

**INFORME DE EVALUACIÓN****ESCITALOPRAM****nueva indicación: TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA**

Nombre Comercial y presentaciones:	CIPRALEX® (Lundbeck); ESERTIA® (Almirall Prodesfarma) 10 mg 28 comp (23,93 €); 15 mg 28 comp (35,89 €); 20 mg 28 comp (47,85 €) 10 mg/ml 28 ml (24,42 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de evaluación:	Junio 2007
Fecha de nueva indicación:	Febrero 2006
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo

**INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>:**

Nueva indicación: trastorno de ansiedad generalizada (TAG).

**Contraindicaciones y precauciones:**

Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos, inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAO). Hipersensibilidad a ESC o alguno de los excipientes.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>:**

Escitalopram (ESC) es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS). Es el enantiómero terapéuticamente activo de RS-citalopram. La inhibición de la recaptación de la serotonina es el único mecanismo de acción probable que explica los efectos farmacológicos y clínicos de ESC.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:**

La absorción es prácticamente completa e independiente de la ingesta de alimentos. El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima ( $t_{max}$  medio) es de 4 horas, tras dosis múltiples.

ESC se metaboliza en el hígado en S-desmetilcitalopram y S-didesmetilcitalopram, que son farmacológicamente activos aunque menos potentes que el fármaco original. La principal isoenzima que interviene en el metabolismo de ESC es CYP2C19 aunque es posible que CYP3A4 y CYP2D6 también contribuyan a su metabolización.

La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de 30 h. La mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos por orina.

La farmacocinética es lineal y dosis-dependiente. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en una semana.

El fármaco se elimina más lentamente en las personas ancianas. La exposición sistémica (área bajo la curva) es aproximadamente un 50% mayor en ancianos que en voluntarios sanos jóvenes.

En pacientes con función hepática o renal reducida, la semivida del fármaco es más larga.

Se ha observado que los metabolizadores lentos respecto a CYP2C19 presentan el doble de concentración plasmática de ESC que los metabolizadores rápidos.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>:**

Posología en TAG: dosis inicial de 10 mg/día que, según la respuesta del paciente, puede incrementarse hasta un máximo de 20 mg/día.

## EFICACIA EN LA NUEVA INDICACIÓN:

La eficacia de ESC frente a placebo en el TAG ha sido demostrada en tres estudios aleatorizados, doble ciego y de corta duración (8 semanas), cuyos resultados han sido publicados en un único estudio<sup>2</sup>. En él muestran los datos de 856 pacientes con TAG (427 placebo y 429 ESC) incluidos en los diferentes ensayos clínicos. La variable principal de eficacia para los tres estudios fue el cambio en la puntuación global en la escala *Hamilton Anxiety Scale* (HAMA, de 14 ítems, con un rango de 0 a 56) en la octava semana respecto a la situación basal. La dosis de ESC utilizada fue de 10 mg/día durante 4 semanas, permitiéndose posteriormente aumentos de hasta 20 mg/día. Los resultados muestran una disminución en la puntuación global de la escala HAMA de  $-10,1 \pm 0,3$  para ESC y de  $-7,6 \pm 0,3$  para placebo ( $p < 0,001$ ).

Frente a paroxetina (PAR), existe un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y de 24 semanas de duración, en 121 pacientes con dosis flexibles de ESC (10 mg/día durante 4 semanas permitiéndose posteriormente aumentos de hasta 20 mg/día) y PAR (20 mg/día durante 2 semanas, permitiéndose posteriormente aumentos de 10 mg/día cada 14 días hasta un máximo de 50 mg/día)<sup>3</sup>. El estudio continuaba 2 semanas bajando la dosis de ambos fármacos diariamente hasta 10 mg/día. La variable principal de eficacia fue el cambio en la puntuación global en la escala HAMA desde el basal a la semana 24. No se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia: los cambios en la escala HAMA fueron de  $-15,3 \pm 0,8$  en el grupo ESC y de  $-13,3 \pm 1,0$  en el grupo PAR. Las dosis medias de ESC fueron de 14,4 mg/día y las de PAR de 29,9 mg/día.

Además, se ha publicado otro ensayo aleatorizado frente a placebo que incluye un brazo de PAR<sup>4</sup>. En él, 674 pacientes fueron tratados durante 12 semanas a dosis fijas de ESC 5 mg/día, 10 mg/día, 20 mg/día o PAR 20 mg/día. La variable principal de eficacia fue el cambio en la puntuación global en la escala HAMA desde el basal a la semana 12. ESC 10 y 20 mg mostraron ser más eficaces que placebo mientras que no se observaron diferencias significativas entre PAR y placebo. No obstante, el estudio no fue diseñado para comparar directamente ambos fármacos.

No se han localizado estudios en los que el comparador fuese una benzodiazepina.

## SEGURIDAD:

### ► Reacciones adversas:

El porcentaje y el perfil de reacciones adversas en los estudios recientemente publicados<sup>2-4</sup> son similares para ESC y el fármaco comparador. En el estudio de Bielski<sup>3</sup>, el número de pacientes que abandonó el tratamiento por aparición de efectos adversos fue significativamente superior para paroxetina (PAR: 22,6% vs ESC: 6,6%;  $p = 0,02$ ) aunque debe tenerse en cuenta que las dosis de PAR utilizadas fueron altas.

Los efectos secundarios más habituales son, por orden de frecuencia<sup>1</sup>:

- *muy frecuentes (>10%)*: náuseas.
- *frecuentes (5-10%)*: trastorno de la eyaculación, insomnio, somnolencia, mareos, diarrea, aumento de la sudoración, fatiga, sequedad de boca, rinitis, cefalea, dolor de espalda y sintomatología gripal.
- *menos frecuentes (<5%)*: disminución del apetito, disminución de la libido, anorgasmia (mujeres), constipación, impotencia y sinusitis.

### ► Interacciones con alimentos y/o medicamentos<sup>1</sup>:

- Riesgo de síndrome serotoninérgico: inhibidores selectivos reversibles de la MAO-A (moclobemida), selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), fármacos serotoninérgicos (p.e., tramadol, sumatriptán u otros triptanes, citalopram y otros ISRS).
- Disminución del umbral convulsivo: antidepresivos tricíclicos, neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, tramadol y bupropion.
- Otras interacciones:
  - Potenciación de efectos: litio, triptófano.
  - Aumento de reacciones adversas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
  - Alteración de los efectos anticoagulantes: anticoagulantes orales.
  - Alcohol: uso concomitante no recomendable.
  - Interacciones farmacocinéticas: inhibidores de CYP2C19 (p.e., omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) o fármacos metabolizados por CYP2D6 y con un margen terapéutico estrecho (p.e. flecainida, propafenona y metoprolol) o con algunos medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central (p.e. antidepresivos (desipramina, clomipramina y nortriptilina) o antipsicóticos (risperidona, tioridacina y haloperidol)).

### ► Utilización en grupos especiales<sup>1,5</sup>:

**Embarazo:** no se debería administrar ESC a mujeres embarazadas a no ser que sea estrictamente necesario y sólo bajo una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio.

**Lactancia:** el fármaco puede ser excretado en la leche humana. No está recomendada la lactancia durante el tratamiento con ESC.

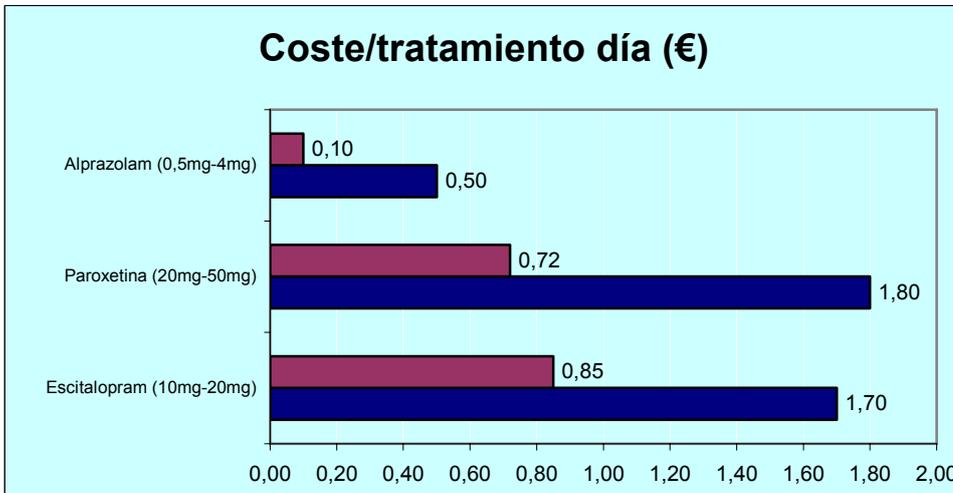
**Niños y adolescentes (<18 años):** no se recomienda la administración de ESC porque la seguridad y eficacia no han sido investigadas en esta población.

**Ancianos (>65 años):** considerar iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada.

**Insuficiencia renal:** no es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja precaución en pacientes con función renal severamente disminuida ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min).

**Insuficiencia hepática:** en insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Según la respuesta individual, se puede aumentar la dosis hasta 10 mg (dosis máxima recomendada).

### COSTE:



### LUGAR EN TERAPÉUTICA:

Para el tratamiento del TAG se dispone de diversas opciones terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas. Algunos tratamientos no farmacológicos como la terapia cognitivo-conductual, terapia de resolución de conflictos y medidas de autoayuda han demostrado efectividad<sup>6</sup>. Dentro de las opciones farmacológicas se dispone fundamentalmente de dos grupos de fármacos con evidencia de eficacia y mayor experiencia de uso: las benzodiazepinas y los antidepresivos.

Según la Guía NICE<sup>6</sup> del TAG, si se requiere tratamiento inmediato, una opción pueden ser las benzodiazepinas (a la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible –no más de 2-4 semanas–). Si, a pesar del tratamiento instaurado, hay persistencia de los síntomas, se recomienda iniciar el tratamiento con antidepresivos. Los antidepresivos pueden ser también una primera opción terapéutica. Se ha demostrado que el tratamiento prolongado con antidepresivos es útil en la prevención de recaídas por lo que se recomienda una duración mínima de seis meses después de conseguir la dosis eficaz.

No se han encontrado estudios que valoren la eficacia de escitalopram frente a benzodiazepinas en el TAG.

### RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO

- **Eficacia:**

ESC ha demostrado una mayor eficacia frente a placebo en el tratamiento del TAG. Frente a paroxetina (PAR), no se observaron diferencias significativas en términos de eficacia entre ESC y PAR.

CONCLUSIÓN: eficacia similar.

- **Seguridad:**

CONCLUSIÓN: seguridad similar.

- **Pauta:**

CONCLUSIÓN: pauta similar.

- **Coste:**

CONCLUSIÓN: coste similar.

## **CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO**

### **POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:**

Importante mejora terapéutica	***
Modesta mejora terapéutica	**
Aporta en situaciones concretas	*
No supone un avance terapéutico	•
No valorable: información insuficiente	¿?

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.*

## **COMITÉ DE REDACCIÓN**

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñalena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- M<sup>a</sup> Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Cipralex<sup>®</sup>. Laboratorio Lundbeck España, S.A.
2. Goodman W, Bose A, Wang Q Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord.* 2005;87(2-3):161-7.
3. Bielski, RJ, Bose A, Chang CH. A double blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2005;17(2):65-9.
4. Baldwin DS, Trap AK, Maelum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry.* 2006;189:264-72
5. Informe estándar escitalopram. CANM Enero 2006.
6. National Institute for Clinical Excellence. Anxiety: management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. London, 2004. Disponible en [www.nice.org.uk/CG022NICEguideline](http://www.nice.org.uk/CG022NICEguideline)

Referencia (autor, publicación)	Tipo Reestudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados	Comentarios	Escala Jadad
Goodman et al. J Affect Disord. 2005;87(2-3): 161-7. (Ref. 2)	Pool de 3 ECA,  Duración: 8 semanas.  Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad de ESC en el TAG	N= 856 pacientes (419 placebo; 421ESC)  Criterios de inclusión: TAG según DSM IV. HAMA >18, con un mínimo de 2 en los ítems de tensión y ansiedad.  Criterios de exclusión: trastorno por depresión (HAMD <17) u otro diagnóstico mental principal o el uso de medicación psicoactiva previo al estudio.	- ESC: 10 mg/día durante 4 semanas, permitidos incrementos hasta 20 mg - PLB.	<u>Eficacia:</u> <i>Variable principal:</i> cambio en la escala HAMA  <i>Variables secundarias:</i> - % pacientes que responden (disminución 50% puntuación inicial), - remisiones (puntuación final HAMA<7).  <u>Seguridad:</u> Examen físico, datos laboratorio, ECG, monitorización de signos vital AA	Análisis por intención de tratar modificado (LOCF)  Cambio en la escala HAMA: ESC: -10,1 PLB: -7,6 (p<0,001)  - % respondedores: ESC: 47,5% PLB: 28,6% (p<0,001) - remisiones: ESC: 26,4% PLB: 14,1% (p<0,001)  Abandonos por AA: ESC 8% PLB: 4%		<b>Puntuación = 3</b> Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Perdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0

<p>Bielski et al. Ann Clin Psychiatry. 2005;17(2):65-9. (Ref. 3)</p>	<p>ECA. Dosis variables.</p> <p>Duración: 24 semanas más 2 semanas de retirada</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de ESC y PAR en el TAG.</p>	<p>N=123 pacientes (61 ESC y 62 PAR).</p> <p>Criterios de inclusión: TAG según DSM-IV, HAMA <math>\geq</math>18, HAMD <math>\leq</math>17.</p>	<p>ESC: 10- 20 mg vs PAR: 20-50 mg</p>	<p><u>Eficacia:</u>  <i>Variable principal:</i>  cambio en la escala HAMA</p> <p><i>Variables secundarias:</i>  % pacientes que responden (disminución 50% puntuación inicial)</p> <p><u>Seguridad:</u>  Monitorización de signos vitales, AA</p>	<p>Análisis por intención de tratar modificado (LOCF)</p> <p>Cambio en la escala HAMA:  ESC: -15,3 <math>\pm</math> 0,8  PAR: -13,3<math>\pm</math> 1,0 (NS)</p> <p>% respondedores:  ESC: 78,3%  PAR: 62,3% (NS)</p> <p>Abandonos por AA:  ESC: 6,6%  PAR: 22,6% (p=0,02)</p> <p>Incidencia total de AA:  ESC: 77,0%  PAR: 88,7%</p>	<p>Dosis media:  ESC: 14,4 mg/d  PAR 29,9 mg/d</p>	<p><b>Puntuación = 4</b></p> <p>Aleatorización: 1  Doble ciego: 1  Perdidas: 1  Aleatorización apropiada: 0  Ciego apropiado: 1</p>
--	--	--	--	---	---	--	---

<p>Baldwin et al. Br J Psychiatry. 2006;189:264-72. (Ref. 4)</p>	<p>ECA, doble ciego. Dosis fijas.</p> <p>Duración: 12 semanas más 2 semanas de retirada.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia de diferentes dosis de ESC en el TAG.</p>	<p>N= 682 pacientes</p> <p>Criterios de inclusión: TAG según DSM-IV-TR. HAMA <math>\geq</math>20, HAMA ítems 1 y 2<math>&gt;</math>2, MADRS<math>&lt;</math>16.</p> <p>Grupos:          PLB:139 pacientes          ESC 5 mg: 134          ESC 10 mg: 136          ESC 20 mg: 133          PAR 20 mg: 140</p>	<p>ESC: 5 mg          ESC: 10 mg          ESC: 20 mg          PAR: 20 mg          PLB</p>	<p><u>Eficacia:</u>          Variable principal: cambio en la escala HAMA</p> <p>Variables secundarias: remisiones (puntuación final HAMA<math>\leq</math>7)</p> <p><u>Seguridad:</u>          Incidencia AA</p>	<p>Análisis estadístico por ITT modificado (LOCF)</p> <p>Cambio en la escala HAMA:          PLB:-14,2          ESC -5: -15,5 (NS)          ESC-10:- 16,8 (p=0,006)          ESC-20: -16,4 (p=0,02)          PAR: -14,7 (NS)</p> <p>Remisiones: superioridad para todas las dosis de ESC vs. PLB.</p> <p>Abandonos por AA:          PLB: 2,9%          ESC 5 mg: 5,2%          ESC 10 mg: 5,9%          ESC 20 mg: 10,5% (p<math>&lt;</math>0,05 vs PLB)          PAR 20 mg: 9,4% (p<math>&lt;</math>0,05 vs PLB )</p>	<p>Tasa de respuesta con placebo 60%</p>	<p><b>Puntuación = 5</b></p> <p>Aleatorización: 1          Doble ciego: 1          Perdidas: 1          Aleatorización apropiada: 1          Ciego apropiado: 1</p>
--	---	--	---	--	---	--	---

### Abreviaturas

AA: Acontecimientos Adversos.

CGI-S: *Clinical Global Impression Severity*

CIT: Citalopram

DESS: *Discontinuation Emergent Signs and Symptom*s

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado  
ECG: Electrocardiograma.  
ESC: Escitalopram.  
Escala HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale.  
HAMA: *Hamilton Rating Scale for Anxiety*  
HAMD: *Hamilton Rating Scale for Depression* (17 ó 24 ítems)  
IC: Intervalo de confianza  
ITT: Análisis por Intención de Tratar  
MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale  
NS: No estadísticamente significativo.  
PAR: Paroxetina  
PLB: Placebo.  
QOL: Escala calidad de vida  
SS: Estadísticamente significativo.  
TAG: Trastorno de Ansiedad Generalizada.