

José L. Carrasco¹
 Enrique Álvarez²
 José M. Olivares³
 Javier Rejas⁴

Análisis comparativo de costes del inicio de terapia con pregabalina o ISRS/ISRN en pacientes resistentes a las benzodiazepinas con trastorno de ansiedad generalizada en España

¹Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico San Carlos
 Universidad Complutense de Madrid
 CIBERSam, Madrid, España

²Servicio de Psiquiatría, Hospital de la Santa Creu i San Pau
 Universitat Autònoma de Barcelona
 CIBERSam, Barcelona, España

³Servicio de Psiquiatría, Hospital Meixoeiro
 Complejo Hospitalario Universitario
 Vigo, España

⁴Departamento de Farmacoeconomía e Investigación de
 Resultados en Salud
 Pfizer, S.L.U.
 Alcobendas (Madrid), España.

Objetivo: Comparar los costes sanitarios relativos, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), de iniciar tratamiento con pregabalina o ISRS/ISRN como terapias añadidas, en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG), resistentes a la terapia basada en benzodiazepinas (RB).

Método: Se seleccionaron para este análisis económico post-hoc pacientes ambulatorios con TAG (DSM-IV) y RB que habían sido incluidos en un estudio de cohortes de 6 meses, prospectivo, multicéntrico y observacional. La resistencia a las benzodiazepinas se definió como respuesta insuficiente, con persistencia de síntomas de ansiedad (escala de ansiedad HAM-A $\geq$ 16), después de 6 meses de tratamiento con benzodiazepinas. Los pacientes no habían sido expuestos previamente a pregabalina ni a ISRS/ISRN. Los datos relativos al uso de recursos sanitarios (fármacos, visitas médicas, hospitalizaciones, etc.) asociadas con el TAG se recogieron en la consulta de inicio y en la final del ensayo. Los costes relacionados se estimaron en cada consulta y se compararon los cambios ajustados utilizando ANCOVA.

Resultados: Se trató un total de 128 pacientes con TAG refractario con pregabalina y a 126 con ISRS/ISRN. Al compararla con los ISRS/ISRN, la pregabalina estuvo asociada significativamente con un menor porcentaje de usuarios de benzodiazepinas; 57,0% vs 87,3%, $p < 0,001$, y una reducción mayor de las consultas médicas; -15,1 vs -13,0, $p = 0,029$. La media total de los costes sanitarios decreció significativamente sólo en la cohorte de pregabalina; -289€ ($p = 0,003$), aunque a los seis meses los costes no fueron significativa-

mente diferentes entre los grupos; 977 € vs 822 €, respectivamente.

Conclusión: Iniciar tratamiento con pregabalina está asociado con una reducción significativa de las consultas médicas y de los costes totales del TAG en los recursos de salud al compararlos con los ISRS/ISRN, en pacientes resistentes a benzodiazepinas en el sistema español de salud. En comparación con los ISRS/ISRN, la terapia con pregabalina mostró un porcentaje significativamente menor de pacientes en tratamiento concomitante con benzodiazepinas.

Palabras claves: Análisis de coste comparativo, Trastorno de ansiedad generalizada, Pacientes resistentes a las benzodiazepinas, pregabalina, ISRS/ISRN

Actas Esp Psiquiatr 2013;41(3):164-74

Comparative cost-analysis of initiating pregabalin or SSRI/SNRI therapy in benzodiazepine-resistant patients with generalized anxiety disorder in Spain

Objective: To compare the relative healthcare costs, from the perspective of the Spanish National Healthcare System (NHS), of initiating treatment with either pregabalin, or SSRI/SNRI, as add-on therapies, in patients with generalized anxiety disorder (GAD), who are resistant to benzodiazepine-based therapy (BR).

Methods: BR out-patients with GAD (DSM-IV) who were included in a 6-month, prospective, multicentre, observational cohort study were selected for this post-hoc economic analysis. BR was defined as insufficient response, with persistence of symptoms of anxiety (HAM-Anxiety scale $\geq$ 16), after a 6-month course of benzodiazepines. Patients had not been previously exposed to pregabalin or SSRI/SNRI. Healthcare resource utilization (drugs, medical

Correspondencia:
 Dr. José L. Carrasco
 Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico San Carlos
 Avda. Profesor Martín Lagos, S/N
 28040 Madrid, España
 Tel.: +34 91-5504917
 Fax: + 34 91-330 31 82
 Correo electrónico: jcarrasco.hcsc@salud.madrid.org

visits, hospitalizations, etc.) associated with GAD was collected at baseline and end-of-trial visits. Related costs were estimated at each visit and adjusted changes were compared using ANCOVA.

Results: A total of 128 patients with refractory GAD were treated with pregabalin and 126 SSRI/SNRI. Compared with SSRI/SNRI, pregabalin was associated with significantly lower percentage of benzodiazepines users; 57.0% vs 87.3%, $p < 0.001$, and greater reduction in medical visits; -15.1 vs -13.0, $p = 0.029$. Mean total healthcare resource utilization costs decreased significantly in the pregabalin cohort only; -€289 ($p = 0.003$), although six months costs were not significantly different in both groups; €977 vs €822, respectively.

Conclusion: Initiating treatment with pregabalin was associated with significant reduction in medical visits and total health care resource costs of GAD compared to SSRI/SNRI in BR patients in the Spanish NHS setting. Compared with SSRI/SNRI, pregabalin therapy was accompanied by significantly less percentage of patients on concomitant benzodiazepines therapy.

Key words: Comparative cost analysis, Generalized anxiety disorder, Benzodiazepine-resistant patients, pregabalin, SSRI/SNRI

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de ansiedad son de los trastornos psiquiátricos más comunes, siendo el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) uno de los más frecuentes y el más común en atención primaria.¹⁻³ Se ha estimado que la prevalencia de por vida del TAG es del 2,8% en Europa y del 5,7% en los Estados Unidos y del 2% en España, según un amplio estudio epidemiológico.^{1,4,5} A la hora de tomar decisiones sobre política de salud debería tenerse en cuenta no sólo la evidencia clínica disponible que apoya la eficacia de un fármaco, sino también los aspectos económicos que permitirán determinar la eficiencia de nuevos tratamientos y por tanto hacer un uso óptimo de los limitados recursos económicos. Las evaluaciones económicas que consideran el coste total de la utilización de los recursos de salud además de los costes de adquisición de fármacos son un método apropiado para estimar las consecuencias económicas asociadas al manejo de los trastornos de ansiedad.⁶

Dada la evolución crónica de sus síntomas, su comorbilidad y la discapacidad asociada, los pacientes con TAG bajan la productividad en el trabajo y tienen un mayor uso de recursos sanitarios. Consecuentemente, las estimaciones de la carga humana y económica asociada con el TAG son considerables.^{7,8} Se ha informado recientemente del coste directo bruto estimado del TAG en España.⁹ En una población total de 3.014 pacientes con TAG, los costes directos anuales brutos ascendieron a 2.000.000 €, que incluían medicamentos,

servicios médicos, pruebas de laboratorio y los costes fijos. Los costes farmacéuticos representan más de la mitad del total de los costes directos.⁹ Sin embargo, la carga económica total asociada con esta enfermedad en España aún no ha sido estimada.

El tratamiento farmacológico del TAG se centra en los fármacos ansiolíticos, ya sea en monoterapia o en combinación. Las benzodiazepinas son un tratamiento eficaz y rápido para muchos pacientes con TAG.¹⁰ Sin embargo, las benzodiazepinas tienen una eficacia limitada en cuanto al alivio de síntomas comórbidos depresivos y tienen efectos indeseados como sedación, interferencia en la memoria y en las funciones psicomotoras, desarrollo de tolerancia, abuso o dependencia y síntomas de abstinencia.¹¹⁻¹⁵ Debido a estos posibles efectos, la recomendación general es que las benzodiazepinas deben limitarse a un uso a corto plazo.^{14,15} Los tratamientos efectivos que pueden usarse en una terapia a largo plazo incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina (ISRN), con la recomendación de los ISRS como tratamiento de elección.¹⁶ Uno de los mayores inconvenientes de la utilización de ISRS/ISRN es el retraso en el inicio de su efecto terapéutico.¹⁶ Adicionalmente, los ISRS/ISRN están contraindicados en monoterapia en pacientes con trastorno bipolar comórbido,¹⁷ una morbilidad que coexiste comúnmente en pacientes con TAG.^{18,19} La pregabalina es un modulador de los canales de calcio que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas físicos y somáticos del TAG.^{20,21} La pregabalina es bien tolerada en pacientes adultos, tiene un inicio de acción rápido (aproximadamente de una semana), una eficacia comparable a las benzodiazepinas y sus tasas de suspensión han sido en general más bajas que las observadas tanto para las benzodiazepinas como para la venlafaxina, un ISRN.²⁰⁻²³

Por otra parte, es importante destacar que los resultados de los ensayos clínicos podrían diferir de la práctica clínica diaria.²⁴ En los ensayos clínicos, los pacientes son seleccionados de acuerdo con criterios restrictivos que por lo general excluyen a los pacientes que reciben varios tratamientos, que no es necesariamente el caso de los pacientes con TAG muchos tratados en la práctica clínica real.²² El consumo de recursos sanitarios y los costes asociados pueden diferir dependiendo tanto de la terapia como del centro de salud. El objetivo de este estudio fue comparar los costes sanitarios de iniciar el tratamiento con pregabalina o ISRS/ISRN en pacientes ambulatorios con TAG resistentes a las benzodiazepinas tratados de acuerdo con la práctica médica actual en España.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Los resultados de este análisis económico se basaron en datos de un estudio de 6 meses, multicéntrico, observacional

y prospectivo: el estudio ADAN (*Amplification of Definition of Anxiety*).²⁵ Resumidamente, el estudio ADAN fue diseñado para dilucidar el efecto de la ampliación de criterios DSM-IV para el TAG y fue aprobado por el comité local de ética del Hospital Clínico de San Carlos (Madrid). Se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki para la investigación en humanos. El estudio se llevó a cabo entre octubre de 2007 y enero de 2009 en centros ambulatorios de salud mental en España. Debido al diseño observacional del estudio, se planificaron sólo dos consultas (al inicio y a los 6 meses). Además de su objetivo principal, el estudio ADAN también evaluó el consumo de recursos sanitarios y sus costes asociados y estos datos se utilizaron para el presente análisis de costes para comparar el impacto del coste de iniciar el tratamiento con pregabalina frente al de los ISRS/ISRN.

Población del estudio

En el estudio ADAN, se le pidió a psiquiatras, con al menos 5 años de experiencia en diagnóstico de enfermedades en salud mental, que seleccionaran de forma consecutiva a pacientes recién diagnosticados con TAG, según los criterios DSM-IV (APA 2000) y los llamados criterios amplios, hasta que se obtuvo el tamaño de muestra predeterminado.²⁵ En el análisis de costes se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que habían dado su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio, que eran resistentes al tratamiento con benzodiazepinas y que no habían recibido previamente tratamiento con pregabalina ni terapia con ISRS/ISRN. En este análisis, sólo se consideraron seleccionables aquellos pacientes con un diagnóstico de TAG según los criterios del DSM-IV. La resistencia a las benzodiazepinas (RB) se definió para sujetos con síntomas persistentes/ respuesta subóptima tras un curso del régimen de dosis estándar con cualquier benzodiazepina, aislada o en combinación, durante al menos los 6 meses anteriores a la consulta de inicio. Se consideró que la persistencia de síntomas/respuesta subóptima existía cuando los pacientes mostraban una puntuación >16 en la escala HAM-A^{26,27} y >3 en la escala Impresión Clínica Global (CGI)²⁸ en la visita basal. Para llevar a cabo este análisis de costes, se identificaron dos grupos de pacientes a partir del estudio ADAN. Los pacientes fueron clasificados en el grupo de pregabalina si no habían recibido tratamiento con pregabalina y/o ISRS/ISRN previamente al inicio del tratamiento con la misma. Los pacientes que iniciaron el tratamiento con mirtazapina se incluyeron en el grupo ISRS/ISRN porque su efecto ansiolítico es similar. Los pacientes fueron clasificados en el grupo de forma alternativa de ISRS/ISRN si no habían recibido tratamiento con pregabalina y/o ISRS/ISRN de forma previa al inicio del tratamiento con ISRS/ISRN.

Uso de recursos sanitarios

La información relativa a la utilización de recursos sanitarios asociados al TAG de los 6 meses previos, en cada una

de las visitas del estudio, se recogió de forma retrospectiva al inicio del estudio y después de 6 meses, por medio de un formulario que fue diseñado *ad hoc* para este análisis económico. La utilización de recursos sanitarios incluía: Uso de medicamentos, visitas médicas y hospitalizaciones (datos recogidos a partir de los registros médicos de los pacientes), y tratamientos no farmacológicos (registrados durante entrevistas cara a cara con los pacientes). Las pruebas diagnósticas no se registraron ya que esta variable se consideró insignificante para el TAG. El consumo de recursos sanitarios se clasificó en cuatro categorías: tratamientos farmacológicos, terapias no farmacológicas, consultas médicas (psiquiatras, psicólogos, médico general o de familia y visitas a urgencias) y los días de hospitalización en psiquiatría o en medicina interna por causa del TAG. Las terapias no farmacológicas incluían todos los tratamientos utilizados en la práctica clínica como alternativa a los tratamientos farmacológicos para el TAG. Esto engloba tratamientos como la terapia psicosocial, terapia cognitivo-conductual, grupos de apoyo y sesiones de relajación. Las consultas médicas incluían consultas en atención primaria, urgencias, psicología y psiquiatría.

Estimación de costes

Se eligió la perspectiva del Sistema Nacional de Salud para este análisis. Sólo se calcularon los costes directos por paciente (en Euros, año 2009) que consistían en la suma de los costes de la atención médica durante los 6 meses previos (dato recogido en el momento inicial) y después de que los pacientes entraran en el estudio (dato recogido a los 6 meses). Los costes de los fármacos se estimaron usando el precio recomendado + impuestos de la medicación genérica más barata o el precio de referencia del Catálogo español de medicamentos de 2009²⁹. El coste de los tratamientos no farmacológicos, consultas médicas y hospitalizaciones se obtuvo de la base de datos de costes sanitarios eSALUD del año 2008³⁰ (Tabla 1) actualizada a 2009 con la tasa de inflación del 2008³¹. Por último, algunos recursos no farmacológicos se valoraron monetariamente según la opinión de expertos y/o directamente desde el fabricante/proveedor. El coste medio directo al inicio del estudio y a los 6 meses y el cambio desde el valor inicial se calculó multiplicando el número de recursos utilizados en cada período por sus respectivos precios.

Análisis estadístico

Se incluyeron en el análisis estadístico sólo los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Para las variables continuas del estudio se calcularon estadísticos descriptivos, incluyendo tendencia central y dispersión estadística con un intervalo de confianza del 95% cuando fue posible. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se aplicó para comprobar el ajuste de los datos a la distribución normal. Para las variables nominales se calcularon las

Tabla 1 Costes unitarios (€) de los recursos sanitarios

Recurso	Coste unitario (€)
Tratamiento no farmacológico (por sesión)	
Terapia psicossocial ¹	45,0
Grupos de apoyo ²	23,0
Relajación ¹	13,9
Yoga/Taichi ⁴	35,0
Terapias alternativas / Naturopatía ⁵	35,0
Terapia cognitivo-conductual ⁶	50,0
Terapia psicoanalítica ²	50,0
Terapia ocupacional ¹	12,1
Terapia de rehabilitación de drogadicciones ³	45,0
Terapia de pareja ⁷	110,0
Psicoterapia ²	45,0
Psicoterapia de apoyo ²	45,0
Masajes terapéuticas ²	31,0
Fisioterapia/ rehabilitación ²	30,0
Asilo de ancianos (de día) ¹	33,4
Acupuntura ¹	30,0
Consultas médicas (por unidad)	
Atención primaria (o medicina general) ¹	10,2
Psicoterapeuta ¹	45,0
Psiquiatría ¹	67,3
Urgencias ¹	121,6
Hospitalización	
Estancia hospitalaria, unidad de psiquiatría (un día) ¹	272,8

¹Oblikue, 2008. eSALUD. SOIKOS (30); ²Fremap, Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social número 61; 2008; ³Hospital de la Santa Creu i San Pau, Barcelona, España; ⁴Federación Española de Yoga; ⁵APT, Federación española de Terapias naturales y no convencionales.; ⁶AEPC, Asociación Española de Psicología Conductual; ⁷Consejo general de colegios de psicólogos de España.

frecuencias absolutas y relativas. Se realizó un análisis estadístico descriptivo con valores de media y desviación estándar (DS). La prueba de U- Mann-Whitney se utilizó para comparar variables continuas entre los dos grupos al inicio del estudio, mientras que para los datos nominales se utilizó la prueba χ^2 o la prueba de Fisher. Las diferencias en el uso de los recursos sanitarios y de los costes entre los dos grupos de tratamiento se analizaron mediante análisis de covarianza (ANCOVA), según las recomendaciones de Thompson et al.,³² siendo las covariables el sexo, la edad y el número de comorbilidades médicas y psiquiátricas. El cambio desde la basal para las variables cuantitativas se calculó como el valor final menos el valor inicial y se presenta como el valor medio y su IC del 95%.

Se consideró significativo un valor p menor de 0,05. El análisis de datos se realizó a través del *Statistical Analysis System* (SAS 9.1).

RESULTADOS

Para este subanálisis se incluyeron en la muestra 254 sujetos en total: 128 en el grupo de pregabalina y 126 en el grupo de ISRS/ISRN. Los dos grupos de estudio estaban bien balanceados con respecto a las características demográficas basales (Tabla 2). La edad media fue de 45,6 años en el grupo de tratamiento con pregabalina y de 44,1 años en el grupo de ISRS/ISRN. El porcentaje de mujeres (59% y 60,5%, respecti-

Tabla 2

Características demográficas de los pacientes

Característica	Pregabalina N=128	ISRS/ISRN N=126	p
Edad (años), media (DE)	45,6 (13,8)	44,1 (13,7)	0,301
Sexo (mujer), n (%)	69 (53,9%)	69 (54,8%)	0,810
Índice de masa corporal (kg/m ²), media (DE)	25,1 (3,7)	24,4 (3,7)	0,145
Estado civil, n (%)			0,151
Casado o con pareja	73 (57,5%)	82 (65,1%)	
Soltero	29 (22,8%)	33 (26,2%)	
Viudo/a	10 (7,8%)	3 (2,4%)	
Divorciado / Separado	15 (11,8%)	8 (6,4%)	
Nivel educacional, n (%)			0,852
Sin estudios	5 (3,9%)	3 (2,4%)	
Educación primaria	40 (31,3%)	36 (28,8%)	
Educación secundaria	27 (21,1%)	26 (20,1%)	
Nivel educativo intermedio	25 (19,5%)	28 (22,4%)	
Educación superior (universidad)	28 (21,9%)	31 (24,8%)	
Otros	3 (2,3%)	1 (0,8%)	
Estado laboral, n (%)			0,219
Activo	74 (57,8%)	77 (61,6%)	
Ama de casa	22 (17,2%)	25 (20,0%)	
Baja laboral	5 (3,9%)	4 (3,2%)	
Desempleado	12 (9,4%)	5 (4,0%)	
Jubilado	14 (10,9%)	9 (7,2%)	
No trabaja (estudiantes)	1 (0,8%)	3 (2,4%)	
Otros	0 (0,0%)	2 (1,6%)	

Los valores se expresan como media (DE, desviación estándar) a menos que se indique lo contrario. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRN: Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina-norepinefrina.

vamente) y de sujetos activos laboralmente (57,8% y 61,6%, respectivamente) fue similar en ambos grupos. Los sujetos en ambos grupos mostraron una puntuación media inicial en la escala HAM-A: 25,5±7,4 puntos en el grupo ISRS/ISRN *versus* 26,1±7,4 puntos en el grupo de la pregabalina ($p=0,666$). Sin embargo, la impresión clínica de los psiquiatras (CGI) fue ligeramente superior en el grupo de tratamiento con pregabalina: 4,2±0,7 *vs* 3,9±0,7 ($p=0,024$).

Utilización de Recursos Sanitarios

Tratamiento farmacológico

El uso de los recursos farmacológicos se muestra en la Tabla 3. El número medio de fármacos utilizados previamente

al inicio del estudio fue significativamente menor en el grupo de pregabalina (1,4±0,8 *vs* 1,2±0,5, $p = 0,025$). Ambos grupos presentaron un patrón similar de consumo de fármacos ansiolíticos al inicio del estudio, siendo las benzodiazepinas más utilizadas el alprazolam (32,8% en el grupo de pregabalina y 27,0% en el grupo de ISRS/ISRN), el diazepam (20,3% y 11,1%) y el lorazepam (17,2% y 30,3%) (Tabla 4). Sólo hubo diferencias entre los dos grupos en el uso de lorazepam ($p=0,018$), que se usó más en el grupo de tratamiento con ISRS/ISRN. Durante el período de 6 meses del estudio, los pacientes en el grupo de pregabalina fueron tratados con dosis flexibles de pregabalina (la dosis media fue de 183,8 ±91,8 mg/día) en monoterapia o como terapia añadida para el tratamiento existente previamente al inicio del estudio. En el grupo de ISRS/ISRN, 5 pacientes (4,0%) fueron tratados con citalopram

Tabla 3 Utilización de recursos sanitarios en la consulta de inicio del estudio, a los 6 meses y el cambio desde el valor inicial

Recurso	Pregabalina			ISRS/ISRN			P	
	N=128			N=126			Entre grupos	
	Línea base	Final	Cambio (IC95%)	Línea Base	Final	Cambio (IC 95%)	Línea Base	Final ¹
Número de tratamientos farmacológicos	1,4 (0,8)	1,9 (0,9)	0,55 (0,40; 0,71)*	1,2 (0,5)	2,4 (0,9)	1,12 (0,96; 1,28)*	0,025	< 0,001
Tratamientos no farmacológicos²								
Terapia psicossocial	0,1 (0,6)	0,2 (0,5)	0,01 (-0,05; 0,06)	0,1 (0,5)	0,1 (0,6)	0,04 (-0,02; 0,10)	0,077	0,457
Terapia cognitiva conductual	0,2 (0,8)	0,4 (1,3)	0,29 (0,12; 0,46)*	0,2 (0,7)	0,3 (0,7)	0,14 (-0,03; 0,32)	0,833	0,219
Grupos de apoyo	0,1 (0,3)	0,1 (0,6)	0,07 (-0,04; 0,18)	0,1 (0,3)	0,1 (0,6)	0,08 (-0,04; 0,19)	0,734	0,909
Relajación	0,3 (1,3)	0,6 (1,7)	0,31 (-0,02; 0,65)	0,3 (1,3)	0,9 (2,1)	0,52 (0,17; 0,87)*	0,657	0,400
Número de consultas médicas								
Atención primaria	13,2 (16,0)	1,7 (2,6)	-10,2 (-10,8; -9,5)*	11,3 (8,9)	2,5 (4,3)	-9,3 (-10,0; -8,6)*	0,955	0,084
Urgencias	4,2 (7,1)	0,2 (0,7)	-3,3 (-3,4; -3,2)*	2,4 (5,2)	0,1 (0,4)	-3,4 (-3,5; -3,2)*	0,007	0,380
Psicólogo	2,9 (6,6)	1,6 (3,6)	-1,1 (-1,8; -0,23)*	1,8 (5,2)	2,4 (5,2)	0,2 (-0,6; 1,0)	0,082	0,027
Psiquiatra	5,2 (8,1)	3,3 (2,3)	-0,7 (-1,1; -0,3)*	2,9 (5,2)	3,2 (2,1)	-0,5 (-0,9; 0,0)* [§]	0,002	0,319
Total de consultas médicas	25,5 (24,8)	6,7 (5,7)	-15,1 (-16,4; -13,8)*	18,3 (16,2)	8,3 (7,9)	-13,0 (-14,4; -11,6)*	0,016	0,029
Número de hospitalizaciones	0,1 (1,2)	0,0 (0,1)	-0,23 (-0,24; -0,22)*	0,3 (3,2)	0,0 (0,0)	-0,24 (-0,26; -0,23)*	0,581	0,161

Los valores se expresan como media (DE, desviación estándar) y los intervalos de confianza del 95% (IC) a menos que se indique lo contrario. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina.¹Comparación del cambio del valor inicial entre los dos grupos ajustados los valores basales y el sexo, la edad y el número de trastornos psiquiátricos y comorbilidades médicas.²Número de sesiones por mes. [§]p<0,05, * p<0,01, † p<0,001.

(dosis media de 26,6±10,9 mg/día), 2 (1,6%) con duloxetine (90,0±42,4 mg/día), 43 (34,1%) con escitalopram (15,2±4,2 mg/día), 5 (4,0%) con fluoxetina (20,0 mg/día), 13 (10,3%) con mirtazapina (20,0±7,4 mg/día; 7 de ellos tomaban mirtazapina de forma concomitante con ISRS/ISRN), 36 (28,6%) con paroxetina (22,8±6,9 mg/día), 14 (11,1%) con sertralina (78,2±30,6 mg/día) y 15 (11,9%) con venlafaxina (144,5±58,3 mg/día). Algunos pacientes también estaban tomando trazodona, concomitantemente con un ISRS/ISRN (n= 4; 3,2%).

Al final del estudio, la media del cambio ajustada según el número de fármacos usados fue estadísticamente significativa en ambos grupos de pacientes: 0,55 (IC del 95%: 0,40; 0,71) en el grupo de pregabalina y 1,12 (IC del 95%: 0,96; 1,28) en el grupo de ISRS/ISRN (Tabla 3). Los pacientes tratados con ISRS/ISRN mostraron un aumento medio significativo en el número de medicamentos ansiolíticos utilizados de forma concomitante (p<0,001). El alprazolam, el diazepam y el lorazepam continuaron siendo las benzodiazepinas más comúnmente utilizadas en ambos grupos

de pacientes (Tabla 4). Al igual que en el inicio del estudio, el lorazepam se utiliza con más frecuencia en el grupo de ISRS/ISRN (27,0% frente a 14,1% del grupo de pregabalina, p=0,013). A los seis meses, el alprazolam también fue más utilizado en el grupo de ISRS/ISRN (27,0% vs 15,6%, p=0,032). La proporción de pacientes que recibieron al menos una benzodiazepina durante el período de 6 meses fue significativamente menor en el grupo de pregabalina (n=73, 57,0%) que en el grupo ISRS/ISRN (n=110, 87,3%), p<0,001.

Tratamiento no farmacológico

Al inicio del estudio, no había diferencias entre los dos grupos en el uso de cualquiera de los tratamientos no farmacológicos que se consideraron (Tabla 3). Durante el período del estudio, el número medio ajustado de sesiones cognitivo-conductuales mensuales aumentó significativamente en el grupo de pregabalina, pero no en el grupo de ISRS/ISRN (p<0,001). Por otro lado, el número de sesiones de rela-

Tabla 4 Tratamiento con benzodiazepinas al inicio del estudio y después de 6 meses, con pregabalina o ISRS/ISRN

	Pregabalina N=128		ISRS/ISRN N=126		p entre grupos
	N	%	n	%	
Benzodiazepinas previas					
Alprazolam	42	32,8%	34	27,0%	0,339
Diazepam	26	20,3%	14	11,1%	0,058
Lorazepam	22	17,2%	38	30,2%	0,018
Bromazepam	20	15,6%	19	15,1%	1,000
Clonazepam	18	14,1%	12	9,5%	0,332
Otras	12	9,4%	21	16,7%	0,095
Benzodiazepinas a los 6 meses					
Alprazolam	20	15,6%	34	27,0%	0,032
Diazepam	19	14,8%	24	19,1%	0,406
Lorazepam	18	14,1%	34	27,0%	0,013
Bromazepam	8	6,3%	8	6,4%	1,000
Clorazepato dipotasio	8	6,3%	15	11,9%	0,131
Otras	12	9,4%	25	19,8%	0,021
Pacientes que recibieron al menos una benzodiazepina en la consulta de los 6 meses	73	57,0%	110	87,3%	< 0,001
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina.					

jación a aumentó significativamente en el grupo ISRS/ISRN ($p<0,01$), pero no en el grupo de pregabalina. Tras realizar el ajuste según las covariables basales, los cambios en la frecuencia de uso de los tratamientos no farmacológicos (terapia psicosocial, terapia cognitivo-conductual, sesiones de grupo de apoyo, sesiones de relajación y otro tipo de sesión) fueron similares entre los dos grupos de pacientes ($p>0,05$).

Consultas médicas y hospitalizaciones

En la Tabla 3 se incluye la utilización media, el tipo de consultas médicas, así como el número medio de hospitalizaciones. Al inicio del estudio, el número medio de consultas médicas fue significativamente mayor en el grupo de los pacientes que iniciaron el tratamiento con pregabalina ($25,5\pm 24,8$ vs $18,3\pm 16,2$, $p=0,016$). Más concretamente, la media de visitas al servicio de urgencias y al psiquiatra fueron significativamente mayores en el grupo de pregabalina ($p=0,007$ y $p=0,002$, respectivamente). Hubo una reducción significativa en el número medio de visitas médicas en ambos grupos después de 6 meses de tratamiento, $p<0,001$. Tras realizar el ajuste según las covariables, esta reducción fue significativamente mayor en el grupo de pregabalina: $-15,1$ (IC del 95%: $-16,4$, $-13,8$) vs $-13,0$ (IC del 95%: $-14,4$, $-11,6$) en el grupo de ISRS/ISRN ($p=0,029$). Además, el inicio de tra-

tamiento con cualquiera de estos tipos de fármacos condujo a una disminución en el número medio de hospitalizaciones en los dos grupos de pacientes ($p<0,001$, Tabla 3).

Costes directos

Los costes directos se obtuvieron multiplicando los costes unitarios presentados en la Tabla 1 por los recursos totales de salud utilizados en cada grupo de tratamiento (Tabla 5). El coste directo total medio al inicio de la terapia fue significativamente diferente entre los dos grupos de pacientes ($p=0,001$): $1.366,6\pm 1483,0\text{€}$ en el grupo de pregabalina y $917,4\pm 1372,1\text{€}$ en el grupo de ISRS/ISRN. Esto se debe principalmente, a una media de coste de las consultas superior en el grupo de pregabalina ($1.130,7\pm 1.282,3\text{€}$ frente a $676,7\pm 963,2\text{€}$, $p=0,001$), que fue el componente principal del coste total representando el 83% en el grupo de pregabalina y el 74% en el grupo de ISRS/ISRN. Sin embargo, a los seis meses del inicio del tratamiento con pregabalina o ISRS/ISRN, los costes medios directos fueron $977,0\pm 713,4\text{€}$ y de $822,5\pm 610,7\text{€}$, respectivamente ($p>0,05$). La media ajustada de los costes directos en el grupo de pacientes que inician terapia con pregabalina se reduce significativamente a lo largo del estudio hasta $289,2\text{€}$ (IC del 95%: $478,7$; $99,8$; $p=0,003$), a diferencia de la reducción de $193,9\text{€}$ (IC del 95%: $389,6$; $1,8$; $p=0,052$) en el grupo ISRS/ISRN. Sin embar-

Tabla 5	Coste directo por grupo de tratamiento al inicio del estudio, a los 6 meses y el cambio desde el inicio										
Costes (€)	Pregabalina					ISRS/ ISRN					P
	N=128					N=126					Entre grupos
	Basal	Final	Cambio (IC95%)	Basal	Final	Cambio (IC95%)	Basal	Final	Cambio (IC95%)	Basal	Final*
Costes totales	1366,6 (1483,0)	977,0 (713,4)	-289,2 (-478,7; -99,8) [‡]	917,4 (1372,1)	822,5 (610,7)	-193,9 (-389,6; 1,8)	0,001	0,488			
Fármacos	61,2 (175,3)	353,8 (241,8)	305,4 (276,0; 334,7) [‡]	33,1 (68,1)	212,7 (139,5)	186,6 (156,3; 216,9) [‡]	0,071	<0,001			
Tratamiento no farmacológico	136,4 (287,0)	246,8 (404,9)	132,1 (71,7; 192,6) [‡]	129,6 (314,6)	230,5 (324,1)	93,9 (31,4; 156,4) [‡]	0,342	0,384			
Consultas médicas	1130,7 (1282,3)	374,2 (516,1)	-565,7 (-628,6; -502,7) [‡]	676,7 (963,2)	379,3 (370,8)	-485,0 (-550,0; -420,1) [‡]	0,001	0,080			
Hospitalización	38,4 (322,5)	2,13 (24,1)	-63,5 (-66,7; -60,3) [‡]	77,9 (874,9)	0,00 (0,00)	-66,8 (-70,1; -63,5) [‡]	0,581	0,161			
* Comparación del cambio del valor inicial entre los dos grupos ajustados los valores basales y el sexo, la edad y el número de trastornos psiquiátricos y comorbilidades médicas. Los valores se expresan como media (DE, desviación estándar) sino se establece lo contrario. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina. [‡] p<0,05, [†] p<0,01, [‡] p<0,001											

go, esta reducción que se produce en la media ajustada de los costes directos no fue significativamente diferente entre los dos grupos de tratamiento ($p=0,488$).

Las visitas médicas fueron responsables de la mayor parte de los costes, pero en un porcentaje total más bajo, representando en este momento sólo el 38% y el 46% del coste total, respectivamente. La reducción previamente descrita en el número de visitas médicas en ambos grupos tuvo como consecuencia una reducción significativa en los costes asociados a este recurso sanitario (565,7€ en el grupo de pregabalina y 485€ en el grupo de ISRS/ISRN, $p<0,001$ en ambos grupos), a pesar de que la media ajustada del coste farmacológico aumentó significativamente en ambos grupos de pacientes: 305,4€ en el grupo de pregabalina y 186,6€ en el grupo de ISRS/ISRN ($p<0,001$).

DISCUSIÓN

En este estudio, el consumo de recursos sanitarios y sus costes asociados al iniciar tratamiento con pregabalina o ISRS/ISRN en pacientes ambulatorios con TAG resistentes a las benzodiazepinas, se calculó en el contexto de la práctica clínica habitual en España. El diseño del estudio utilizado permitió estimar el coste medio total por paciente en ambas cohortes con datos obtenidos directamente de la práctica clínica diaria. El principal hallazgo de este análisis económico fue que iniciar tratamiento con pregabalina se relaciona con una reducción significativa de los costes directos. Tal disminución no se observó en el grupo de pacientes que inician el tratamiento con ISRS/ISRN. El componente de los costes relacionado con el tratamiento farmacológico (costes de adquisición) aumentó significativamente en ambos grupos de pacientes, pero fue, como se esperaba, mayor en el grupo de pregabalina, debido a que su coste de adquisición era más alto que en el grupo de comparación. Estos aumentos en los costes relacionados con el tratamiento farmacológico fueron compensados por reducciones significativas en los costes relacionados con las visitas médicas, que fueron el principal componente del coste total en el tratamiento de estos pacientes con TAG. En consecuencia, el consumo medio de visitas médicas se redujo significativamente en ambos grupos de pacientes, a pesar de que la reducción fue más marcada en el grupo de pacientes que inician la terapia con pregabalina. Curiosamente, la reducción en el número de visitas médicas en ambos grupos de pacientes podría atribuirse a una reducción en el número de visitas realizadas a la atención primaria. Esta observación podría ser relevante al tener en cuenta el aumento de los tiempos de espera para las derivaciones a los especialistas de psiquiatría del Sistema Nacional de Salud Español.

Al comparar los resultados de este estudio con dos análisis de costes publicados en España,^{9,33} encontramos que en el estudio más recientemente publicado, el coste anual del TAG en atención primaria se estimó en 817€, que incluían

la prescripción farmacéutica, la consulta al especialista y el seguimiento. A diferencia de nuestro estudio, en este estudio se diagnosticó el TAG con los criterios de la CIE-10, se estimaron los costes y los recursos en una franja temporal de 1 año y sólo se consideraron los servicios de atención primaria. Tales diferencias no permiten comparaciones directas entre este estudio y el nuestro. En un estudio previo, el mismo autor analizó el uso sanitario y el impacto económico de los tratamientos eficaces para los pacientes con TAG en los servicios de atención primaria.³³ En este estudio el diagnóstico de TAG se confirmó usando los criterios DSM-IV. La media directa coste/año ajustada para la edad, el género y la carga de morbilidad se estimó en 686€, de los cuales el coste farmacéutico representaba el 59% del coste total. Este coste es proporcionalmente mayor que nuestra estimación de que los costes farmacéuticos representan el 36% del coste total en el grupo de tratamiento con pregabalina y el 27% en el grupo de ISRS/ISRN. En ese estudio, se obtuvo el consumo de recursos sanitarios de forma retrospectiva a partir de las historias clínicas, mientras que en nuestro estudio se obtuvieron los datos de los recursos farmacológicos de forma prospectiva. En un análisis de coste-efectividad previo, Vera-Llonch et al. estimaron que los costes totales de más de 1 año fueron de 3.871€ para la pregabalina y de 3.234 € para la venlafaxina (2.007€).^{34,35} Los costes totales se componían del coste medio del tratamiento farmacológico durante 1 año (1.664€ para la pregabalina y 780€ para la venlafaxina) y el coste medio de los servicios de asistencia médica (incluyendo médicos de atención primaria, profesionales de la salud mental, pruebas de laboratorio, y los días de hospitalización). Esto último se estimó en 2.207€ para los pacientes que recibieron pregabalina y 2.454€ para la venlafaxina. Ese análisis de coste-efectividad se realizó a partir de un ensayo clínico que se llevó a cabo en el servicio español de atención primaria; por lo que sus resultados no son directamente comparables con los resultados presentados aquí ya que el estudio ADAN se llevó a cabo en las consultas psiquiátricas ambulatorias españolas dentro de la práctica médica habitual.

Las benzodiazepinas aún se utilizan de forma generalizada y por un periodo más largo de lo recomendado. Uno de los principales objetivos de las terapias para el TAG es continuar con el tratamiento durante periodos de tiempo suficientemente largos con el fin de alcanzar la remisión y, cuando sea posible, evitar recaídas y evitar la utilización de benzodiazepinas a largo plazo, y sus consecuencias,³⁶ particularmente cuando hay terapias eficaces disponibles que pueden administrarse durante largos periodos de tiempo.³⁷ En cuanto al uso de tratamientos farmacológicos, este subanálisis del estudio ADAN mostró que el número medio de fármacos prescritos aumentó en los dos grupos. A pesar de las guías de uso y autores que desaconsejan la terapia con benzodiazepinas a largo plazo,^{36,37} muchos pacientes en este estudio continuaron el tratamiento con estos fármacos. Sin embargo, la proporción de pacientes que recibieron al menos una benzodiazepina durante el periodo de 6 meses fue

significativamente menor en el grupo de pregabalina que en el grupo ISRS/ISRN (57% *versus* 87%). Como resultado, los médicos podrían cumplir los objetivos terapéuticos recomendados por las guías relacionadas con el uso de benzodiazepinas al iniciar el tratamiento del TAG con pregabalina.³⁷

Este análisis de costes presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. Una limitación es que el estudio se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y por lo tanto ni los costes indirectos asociados al tratamiento del TAG ni los llamados gastos "de bolsillo" han sido considerados. Algunos estudios muestran que los costes indirectos, resultantes principalmente de absentismo de los empleados, representan más del doble de los costes directos.³⁹⁻⁴¹ Otra posible limitación es el diseño observacional como fuente original de los datos, el estudio ADAN, con sus limitaciones inherentes que son principalmente que no se trataba de un ensayo clínico. Sin embargo, en lugar de considerar esto como una debilidad metodológica de nuestro análisis, se debe considerar como una ventaja tanto para los contribuyentes como para el Servicio Nacional de Salud ya que el estudio se basó en datos del mundo real, lo que permite que puedan tomarse decisiones sobre la salud sacando conclusiones y haciendo una estimación real de los costes y del consumo de recursos. Además de esto, el tamaño de la muestra del estudio puede considerarse pequeña y la potencia estaba por debajo del 80% en las comparaciones de eficacia, lo que significa que el estudio puede ser limitado a la hora de garantizar que las diferencias en la eficacia existiesen entre los dos grupos de terapias del TAG analizadas.

En conclusión, a pesar de las limitaciones mencionadas, este estudio mostró que el mayor coste de adquisición de fármaco de la pregabalina fue contrarrestado por una gran reducción del uso y los costes de otros recursos sanitarios. Por lo tanto, se sugiere que el inicio de tratamiento con pregabalina en pacientes con TAG resistentes a las benzodiazepinas daría lugar a una reducción sustancial y significativa de los costes directos para el Sistema Nacional de Salud. Los resultados de este estudio muestran que el tratamiento del TAG con pregabalina no aumenta necesariamente el coste cuando se compara con el tratamiento con fármacos ISRS/ISRN en una práctica clínica habitual. Sin embargo, se pudo observar, además, que la pregabalina reduce el uso de benzodiazepinas como terapia ansiolítica concomitante.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. JL Carrasco es miembro de los consejos asesores nacionales e internacionales en Janssen-Cilag, Pfizer, Lilly, Servier, Astra-Zeneca, Lundbeck y Abbot. El Dr. E Álvarez ha recibido honorarios de consultoría y educación de varias compañías farmacéuticas, incluyendo Eli Lilly, Sanofi-Aventis, Lundbeck, Pfizer; y ha participado como investigador principal local en los ensayos clínicos de Eli Lilly, Bristol-Myers y Sanofi-Aventis y también como coordinador nacio-

nal de los ensayos clínicos de Servier y Lundbeck. El Dr JM. Olivares es miembro de los consejos asesores regionales, nacionales e internacional de Janssen-Cilag, Lilly, Astra-Zeneca y Bristol-Myers y ha estado involucrado en el diseño y/o participación en los ensayos clínicos de Janssen-Cilag, Lilly, Astra-Zeneca, Pfizer, Lundbeck, Glaxo y Bristol-Myers, y ha recibido becas de estudio para la investigación, honorarios y viajes de apoyo para actividades como miembro consultor/asesor y profesor/docente de Janssen-Cilag, Lilly, Astra-Zeneca, Pfizer, Lundbeck, Glaxo, Novartis y Bristol-Myers. Javier Rejas se emplea en Pfizer, S.L.U. Todos los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses como consecuencia de este trabajo.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo se realizó con la base de datos existente de un estudio observacional no intervencionista, financiado por Pfizer, S.L.U. Este análisis post-hoc fue realizado por TFS Develop y fue financiado por Pfizer Inc. El apoyo editorial fue proporcionado por TFS Develop y fue financiado por Pfizer Inc.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a Marta Muñoz-Tudurí su ayuda en la redacción de este manuscrito y Marta Figueras por su ayuda en el análisis de datos (TFS Develop).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;21-7.
- Ansseau M, Fischler B, Dierick M, Mignon A, Leyman S. Prevalence and impact of generalized anxiety disorder and major depression in primary care in Belgium and Luxembourg: the GADIS study. *Eur Psychiatry*. 2005;20:229-35.
- Wetherell JL, Birchler GD, Ramsdell J, Unützer J. Screening for generalized anxiety disorder in geriatric primary care patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:115-23.
- Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med Clin (Bar)*. 2006;126:445-51.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602.
- Konnopka A, Leichenring F, Leibing E, König HH. Cost-of-illness studies and cost-effectiveness analyses in anxiety disorders: a systematic review. *J Affect Disord*. 2009;114:14-31.
- Hoffman D L, Dukes E M, Wittchen HU. Human and economic burden of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25:72-90.
- Kertz SJ, Woodruff-Borden J. Human and Economic Burden of GAD, Subthreshold GAD, and Worry in a Primary Care Sample. *J Clin Psychol Med Settings*. 2011;18:281-90.
- Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R, Rejas-Gutiérrez J. Use of resources and costs profile in patients with fibromyalgia or generalized anxiety disorder in primary care settings. *Aten Primaria*. 2009;41:77-84.
- Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: a preliminary meta-analysis. *Behav Ther*. 1997;28:285-305.
- Martin JLT, Sainz-Pardo M, Furukawa TA, Martín-Sánchez E, Seoane T, Galán C. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trial. *J Psychopharmacol*. 2001;21:774-82.
- Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, Case WG, Chung H. Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal: prospective study of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:444-50.
- Tyrer P, Owen R, Dawling S. Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy. *Lancet*. 1983;34:385-94.
- Baldwin DS, Polkinghorn C. Evidence-based pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8:293-302.
- Guideline Working Group for the treatment of Patients with Anxiety Disorders in Primary Care. Madrid: National Plan for the NHS of the MSC. Health Technology Assessment Unit. Lain Entralgo Agency. Community of Madrid; 2008; Clinical Practice Guidelines in the NHS. UETS N° 2006/10.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9:248-312.
- Keck PE, Strawn JR, McElroy SL. Pharmacologic treatment considerations in co-occurring bipolar and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:8-15.
- McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 outpatients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;158:420-6.
- Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2004;161:2222-9.
- Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:240-9.
- Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbardo DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1022-30.
- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. 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*. 2006;67:771-82.
- Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160:533-40.

24. Simes J. Clinical trials and "real-world" medicine. *Med J Aust.* 2002;177:407-8.
25. Álvarez E, Carrasco JL, Olivares JM, Vilardaga I, López-Gómez V, Pérez M. Broadening of Generalized Anxiety Disorders Definition Does not Affect the Response to Psychiatric Care: Findings from the Observational ADAN Study. *Clin Pract Epidemiol Men Health* 2012 [in press].
26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32:50-5.
27. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E; Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clin (Barc).* 2002;118:493-9.
28. Guy W. Clinical Global Impressions. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised 1976. Rockville, MD: National Institute for Mental Health, 1976; p. 218-22.
29. Catálogo del Consejo General de Colegios Farmacéuticos: Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Año 2009. <http://www.portalfarma.com/home.nsf>. (Accessed August 2009).
30. Oblikue, 2008. eSALUD. Base de datos de costes sanitarios. In: Social, S.C.d.E.e.d.I.S.y.P. (Ed.). SOIKOS, Barcelona.
31. INE. 2008 www.ine.es. (Accessed August 2009).
32. Thompson SG, Barber JA. How should cost data in pragmatic randomized trials analyzed? *BMJ.* 2000;230:1197-200.
33. Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R, Pizarro-Paixa I, Gómez-Lus Centelles S. Influence of morbidity and the use of health resources in patients who require care for generalised anxiety disorder in the primary health care setting. *Aten Primaria.* 2008;40:603-10.
34. Rovira, J, Albarracín G, Salvador-Carulla L, Rejas J, Sánchez-Iriso E, Cabañes JM. The Cost of Generalized Anxiety Disorder (GAD) in Primary care Settings: Results of the ANCORA Study. *Community Ment Health J* 2012. DOI: 10.1007/s10597-012-9503-4.
35. Vera-Llonch M, Dukes E, Rejas J, Sofrygin O, Mychaskiw M, Oster G. Cost-effectiveness of pregabalin versus venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder: findings from a Spanish perspective. *Eur J Health Econ.* 2010;11:35-44.
36. Davidson JR. First-line pharmacotherapy approaches for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(Suppl 2):25-31.
37. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Borkovec TD, Rickels K, et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Suppl 11):53-8.
38. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:617-27.
39. Iskudjian M, Walker JH, Bereza BG, Le Melledo JM, Einarson TR. Cost-effectiveness of escitalopram for generalized anxiety disorder in Canada. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1539-48.
40. Issakidis C, Sanderson K, Corry J, Andrews G, Lapsley H. Modelling the population cost-effectiveness of current and evidence-based optimal treatment for anxiety disorders. *Psychol Med.* 2004;34:19-35.
41. Olfson M, Gameroff M. Generalized anxiety disorder, somatic pain and health care costs. *General Hospital Psychiatry.* 2007;29:310-6.