

## EFFECTO DE CLOBAZAM Y ALPRAZOLAM SOBRE LA ANSIEDAD Y LA DEPRESION

### Estudio doblemente ciego

Por RAÚL LEON BARUA\* y ROBERTO ACCINELLI\*

#### RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio doble ciego controlado con placebo en 70 pacientes ambulatorios que presentaron neurosis con manifestaciones de ansiedad y depresión, para medir efectos de clobazam y alprazolam sobre niveles de esas dimensiones psicopatológicas. Veintidos, 26 y 22 pacientes recibieron, respectivamente, placebo, clobazam y alprazolam. Los efectos sobre niveles de ansiedad fueron medidos utilizando la Escala de Cuantificación de la Ansiedad de Hamilton (HARS); y los efectos sobre niveles de depresión, utilizando la Escala Psiquiátrica de la Depresión de Hamilton (HPDS) y el Inventario de la Depresión de Beck (BDI). Los niveles de ansiedad disminuyeron, aunque no significativamente, con los dos psicofármacos y el placebo. El efecto de alprazolam sobre los niveles de depresión obtenido con la HPDS mejoró progresivamente a través del tiempo, volviéndose definitivamente significativo a las 8 semanas de tratamiento ( $p < 0.005$ ). En el contrario, el efecto de clobazam no fue significativo. Finalmente, alprazolam, clobazam y placebo disminuyeron significativamente, a las 8 semanas de tratamiento, los niveles de depresión obtenidos con el BDI, pero las diferencias entre los efectos de los tres tipos de tratamiento no fueron significativas. En consecuencia, no se puede afirmar concluyentemente que alprazolam o clobazam tengan efectos anti depresivos. Es posible que el placebo haya ejercido un efecto favorable, tan intenso sobre el estado psíquico de los pacientes, que llegó a enmascarar el efecto de los psicofármacos.

#### SUMMARY

A double-blind placebo-controlled study was performed in 70 ambulatory patients presenting neurosis with manifestations of anxiety and depression, to investigate the effect

---

\* Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Casilla 5045, Lima-100, PERU.

*of clobazam and alprazolam on levels of those psychopathologic dimensions. Twenty-two, 26 and 22 patients received, respectively, placebo, clobazam and alprazolam. The effects on levels of anxiety were measured using the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS); and the effects on levels of depression, using the Hamilton Psychiatric Depression Scale (HPDS) and the Beck Depression Inventory (BDI). The levels of anxiety diminished, although not significantly, with both drugs and placebo. The effects of alprazolam on the levels of depression obtained with the HPDS improved progressively through time, becoming definitely significant at 8 weeks of treatment ( $p < 0.005$ ). On the contrary, the effect of clobazam was not significant. Finally, alprazolam, clobazam and placebo significantly reduced, at 8 weeks of treatment, the levels of depression obtained with the BDI; however, the differences among the effects of the three types of treatment were not significant. Therefore, it can not be conclusively affirmed that alprazolam or clobazam have antidepressive effects. It is possible that the favourable effect exerted by placebo on the psychic status of the patients was of such intensity, that it masked the effect of clobazam and alprazolam.*

PALABRAS-CLAVE: Alprazolam, doble ciego; ansiedad, depresión.

KEY WORDS : Alprazolam, double-blind; anxiety; depression.

## INTRODUCCION

Se ha encontrado, frecuentemente, coexistencia de altos niveles de ansiedad y altos niveles de depresión en pacientes que consultan por problemas médicos (ACCINELLI & LEÓN-BARUA, 1981). Considerando que la amitriptilina, antidepresivo tricíclico, es efectiva en la reducción no sólo de altos niveles de depresión sino también de altos niveles asociados de ansiedad, somatización (síntomas físicos de ansiedad), obsesión-compulsión y cólera-hostilidad, se sugirió que todas estas dimensiones psicopatológicas son manifestaciones de un sólo desorden (ACCINELLI & LEÓN-BARUA, 1981). Por consiguiente, sería útil determinar qué otras drogas psicoactivas comparten la efectividad multipotencial de la amitriptilina.

Alprazolam, una benzodiazepina caracterizada por la incorporación de un anillo triazólico en la estructura básica de benzodiazepina, tiene, además de propiedades ansiolíticas definidas, un efecto bien establecido sobre pánico y uno probable sobre depresión (CHOUINARD *et al.*, 1982; SETHY & HODGES, 1982). Debido a lo mencionado, pensamos que valía la pena probar la droga en pacientes con diversos problemas médicos en los cuales neurosis con manifestaciones de ansiedad y depresión pareciera desempeñar un rol patogénico.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio fue realizado en pacientes ambulatorios que vinieron al Hospital de Apoyo Cayetano Heredia quejándose de diversos problemas médicos y que fueron seleccionados al azar por presentar, en el interrogatorio, síntomas de neurosis con manifestaciones de

ansiedad y depresión. La participación fue voluntaria y los pacientes dieron su consentimiento verbal, después de explicarles la naturaleza del estudio. Los pacientes eran excluidos si sufrían de ansiedad secundaria a otros desórdenes mentales, alcoholismo o abuso de drogas, o si estaban bajo terapia con psicotrópicos o drogas activas sobre el SNC. Los pacientes debían tener un puntaje mínimo de 18 en la Escala de Cuantificación de la Ansiedad de Hamilton (*Hamilton Anxiety Rating Scale*, HARS), de 14 ítems (HAMILTON, 1959).

Se hizo una historia clínica detenida, evaluación psiquiátrica, examen físico, aplicación de la HARS, y exámenes de laboratorio necesarios.

Una vez que los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, ingresaron a un período de observación de 7 días, tomando placebo 3 veces al día. Al final del período de observación fueron nuevamente evaluados y, si continuaban calificados, completaban una evaluación base, que incluía aplicación de la HARS, la Escala Psiquiátrica de la Depresión de Hamilton (*Hamilton Psychiatric Depression Scale*, HPDS) (HAMILTON, 1960) e Inventario de la Depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI) (BECK *et al.*, 1961). Posteriormente, los pacientes fueron evaluados de la misma manera al completar una, 2, 4 y 8 semanas de medicación, con excepción del que fue nuevamente aplicado sólo al completar la 8va. semana.

Cada medicación fue administrada en cápsulas idénticas en apariencia a las utilizadas en el período de observación y etiquetadas separadamente para cada paciente. Las cápsulas con drogas activas contenían 0.5mg de alprazolam o 10mg de clobazam.

El estudio fue de tipo doble ciego controlado con placebo, con distribución al azar para alprazolam, clobazam o placebo. El sistema al azar fue obligatorio, de tal manera que en cada grupo consecutivo de 6 pacientes habían 2 con cada tipo de tratamiento. El régimen de dosis fue flexible, dando una a 2 cápsulas en alterna, con ajustes de acuerdo a la respuesta del paciente. Se permitió reducir la dosis a una cápsula 2 veces al día, si aparecían efectos secundarios después de la segunda semana de tratamiento activo. Se indagó cuidadosamente sobre la dosis tomada y se contó las cápsulas de medicación devueltas, para comparar la medicación realmente recibida con la prescrita.

Se permitió que los pacientes fumaran pero se les prohibió el consumo de alcohol o de cualquier droga activa sobre el SNC.

Después del 7o. día del período de observación tomando placebo, sólo 101 pacientes continuaron calificados con puntaje de 18 ó más en la HARS. De estos 101 pacientes, sólo 70 completaron todas las condiciones del protocolo. Al final de la 8va. semana de tratamiento y al abrir el código doble ciego, la distribución de los pacientes en cada grupo de tratamiento fue la siguiente: 22 recibieron placebo; 26, clobazam; y 22, alprazolam. Dos de los pacientes que recibieron placebo fueron hombres y 20, mujeres; 6 de los pacientes que recibieron clobazam fueron hombres y 20 mujeres; y 5 de los pacientes con alprazolam fueron hombres y 17 mujeres. El promedio de edad  $\pm$  d.s. en años para el grupo con placebo fue de  $32.6 \pm 12.3$ ; para el grupo con clobazam  $33.2 \pm 11.4$ ; y para el grupo con alprazolam  $39.0 \pm 11.2$ . Ninguna de las diferencias entre los grupos, en cuanto a número de pacientes, sexo y edad promedio, analizadas con el Examen Chi-cuadrado, fueron estadísticamente significativas.

Los cambios en niveles de dimensiones psicopatológicas medidos con los diferentes instrumentos fueron analizados utilizando análisis de varianza de dos vías con medidas repetidas sobre evaluaciones periódicas de severidad de síntomas.

## RESULTADOS

Los efectos de alprazolam, clobazam y placebo sobre los niveles de dimensiones psicopatológicas, determinados con la HARS, la HPDS y el BDI aparecen descritos, respectivamente, en las FIGURAS 1, 2 y 3.

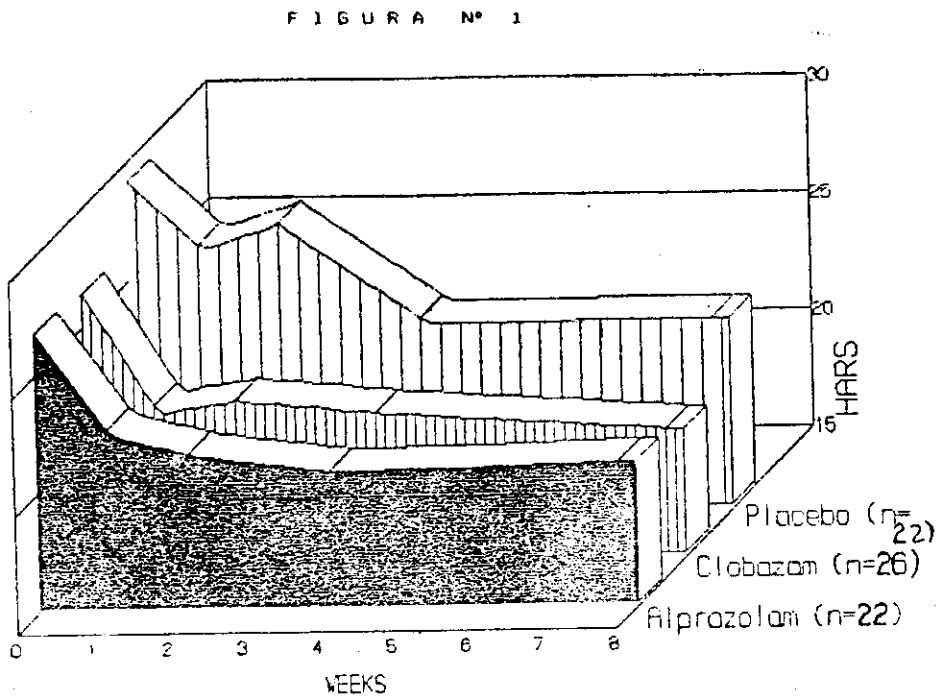


FIGURA Nº 2

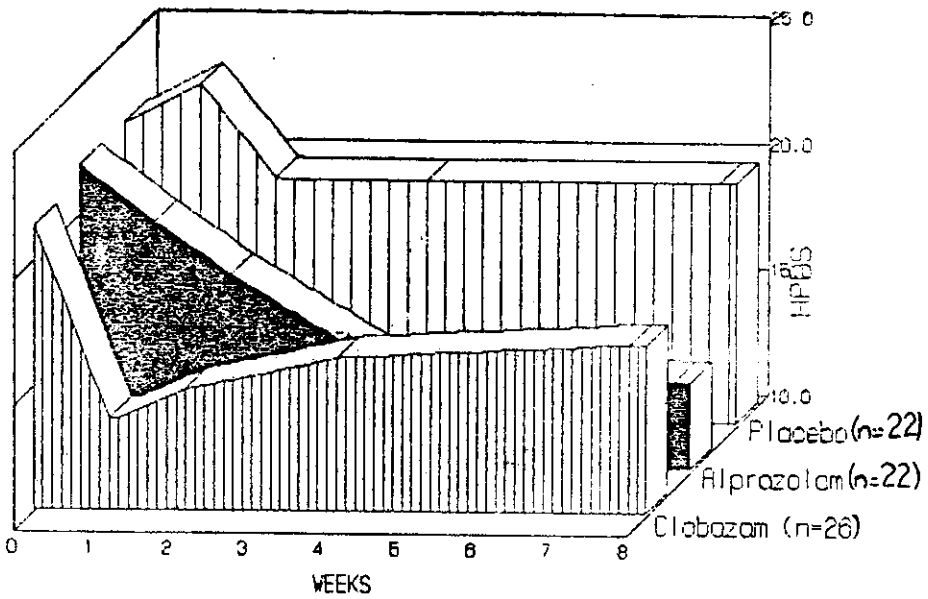
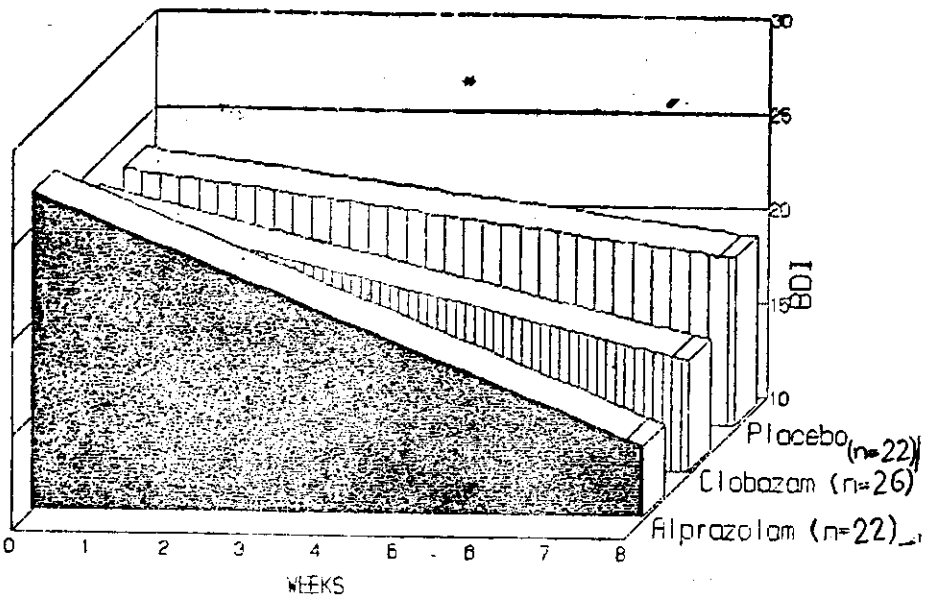


FIGURA Nº 3



Los niveles de ansiedad obtenidos con la HARS disminuyeron, aunque no significativamente, con los dos psicofármacos y el placebo.

A la 1ra. semana de tratamiento, el efecto de clobazam sobre los niveles de depresión obtenidos con la HPDS fue significativamente mejor que los efectos de alprazolam ( $p < 0.05$ ) y placebo ( $p < 0.05$ ), mientras que los efectos de alprazolam y placebo no fueron significativamente diferentes. El mejor efecto de clobazam fue transitorio, desapareciendo después de la 2da. semana de tratamiento. Por el contrario el efecto de alprazolam mejoró progresivamente a través del tiempo, volviéndose definitivamente significativo a la 8va. semana de tratamiento ( $p < 0.005$ ).

Finalmente, alprazolam, clobazam y placebo disminuyeron significativamente, a la 8va. semana de tratamiento, los niveles de depresión obtenidos con el BDI, pero las diferencias entre los efectos de los tres tipos de tratamiento no fueron significativas.

## DISCUSION

Los resultados obtenidos en este estudio son realmente confusos. En primer lugar, la ansiedad no pareció ser afectada ni por alprazolam ni por clobazam, dos drogas de efecto ansiolítico ampliamente comprobado. Alprazolam redujo significativamente, a las 8 semanas de tratamiento, los niveles de depresión determinados con la HPDS y el BDI. De otro lado, clobazam y placebo, que no produjeron cambios significativos en los niveles de depresión determinados con la HPDS, redujeron significativamente los niveles de depresión determinados con el BDI. Sin embargo, este último efecto no fue significativamente diferente, ni para clobazam ni para placebo, del efecto producido por alprazolam sobre niveles de depresión obtenidos con el BDI. Consecuentemente, no podemos afirmar en forma conclusiva que alprazolam y clobazam tengan efectos antidepresivos.

Podría argumentarse que estos resultados confusos se debieron a mala selección de los pacientes estudiados, especialmente si los pacientes no presentaron ansiedad y depresión definidas. Pero ése no es el caso, porque un requisito importante para seleccionar a los pacientes fue que tuvieran un puntaje mínimo de 18 con la HARS y que continuaran con el mismo hasta después del 7o. día del período de observación que recibieron placebo; además, los niveles de depresión, determinados con la HPDS y el BDI, fueron definitivamente superiores a los niveles más altos de normalidad.

Una explicación razonable para los resultados obtenidos podría ser que el placebo ejerció un efecto favorable intenso sobre el estado psíquico de los pacientes, que fue detectado más claramente con el BDI y que habría enmascarado el efecto de los psicofármacos. Otros autores han reportado, como factores determinantes de marcada eficacia de placebos: buena reputación científica, clínica y académica de la institución donde los pacientes están siendo tratados; gran expectativa de los pacientes sobre las posibilidades de mejoría; situación social desfavorable con larga historia de síntomas de ansiedad en los pacientes; y una buena y cordial relación médico-paciente (FRANK, 1972; CASTILLO *et al.*, 1987). Todos estos factores probablemente se magnifican en países en desarrollo (CASTILLO *et al.*, 1987).

La significación de la eficacia del placebo es aún mayor si se considera, como otros autores (CASTILLO *et al.*, 1987) lo han hecho, que el efecto beneficio ocurrió después de un

período de observación seguido justamente con el fin de descartar a los que respondieran a placebo. Esto sugiere que el efecto no fue solamente una consecuencia psicológica transitoria por haber recibido un medicamento, sino más bien un efecto que tiene lugar a través del tiempo, como resultado de una buena relación psicoterapéutica (CASTILLO *et al.*, 1987).

### RESUME

Etude double aveugle pour apprecier les effets du clobazam et alprazolam sur l'anxiété et la depression. Aussi bien l'un que l'autre et le placebo actuent positivement sur l'anxiété et la depression au bont de 8 semaines de traitement. On analyse les possibles mécanismes d'action des uns et des autres.

### ZUSSAMMENFASSUNG

Ein "double-blind" Studium wird berichtet. 70 out-Patienten mit Neurose und Angst und Depression wurden untersucht um die Effekte von Clobazam und Alprazolam festzustellen. Die Effekte auf die Angst wurden durch die Escala de Cuantificacion de la Ansiedad von Hamilton (HARS), die auf die Depression durch die Escala Psiquiátrica de la Depresión von Hamilton (HDPS) und dem Inventario de la Depresión von Beck (BDI) evaluiert. Das Angstniveau wurde Kleiner mit den Psychopharmaka aber auch durch das Placeboeffekt. 8 Wochen nach der Behandlung zeigte Alprazolam sin sehr gutes Effekt auf die Depression (mit dem HPDS gemessen) ( $p < 0.005$ ). Clobazam könnte kein Effekt zeigen. Alprazolam, Clobazam und Placebo verkleinerten, nach 8 Wochen, das Depressionniveau. Als Folge davon kann man nicht sagen dass Alprazolam und Clobazam haben ein Antidepressiveffekt. Man kann auch schlussfolgern, dass die Placebo auch eine günstige Influenz auf die Patienten ausübte.

### BIBLIOGRAFIA

1. ACCINELLI T., R. & LEON B., R. (1981): "Ansiedad, obsesión-compulsión y cólera-hostilidad en pacientes con depresión", *Rev. Neuro-Psiquiat.*, 44: 83-91.
2. BECK, A.T., WARD, C.H., MELDELSON, M., MOCH, H. & ERBAUGHT, J.: (1961): "An inventory for measuring depression" *Arch. Gen. Psychiat.*, 4: 561-571.
3. CASTILLO, A., SOTILLO, C. Y MARIATEGUI, J. (1987): "Alprazolam, compared to clobazam and placebo in anxious out-patients", *Neuropsychobiology*, 18: 189-194.
4. CHOUINARD, G., ANNABLE, L., FONTAINE, R. & SOLYON, L. (1982): "Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders - A double-blind placebo-controlled study", *Psychopharmacol.* 77: 229-233.
5. FRANK, D.J. (1972): *Persuasion and Healing. A comparative study of psychotherapy*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1972.
6. HAMILTON, M. (1959): "Assessment of anxiety rates by rating", *Brit. J. Med. Psychol.* 32: 50-55.
7. HAMILTON, M. (1960): "A rating scale for depression", *J. Neurosug. Psychiat.* 23: 56-62.
8. SETHY, V.H. & HODGES, D.H. Jr. (1982): "Alprazolam in a biochemical model of depression", *Biochem. Pharmacol.* 31: 3155-3157.