



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

**DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Area de Uso Racional de Medicamentos**

INFORME TECNICO 02-2005

ALPRAZOLAM 0.5 mg tabletas

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento Solicitado:	Alprazolam 0.5 mg tabletas	
Institución:	DISA CALLAO	
Alternativas del PNME 2002:	No consigna en la solicitud	
Condicion(es) clinica(s) asociada(s):	Síndrome de Pánico Ansiedad Ansiedad asociada a Depresión	
Número de casos estimados bimestre:	Oct-Nov 2004	No consigna
	Ene-Feb 2005	195 casos
Cantidad solicitada para un bimestre:	Oct-Nov 2004	7000 unidades
	Ene-Feb 2005	2100 unidades

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2002:	Clomipramina 10 mg tab Clomipramina 25 mg tab
DCI:	Alprazolam
ATC:	N05BA ANSIOLÍTICOS
Grupo Terapéutico OMS:	24. PSICOFARMACOS 24.4 Medicamentos usados en desórdenes obsesivos compulsivos y ataques de pánico



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

Dosis Diaria Definida:	1 mg (VO)
Disponibilidad en el mercado:	29 presentaciones de alprazolam con registro sanitario vigente ³ al 21 de Marzo del 2005
Precio de venta unitario:	S/. 0.1 ¹

- Alprazolam es una benzodiazepina ansiolítica de vida media corta. Actúa incrementando la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitor que se encuentra en el cerebro, al facilitar su unión con el receptor GABAérgico. Posee actividad hipnótica, anticonvulsivante, sedante, relajante muscular y amnésica, con actividad específica en las crisis de angustia; además tiene actividad antidepresiva⁴.
- Las indicaciones para las cuales tiene aprobado Registro Sanitario son:
 - Trastornos de ansiedad o para el alivio a corto plazo de los síntomas de la ansiedad
 - Ansiedad asociada a depresión
 - Desorden de pánico sin agorafobia. Ataque de pánico inesperado, aprehensión, temor o terror intenso.
- En general la duración del tratamiento con alprazolam⁸ deberá ser lo más corto posible, generalmente, no debe ser superior a 8-12 semanas, incluyendo el periodo de supresión del medicamento. En algunos casos puede necesitarse una extensión del tratamiento previa evaluación del estado del paciente. El tratamiento de trastornos por angustia tiene una duración global de 6 meses⁵.
- Cuando el tratamiento sea mayor a dos semanas de forma ininterrumpida, la suspensión deberá realizarse de forma gradual. Se recomienda que las disminuciones diarias de la dosis no excedan de 0,5 mg cada 3 días. Sin embargo, algunos pacientes pueden precisar una reducción más lenta⁵.
- Una revisión sistemática⁶ y un ensayo clínico aleatorizado⁷ (ECA) encontró que alprazolam reduce el número de ataques de pánico y mejora los síntomas comparados con placebo. Sin embargo, las benzodiazepinas se asocian a una amplia gama de efectos adversos, durante y después del

¹ Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Marzo 2005.



"Año de la Infraestructura para la integración"

tratamiento. En la revisión sistemática (27 ECAs, 2348 personas; que comparaba alprazolam con antidepresivos tricíclicos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y placebo) se estableció que alprazolam incrementó significativamente la proporción de personas que mejoraron comparado con placebo ($P < 0.0001$). En relación al ECA (181 personas con desorden del pánico con o sin agorafobia) que comparó tres tratamientos: alprazolam oral (máximo 10 mg/día), imipramina oral (máximo 225 mg/día) y placebo, se estableció que alprazolam fue asociado a número menor de ataques de pánico después de 8 meses de tratamiento comparado con placebo. La revisión sistemática no hace mención de los efectos adversos⁶, pero el ECA⁷ estableció que alprazolam se asoció con efectos adversos que incluyen: sedación, insomnio, lagunas mentales, nerviosismo, irritabilidad, boca seca, temblor, coordinación deteriorada, estreñimiento, retención urinaria, alteración de la libido, y apetito alterado.^{6,7,9}

- Alprazolam no está recomendado para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica y no debe utilizarse como monoterapia en el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión ya que se han observado episodios de manía e hipomanía con riesgo de suicidio⁹.
- Un problema común en todos los estudios fue encontrar una dosis efectiva y una pauta terapéutica que a la vez minimice las reacciones adversas. En la mayoría de los estudios la dosis máxima para el tratamiento con alprazolam de los "ataques de pánico" oscila entre 6 y 10 mg/día en dosis divididas, pero la dosis usual es cercana a 5 mg/día.
- Una revisión no-sistemática⁸ sobre los efectos de las benzodiazepinas en desorden de la ansiedad en personas con historia del abuso de drogas o dependencia, estableció que la mortalidad en los pacientes que las recibían por períodos largos no era superior al promedio. Encontrándose además, que las reacciones adversas más pronunciadas luego del retiro abrupto incluyeron: zumbidos, parestesia, disturbios de la visión, cambios en la personalidad, aprehension, psicosis de retiro, y síndrome de abstinencia persistente.
- Kumar et al, a través de una revisión sistemática⁹ evaluó las intervenciones en el tratamiento del trastorno de pánico, considerando como beneficiosa el tratamiento con antidepresivos tricíclicos (clomipramina) ó con inhibidores de la recaptación de serotonina, mientras que se considera que existe un equilibrio riesgo/beneficio cuando se realiza el tratamiento con benzodiazepinas (alprazolam), y como de efectividad desconocida los



”Año de la Infraestructura para la integración”

tratamientos con bupirona o inhibidores de la monaminoxidasa para el trastorno de pánico. Gale et al, en otra revisión sistemática¹⁰ de trastorno de ansiedad generalizada clasificó como intervenciones probablemente beneficiosas al tratamiento con antidepresivos (Clomipramina), bupirona, hidroxizina o la terapia conductual cognitiva; mientras que se considera que existe equilibrio entre beneficios y riesgos en el uso de benzodiazepinas (alprazolam), kava-kava o trifluoperazina, y como de efectividad desconocida los tratamientos con beta bloqueadores, abercarnil o el uso de relajación aplicada.

- Alprazolam esta contraindicada en pacientes con alergia a benzodiazepinas, miastenia gravis, insuficiencia respiratoria severa, glaucoma en angulo estrecho, apnea del sueño, insuficiencia hepática severa, Intoxicación etílica aguda, coma o síncope. Puede administrarse con precaución cuando exista historial de drogodependencia, insuficiencia renal, porfiria y reacciones de fotosensibilidad^{4,5}.
- Alprazolam esta considerado como Categoría D por la FDA, los estudios sobre ratas han registrado anomalías de las vértebras torácicas y muerte fetal pues atraviesa la placenta y se excreta con la leche materna (proporción leche/plasma, 0,36). Se han descrito casos de síndrome de abstinencia (irritabilidad, llanto y alteraciones del sueño) en lactantes cuyas madres estaban en tratamiento con alprazolam^{4,5}.
- La seguridad y eficacia del alprazolam en niños no ha sido establecida. Su uso no está recomendado en menores de 18 años, a diferencia de clomipramina que puede utilizarse en niños mayores a 6 años. La sobredosis con alprazolam esta reportada como una de las más tóxicas y mayor prevalencia de mortalidad cuando se compara con las otras benzodiazepinas^{4,5}.
- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de alprazolam 0.5 mg tabletas se encuentran:
 - Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo:
 - La dosificación de alprazolam oscila entre 1mg/día - 6mg/día, excepcionalmente alcanza 10 mg/día, con un costo diario que oscila entre S/. 0.2 a 1.68 y del tratamiento promedio (16 semanas) entre S/. 22.4 y S/. 188.16



"Año de la Infraestructura para la integración"

- La dosificación de clomipramina oscila entre 25 – 100 mg/día, con un costo diario² que oscila entre S/. 0.275 a S/.1.1 y del tratamiento promedio (16 semanas) entre S/. 30.8 y S/. 123.2
- En el tratamiento del desorden de pánico (16 semanas de duración, a dosis estándar) clomipramina y alprazolam tienen similar costo.
- Coste eficacia: No se pudo establecer adecuadamente porque los ensayos clínicos no aportan datos de NNT.
- Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: No ha sido especificado en la solicitud del bimestre octubre-noviembre 2004, en el bimestre enero-febrero 2005 la DISA CALLAO ha informado 195 casos.
- Coste estimado anual: La Disa Callao ha solicitado la adquisición de:
 - Bimestre Setiembre-Octubre 2004: 7000 tabletas
 - Bimestre Enero-Febrero 2005: 2100 tabletas
 - Estimación anual: 12600 tabletas a un costo total aproximado de S/. 1260

III. **CONCLUSIONES**

1. De acuerdo a la revisión realizada y a la evidencia encontrada se puede afirmar que alprazolam esta considerado como tratamiento de primera línea en los síndromes de angustia con y sin agorafobia, en desórdenes de pánico y como segunda línea en trastornos depresivos asociados a ansiedad, generalmente asociado a otros medicamentos. Las benzodiazepinas de acción potente como alprazolam, siguen siendo las más utilizadas en el tratamiento de las condiciones clínicas anteriormente descritas.
2. Los protocolos de uso del fármaco^{9, 10, 11, 12,13} en tratamiento de los ataques de pánico, ansiedad y depresión asociada a ansiedad establecen una dosis promedio que oscila entre 0.5 y 6 mg, la administración es únicamente por vía oral.
3. En el país existen 29 registros sanitarios vigentes de alprazolam 0.5 mg tabletas, existiendo además las concentraciones de 0.25 mg, 1 mg y 2 mg. La alternativa Clomipramina, incluida en el PNME (2002) tiene eficacia similar y puede ser utilizado en niños, sin embargo esta relacionada con varios efectos adversos (síndrome serotonérgico, convulsiones, efectos cardiovasculares y neurológicos); actualmente no existen registros sanitarios para Clomipramina

² Essalud. Precios de Licitación 2004



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

tabletas de 10 mg, pero existen 8 registros sanitarios para la concentración de 25 mg.

4. Alprazolam ha demostrado eficacia en el tratamiento del desorden de pánico y en la depresión asociada a ansiedad, más no en el síndrome depresivo de cualquier otra etiología, con un costo promedio de tratamiento similar al utilizado con clomipramina^{9,10}
5. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección Ejecutiva de Acceso y Uso de Medicamentos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de alprazolam 0.5 mg tabletas se encuentra justificada para ser utilizada en el tratamiento de los estados de ansiedad, desorden de pánico y ansiedad asociada a depresión, sólo en las condiciones en que clomipramina se encuentre contraindicada.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Marzo 2005.
2. Essalud. Base de precios licitación II-2004
3. Ministerio de Salud del Perú. Base de Datos PERUDIS. Accesado en marzo del 2005.
4. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en marzo del 2005.
5. AHFS drug information. Disponible en <http://www.ashp.org/ahfs>. Accesado en marzo del 2005.
6. Boyer W. *Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis*. Int Clin Psychopharmacol 1995;10:45–49. Search date not reported; primary sources Medline, Embase, Psychlit, and sponsoring agencies of two trials contacted for supplementary statistical information.
7. Curtis GC, Massana J, Udina C, et al. Maintenance drug therapy of panic disorder. J Psychiatr Res 1993;27:127–142.
8. Posternak M, Mueller T. Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history of substance abuse or dependence. Am J Addict 2001;10:48–68.
9. Kumar S, Oakley-Browne M. *Panic disorder* (Search date September 2003). Clinical evidence 12th Ed. Accesado el 10 de Marzo de 2005 en www.clinicalevidence.com.
10. Gale C, Oakley-Browne M. *Generalised anxiety disorder* (Search date February 2004).. Clinical evidence 12th Ed. Accesado el 10 de marzo del 2005 en www.clinicalevidence.com
11. Sheehan D. *The management of panic disorder*. J. Clin Psychiatry 2002, 63 (supp 14): 17-21.
12. Holland LH, Musch BC. *Specific effects of benzodiazepines and tricyclic antidepressants in panic disorder: comparison clomipramine with alprazolam SR and adinazolam SR*. Hum psychopharmacol Clin Exp 1999; 14:119-124.
13. Agence Nationale d'accréditation et d' Evaluation en Santé, guidelines Department. Diagnosis and outpatient management of generalized anxiety disorder in adults. March 2001.

JVS/SVL/MHP/mhp

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990
e-mail: durem@digemid.minsa.gob.pe

