarios reportados como estadísticamente significativos, fueron: resequedad de la boca en los grupos que tomaban alprazolam e imipramina, en comparación con el grupo de placebo ($P = 0.05$); insomnio en los pacientes que tomaban imipramina, en comparación con el grupo que tomaba alprazolam ($P = 0.02$); y ataxia/incoordinación motora en los pacientes con alprazolam, en comparación con los pacientes que tomaron imipramina y placebo ($P = 0.01$). El 81% de los pacientes con alprazolam y el 87% de los pacientes con imipramina presentaron mareos/sedación. Estos últimos tuvieron, además, un discreto aumento de peso durante el estudio, que no llegó a ser estadísticamente significativo.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en la muestra de pacientes estudiados en México son, en términos generales,

congruentes con los obtenidos en la muestra total de pacientes estudiados en condiciones similares, como parte del estudio multinacional. Entre éstos destacan los siguientes:

1. Ambos medicamentos (el alprazolam y la imipramina) son eficaces para el tratamiento agudo (8 semanas) de los pacientes con crisis de angustia. El alprazolam tiene un efecto de acción más rápido, lo cual se observa, sobre todo, en las dos primeras semanas del tratamiento, pero a partir de la cuarta semana, los dos medicamentos tienen una eficacia similar.
2. En las dosis promedio utilizadas (4 mg. de alprazolam y 150 mg. de imipramina) ambos medicamentos pueden usarse con seguridad en estos pacientes, ya que no producen efectos indeseables graves.
3. Ambos medicamentos producen efectos colaterales: incoordinación motora y sedación con mayor frecuencia el alprazolam; e insomnio y aumento de peso, con mayor frecuencia la imipramina.

El rigor metodológico y el diseño cuidadoso de este estudio permiten afirmar que tanto el alprazolam como la imipramina son medicamentos seguros y eficaces para el tratamiento de las crisis de angustia, por lo menos durante los primeros dos meses. Los estudios de seguimiento a largo plazo, que serán motivo de otras publicaciones, permitirán conocer con mayor precisión las ventajas y limitaciones de cada uno de estos fármacos. Su uso oportuno y juicioso deberá redituarse en beneficio de los pacientes.

REFERENCIAS

1. SCHUCKIT MA: Clinical studies of buspirone. *Psychopathology*, 17:61-68, 1984.
2. GOLDBERG HL: Benzodiazepine and nonbenzodiazepine anxiolytics. *Psychopathology*, 17:15-55, 1984.
3. PEROUTKA SJ: Selective interaction of novel anxiolytics with 5-Hydroxytryptamine 1 A receptors. *Biol Psychiatry*, 20:971-979, 1985.
4. SPITZER RL: Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 35:773-782, 1978.
5. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. Washington, D.C. APA, 1980.
6. KATON W: Panic disorder epidemiology, diagnosis, and treatment in primary care. *J Clin Psychiatry*, 47 Sup: 21-27, 1986.
7. CLANCY J, NOYES R: Anxiety neurosis: a disease for the medical model. *Psychosomatics*, 17:90-93, 1976.
8. KLEIN DF: Delineation of two drug-response anxiety syndromes. *Psychopharmacology*, 5:397-408, 1964.
9. SHEEHAN DV, BALLINGER JC, JACOBSON G: Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical, and hypochondriacal symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 37:51-59, 1980.
10. MARKS IM: *Fears, phobias, and rituals*. Oxford University Press, Nueva York, 1987.
11. NOYES R Jr, ANDERSON DJ, CLANCEY J: Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry*, 41:287-292, 1984.
12. FONTAINE R, CHOUINARD G: Antipanic effect of clonazepam. *Am J Psychiatry*, 141:149, 1984.
13. CHOUINARD G, ANNABLE L, FONTAINE R, SOLYOM L: Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind placebo controlled study. *Psychopharmacology*, 77:229-233, 1982.
14. ALEXANDER PE, ALEXANDER DD: Alprazolam treatment for panic disorders. *J Clin Psychiatry*, 47:301-304, 1986.
15. BALLANGER JC, BURROWS GD, DU PONT RL Jr, LESSER IM, NOYES R Jr, PECKNOLD JC, RIFKIN A, SWINSON RP: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I: Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 45:413-422, 1988.
16. Drug Treatment of Panic Disorders: Comparative efficacy of Alprazolam, imipramine and placebo. Cross National Collaborative Panic Study (en prensa).