



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

**DIRECCIÓN DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
EQUIPO DE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS**

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento Solicitado	Bromazepam 3mg tableta
Institución:	DISA I CALLAO
Condición(es) clínica(s) asociada(s):	Ansiolítico
Alternativas del PNME 2005:	No se consigna en la solicitud
Motivo de la solicitud:	Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNME
Dosificación Diaria:	3mg; 1vez/día
Vía de administración:	Oral
Costo diario S/.	0.30
Otros datos de la Solicitud:	

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad Adquirida
Nov-Dic 2005	3,500	4,000	4,000
Ene-Feb 2006	1,900	2,000	2,000
TOTAL	5,400	6,000	6,000



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

INFORME TÉCNICO Nº 21– 2006

Bromazepam 3mg tabletas

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Alprazolam 0.5mg tabletas Diazepam 10mg tabletas
ATC/DCI:	N Sistema Nervioso N05 Psicofármacos N05B Ansiolíticos N05BA Benzodiazepinas derivados N05BA08 Bromazepam
DDD:	10mg vía oral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS:	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Junio 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Ansiedad

INTRODUCCION

- El trastorno de ansiedad generalizado se define como la excesiva preocupación y tensión sobre acontecimientos y problemas cotidianos, casi todos los días, por lo menos 6 meses, al punto donde la persona experimenta marcada dificultad en la ejecución de las tareas cotidianas; se puede caracterizar por los siguientes síntomas y signos: incremento de la tensión motora (fatiga, temblor, agitación, y tensión muscular); hiperactividad autonómica (aumento de la respiración, ritmo cardíaco rápido, boca seca, manos frías, y vértigos); incremento de la vigilia y alerta (se asustan con frecuencia y la concentración se encuentra deteriorada), pero sin llegar a ataque de pánico. Una revisión sistemática encontró que el 25% de adultos con trastorno de ansiedad hicieron remisión de su trastorno después de 2 años, el 38% remitió después de los 5 años (10).
- El tratamiento de este trastorno consiste en reducir los síntomas de la ansiedad, para minimizar el impedimento para realizar las labores cotidianas y mejorar la calidad de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

vida, con efectos mínimos adversos. La severidad de los síntomas y los efectos en la calidad de vida son medidos mediante escalas como: Hamilton Anxiety Scale, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, Clinical Global Impression Scale, Penn State Worry Questionnaire y la Generalised anxiety disorder (GAD) Severity Scale (10).

- Las benzodiazepinas están indicadas para el tratamiento de la ansiedad severa solo por un periodo corto (2 a 4 semanas) y para tratar el insomnio severo. El uso de benzodiazepinas para el tratamiento a corto plazo de la ansiedad leve es inapropiado(8).

FARMACOLOGIA

- Bromazepam es una benzodiazepina de acción corta o intermedia, es un hipnótico ansiolítico, con una vida media de 8-19 horas, el grado de unión a proteínas es alto (70%), el tiempo que alcanza la concentración máxima en plasma después de la administración oral es de 1-4 horas, se metaboliza en el hígado se elimina por vía renal (6,7).
- El mecanismo de acción del Bromazepam se cree que está relacionado con su capacidad de estimular la actividad del ácido gama aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central (6,7).
- Bromazepam es un medicamento no considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (revisada en marzo del 2005) (1). El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente no incluye dicho medicamento (2).
- A la fecha, no existe ninguna indicación aprobada para Bromazepam por la FDA (7).
- Bromazepam no se encuentra disponible en el Formulario Nacional Británico N° 51-2006(8).
- Las indicaciones aprobadas para nuestro país son (9):
 - Manejo de los trastornos de la ansiedad o alivio a corto plazo de los síntomas de la ansiedad. Las benzodiazepinas no están indicadas para el tratamiento de la ansiedad o tensión asociadas con el estrés de la vida diaria.
 - Insomnio (tratamiento).
- La dosis usual para el tratamiento de la ansiedad es de 6 a 18mg diario vía oral (6).



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas de 1.5mg, 3mg y 6mg de uso por vía oral y se encuentra disponible con 29 Registros Sanitarios vigentes a la fecha (3).

Número de Productos con Registros Sanitarios Vigentes

Medicamento	Registros Sanitarios vigentes		
a) Medicamento solicitado:			
Bromazepam	3mg	tableta oral	29 R.S.
b) Medicamentos alternativos del petitorio :			
Alprazolam	0.5mg	tableta oral	35 R. S.
Diazepam	10mg	tableta oral	18 R. S.

EFICACIA CLINICA COMPARATIVA

- Una revisión sistemática que incluyó 2044 pacientes con desorden de ansiedad generalizada en 17 ensayos clínicos, concluyó que las benzodiazepinas mejoraron significativamente los síntomas durante las 2-9 semanas comparadas con placebo. Un ensayo clínico de 310 personas donde se comparo diazepam, abecarnil y placebo, encontró que diazepam incremento significativamente la proporción de personas con mejora moderada de los puntajes de la escala Clinical Global Impresión (CGI) a las 6 semanas comparadas con placebo. En otro ensayo clínico de 121 personas donde se comparo alprazolam versus bromazepam, no se encontró diferencias significativas en los puntajes de la Hamilton Anxiety Scale o de la CGI durante las 5 semanas entre alprazolam y bromazepam (10).
- En un ensayo clínico doble ciego que comparó la eficacia y seguridad del alprazolam y bromazepam en 119 pacientes ambulatorios con diagnostico de ansiedad (que recibieron dosificación flexible con puntajes en la escala de Hamilton entre 18 y 35). Fueron seguidos por 4 semanas. El puntaje global en la escala de Hamilton mejoró en 57.8% y 55.3% para alprazolam y bromazepam respectivamente. El porcentaje del éxito terapéutico según el psiquiatra y el paciente fueron 82.7% y 79.3% respectivamente para alprazolam, comparado con el 74.1% y a 71.9% para el bromazepam. Se reportaron pocos efectos adversos en el grupo del alprazolam (97) comparado con el del bromazepam (120) y la seguridad global del alprazolam parecía superior. El estudio terminó con una dosis media de 1.7mg/día para el alprazolam y de 10.35mg para el bromazepam, pero no se encontró ninguna correlación entre la intensidad de la ansiedad y la dosificación diaria óptima usada; sin embargo, si se encontró una correlación entre la mejora del puntaje de la Escala de Hamilton y la



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

dosificación dada. Los resultados sugieren que la relación eficacia/seguridad es mejor para el alprazolam (11).

- Lugar en la terapia: el bromazepam es al menos tan efectivo como el diazepam para el tratamiento de la ansiedad. Bromazepam no ofrece ninguna ventaja más que el diazepam y tal vez podría considerarse como una alternativa en pacientes que no responde a diazepam.(7)

SEGURIDAD

- Los efectos adversos son: a nivel del sistema nervioso central: los mas comunes son sedación y somnolencia, además de mareos y ataxia. La somnolencia persistente a veces requiere discontinuar la terapia. También se ha reportado incapacidad para el aprendizaje (7).
- En una revisión no sistemática se reportó dependencia y sedación, el 15-30% de las pacientes recayeron después del retiro de las benzodiazepinas. También se encontró un alto riesgo de abuso y dependencia con las mismas. Además se reporto que las benzodiazepinas causan deterioro de la atención, concentración y la memoria a corto plazo. (10)
- Se ha reportado incremento de la agresión y hostilidad en pacientes que toman benzodiazepinas, los efectos van desde la excitación hasta conducta antisocial y agresividad. El ajuste de la dosis usualmente atenúa estos síntomas. También afecta la capacidad para manejar y operar maquinaria. Incrementan los efectos del alcohol. El retiro de las benzodiazepinas debe ser gradual porque la retirada brusca puede producir confusión, psicosis toxica, convulsiones, delirium tremens (8).
- La Australian Drug Evaluation Committee's (ADEC) le da la categoría C para riesgo durante el embarazo (son aquellas drogas que por sus efectos farmacológicos, han causado o se sospecha que han causado daño en fetos humanos o neonatos sin causar malformaciones. Este efecto es reversible). Se desconoce si atraviesa la barrera placentaria, o si se excreta por la leche materna. (7)
- Se reduce el efecto sedativo y ansiolítico del Bromazepam cuando se administra con alimentos que contengan cafeína. Las contraindicaciones de uso del Bromazepam son: hipersensibilidad al bromazepam y glaucoma de ángulo estrecho. El bromazepam debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. (7)

COSTOS DEL BROMAZEPAM

- Los medicamentos alternativas en el PNME2005 para el tratamiento de la Ansiedad son el alprazolam y diazepam. Para el Alprazolam la dosis vía oral es de 0,25 a



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

0,50mg cada 8 h, de acuerdo a la severidad de los síntomas; la dosis puede incrementarse en intervalos de 4 días hasta alcanzar un máximo de 4mg (12). La dosis de diazepam es de 2 a 10mg c/6 a 12 h; alternativamente en casos moderados se puede administrar 2 a 5mg IM/EV y en casos severos 5 a 10mg IM/EV de acuerdo a la gravedad de los síntomas, se puede repetir en 3 a 4 h (12).

- La DISA Callao reportó un precio de adquisición de 0.25 nuevos soles la tableta de Bromazepam de 3mg.

III. CONCLUSIONES

- El trastorno de ansiedad generalizado se define como la excesiva preocupación y tensión sobre acontecimientos y problemas cotidianos, en la mayoría de los días, por lo menos 6 meses, al punto donde la persona experimenta marcada dificultad en la ejecución de las tareas cotidianas; se puede caracterizar por los siguientes síntomas y signos: incremento de la tensión motora (fatiga, temblor, agitación, y tensión muscular); hiperactividad autonómica (aumento de la respiración, ritmo cardíaco rápido, boca seca, manos frías, y vértigos); y incremento de la vigilia y alerta (se asustan con frecuencia y concentración deteriorada), pero sin llegar a ataque de pánico.
- Bromazepam es una benzodiazepina, de acción corta o intermedia, es un hipnótico ansiolítico, con una vida media de 8-19 horas, el grado de unión a proteínas es alto (70%), el tiempo que alcanza la concentración máxima en plasma después de la administración oral es de 1-4 horas, se metaboliza en el hígado se elimina por vía renal.
- Bromazepam es un medicamento no considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (revisada en marzo del 2005). El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente no incluye dicho medicamento.
- A la fecha, no existe ninguna indicación aprobada para Bromazepam por la FDA, y no se encuentra incluido en el Formulario Nacional Británico N° 51-2006(BNF).
- En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas de 1.5mg, 3mg y 6mg de uso por vía oral y se encuentra disponible con 29 Registros Sanitarios vigentes a la fecha (3).
- Bromazepam no ha demostrado eficacia superior a los medicamentos alternativos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005 como son el Alprazolam y el Diazepam para el tratamiento de la Ansiedad.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- Por lo antes expuesto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Bromazepam 3mg tabletas por la DISA I CALLAO **no se encuentra justificada** para la indicación solicitada.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. World Health Organization 2003. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>
5. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R). <http://www.thomsonhc.com/> (accesado en Junio 2006). Benzodiazepines.
6. MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Bromazepam <http://www.thomsonhc.com/> (accesado en Junio 2006).
7. Drugdex Evaluations. Bromazepam. Micromedex. Accesado Junio 2006.
8. Benzodiazepines. British National Formulary. BNF No. 51 (Marzo 2006). (Acceso en Junio del 2006).
9. Inserto Bromazepam 3mg tabletas. Fabricado y Distribuido por corporación MEDCO S.A.C. Registro Sanitario NG1577.
10. Christopher Gale and Mark Oakley-Browne. Generalised anxiety disorder. Clinical Evidence 2005; 14: 1-4.
11. Ropert R, Bernes J, Dachary JM. Efficacy and tolerance of alprazolam and bromazepam in flexible doses. Double-blind study in 119 ambulatory anxious patients. Encephale. 1987 Mar-Apr;13(2):89-95. (Abstract).
12. Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales. Ministerio de Salud. DIGEMID. 2005.

Lima, 24 de Julio del 2006

SVL/RRS/rrs