

Alprazolam sublingual y trastorno de sueño¹

Norberto Gargiulo², Marcelo Eiras³, Sergio Guerstein⁴, Eduardo Wrobel⁵,
Norberto Caruso⁶

Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, Año XVII, Vol. 14, N° 3, marzo de 2008, págs. 42 a 47.

Sumario

Objetivo: Comparar la eficacia en tratamiento de corto plazo del alprazolam comprimidos sublinguales 0,5 mg (ALP-SL) versus alprazolam 0,5 mg comprimidos convencionales (ALP-CC) como favorecedores del sueño en trastornos del mismo asociados a estados de ansiedad.

Método: Ensayo prospectivo, abierto, comparativo, cruzado con asignación aleatoria. Se evaluaron 40 pacientes que efectuaron tratamiento con ambas formas farmacéuticas, 6 días con cada uno y un intervalo de 3 días entre ambos (orden aleatorio). Podía duplicarse la dosis a partir de la segunda noche si fuera necesario. Se evaluó eficacia con Impresión General del Paciente (PGI), Escala Visual Análoga (EVA) y Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) abreviado.

Resultados: completaron ambos tratamientos 40 pacientes. Edad 50 ± 11 . Sexo:

16H, 24M. PGI: 97,5% mejoró con ALP-SL y 95% con ALP-CC. El 94% de los pacientes refirió menor tiempo de latencia del sueño, siendo más significativo dicho acortamiento con ALP-SL ($p < 0,01$). Grado de preferencia: 75% ALP-SL, 25% ALP-CC.

Conclusiones: ambas formas farmacéuticas son eficaces en insomnio asociado a ansiedad, pero los comprimidos sublinguales disminuyen el tiempo de latencia en términos estadísticamente significativas, mucho más que el comprimido convencional.

Palabras Clave

Insomnio, alprazolam sublingual, hipnóforo.

Abstract

Aim: To assess the efficacy of 0.5 mg alprazolam sublingual tablets (SL/ALP) compared with 0.5 mg alprazolam conventional tablets (CT/ALP) as sleep-inducers in anxiety sleep disorders.

1 (Eficacia en el tratamiento de corto plazo del alprazolam sublingual (Alp. Sl) versus alprazolam en comprimidos convencionales (Alp. Cc) como hipnóforos en trastornos del sueño asociados a estados de ansiedad). La publicación de este trabajo está auspiciada por el Laboratorio Bagó

2 Médico Especialista en Psiquiatría. Centro de Psiquiatría Clínica FADE. Mar del Plata, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. gargiulo@lacapitalnet.com.ar.

3 Médico Especialista en Psiquiatría. Centro de Psiquiatría Clínica FADE. mareiras@cybertech.com.ar

4 Médico Especialista en Psiquiatría. Jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital Militar de Bahía Blanca «Dr.M. Vargas». Bahía Blanca, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. sigmundito@hotmail.com

5 Médico Especialista en Psiquiatría. Fundación PSI. Bahía Blanca

6 Asesor Médico. Laboratorios Bagó S.A. Buenos Aires, Argentina. ncaruso@bago.com.ar

Methods: Prospective, open, comparative, randomised, cross-over study. Forty patients received both treatments; each treatment was given during six days with a 3 days wash-out period between them. Double dose was allowed from the second night, if necessary. Efficacy was assessed by PGI (Patient's Global Impression), Visual Analog Scale (VAS) and a brief version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Results: Forty patients completed both treatments. Age: 50 ± 11 years. Sex: 16 M; 24 W: PGI: 97.5 % improved with SL/ALP and 95 % with CT/ALP. 94 % of overall patients reported a decreased sleep latency time; being more significant with SL/ALP ($p < 0.01$). Patients tablets preference: 75 % SL/ALP, 25 % CT/ALP.

Conclusions: Both pharmaceutical forms are efficient for insomnia associated with anxiety. However, sublingual tablets decreased sleep latency time more than the conventional ones, in a statistically significant way.

Key words

Insomnia, sublingual alprazolam, hipnogenico.

Introducción

Se conoce como *hipnóticos* a aquellos fármacos que inducen el sueño e *hipnóforos* a aquellos que lo favorecen. En un ensayo clínico llevado a cabo durante el año 2003, control con placebo y doble ciego, se comparó la eficacia y tolerabilidad a corto plazo del alprazolam versus placebo, administrados en comprimidos sublinguales de 0,5 mg, como favorecedor del sueño en insomnio primario o asociado a estados de ansiedad. El alprazolam administrado en comprimidos sublingua-

les demostró ser más eficaz que el placebo con diferencias estadísticamente significativas. El ensayo fue presentado en *World Psychiatric Association (WPA) International Congress. November 10-13, 2004. Florence, Italy.* y publicado posteriormente⁽¹⁾. Ante la sospecha clínica que el alprazolam en comprimidos especialmente diseñados para la vía sublingual, actuaría más rápidamente en la conciliación del sueño comparado con el alprazolam en comprimidos para vía oral, decidimos llevar a cabo un ensayo comparativo en insomnio asociado a estrés y ansiedad entre ambas formas farmacéuticas.

Objetivo

Comparar la eficacia en el tratamiento de corto plazo del alprazolam administrado en comprimidos sublinguales versus alprazolam en comprimidos convencionales, como favorecedores del sueño en trastornos del mismo asociados a estados de ansiedad.

Material y métodos

Diseño

Ensayo prospectivo, multicéntrico, abierto, comparativo, cruzado con asignación aleatoria en relación 1 a 1.

Población

Se estudiaron 40 pacientes mayores de 21 años, de ambos sexos, con trastornos del sueño asociados a estados de ansiedad, que hicieron ambos tratamientos, cumpliendo los criterios diagnósticos de DSM-IV. El Protocolo fue aprobado por los respectivos Comités de Docencia e Investigación, un Comité de Ética Independiente y ANMAT (Notificación N° 16.561-06-9). Se excluyeron los pa-

cientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas y aquellos con trastornos del sueño relacionados con la respiración. Quedaron también excluidos los pacientes con reconocida hipersensibilidad a las benzodiazepinas.

Cronograma y metodología del estudio

Por asignación aleatoria el paciente podía comenzar con alprazolam SL 0,5 mg # o con comprimidos convencionales de alprazolam 0,5 mg ##. Durante 6 días consecutivos 1 comprimido SL antes de acostarse, pudiendo duplicar la dosis a partir de la segunda noche. Al finalizar la primera fase del tratamiento y durante 3 noches, no se administró ninguna medicación para dormir comenzando posteriormente la segunda fase del tratamiento por otros 6 días.

Tranquinal Sublingual 0,5 mg. Lote f 4 y 0 Vto 5/2008

Xanax 0,5 mg comprimidos. Lote 6022 2. Vto 9/2008.

Evaluaciones de Eficacia

Para la evaluación de eficacia se empleó la siguiente metodología:

Impresión General del paciente (PGI). Escala Visual Análoga para Insomnio (EVA). Cuestionario abreviado de Calidad de Sueño de Pittsburgh (P.S.Q.I.) Versión validada en castellano ^(2,3). Se evaluó además el tiempo de latencia para el sueño y el grado de preferencia entre ambos tratamientos. Se consultó cuál de los 2 tratamientos actuó más rápido para conciliar el sueño.

Tratamiento estadístico

Para las evaluaciones de eficacia (EVA y Tiempo de Latencia) se utilizó el Test no paramétrico de Friedman con análisis "a posteriori" de Newman Keuls.

Para la evaluación del PGI post-alprazolam sublingual y post-alprazolam comprimidos convencionales se empleó el Test no paramétrico de Wilcoxon.

En cuanto al grado de preferencia se utilizó el test de comparación de proporciones.

Fueron considerados significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Participaron 40 pacientes que realizaron ambos esquemas terapéuticos (80 tratamientos).

Mujeres 24, hombres 16. Edad promedio 50 ± 11 ($X \pm DE$).

Debieron duplicar la dosis de alprazolam sublingual el 27,5% y el alprazolam comprimidos el 22,5% (p no significativa).

El 91% de los pacientes que participaron refirieron haber dormido mejor.

Evaluación de eficacia y tratamiento estadístico

En relación al PGI (Impresión General del Paciente) no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento ($p \leq 0,1$) de acuerdo a lo expuesto en la Tabla 1.

Tabla 1. Evolución del PGI (Impresión General del Paciente) para insomnio y análisis estadístico

	ALP. SL (%)	ALP. CC (%)
Mucho Mejor	19 (47,5%) *	14 (35%) Φ
Bastante Mejor	18 (45%) **	19 (47,5%) $\Phi\Phi$
Un poco mejor	2 (5%) ***	7 (12,5%) $\Phi\Phi\Phi$
Sin cambios	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Un poco peor	-	1 (2,5%)
Bastante peor	-	-
Mucho peor	-	-

Test no paramétrico de Wilcoxon: $p \leq 0,1$

En cuanto a la Escala Visual Análoga para insomnio, puso en evidencia que con ambas formas farmacéuticas de alprazolam los pacientes intervinientes consideraron que mejo-

ró sustancialmente su calidad de sueño, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos según queda expresado en la Tabla 2.

Tabla 2. Evolución de EVA (Escala Visual Análoga) y análisis estadístico

	EVA Basal	EVA ALP. SL	EVA ALP. CC
$\bar{X} \pm DE$	2,24 ± 1,30*	8,14 ± 1,67**	7,69 ± 2,14

0 = "No puedo dormir peor". 10 = "Dormí satisfactoriamente"

Test no paramétrico de Friedman

p ≤ 0,01

- * p ≤ 0,01 vs EVAALP. SL Test de Newman Keuls
- * p ≤ 0,01 vs EVAALP. CC Test de Newman Keuls
- ** p ≤ 0,25 vs EVAALP. CC Test de Newman Keuls

En cuanto a la calidad de sueño (cuestionario abreviado de PSQI) ambos grupos mejoraron en relación a la calidad de sueño ba-

sal, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, como queda expresado en la Tabla 3.

Tabla 3. Calidad de sueño (Cuestionario abreviado de PSQI) y análisis estadístico

	Calidad de sueño Basal	Calidad de sueño ALP. SL	Calidad de sueño ALP. CC
$\bar{X} \pm DE$	0,6 ± 0,5*	3,4 ± 0,6**	3,1 ± 0,9

0: muy mala calidad de sueño. 1: bastante mala. 2: sin cambios. 3: buena
4: muy buena.

Test no paramétrico de Friedman

p ≤ 0,01

- * p ≤ 0,01 vs ALP. SL Test de Newman Keuls
- * p ≤ 0,01 vs ALP. CC Test de Newman Keuls
- ** p ≤ 0,1 vs ALP. CC Test de Newman Keuls

En cuanto a las horas de sueño que dio valores basales cercanos a las 4 horas, pasó a 7 horas aproximadamente post-tratamientos.

En relación al tiempo de latencia para dormirse expresado en minutos, ambos tratamien-

tos mostraron claras diferencias en relación al tiempo basal. Asimismo con ALP. SL el tiempo de latencia fue menor (aunque la p ≤ 0,1 no sea significativa en función del tamaño muestral), comparado con ALP. CC de acuerdo a lo expresado en la Tabla 4.

Tabla 4. Tiempo de latencia para dormir y análisis estadístico

	Tiempo de latencia Basal (en min.)	Tiempo de latencia ALP. SL(en min.)	Tiempo de latencia ALP. CC (en min.)
$\bar{X} \pm DE$	75,4 ± 55,3 *	21,12 ± 14,5 **	32,12 ± 20,7

Test no paramétrico de Friedman

p ≤ 0,01

* p ≤ 0,01 vs ALP. SL

Test de Newman Keuls

* p ≤ 0,01 vs ALP. CC

Test de Newman Keuls

** p ≤ 0,1 vs ALP. CC

Test de Newman Keuls

Estos resultados coinciden con los obtenidos en la consulta efectuada sobre cuál tratamiento consideraban que actuaba más rápido en la conciliación del sueño. El 97% consideró que el ALP. SL fue más rápido (test de comparación de 2 proporciones $p \leq 0,01$).

Al momento de determinar el paciente la preferencia a uno de los tratamientos, el 75% prefirió el alprazolam sublingual y el 25% alprazolam en comprimidos convencionales (test de comparación de 2 proporciones $p \leq 0,01$).

Evaluación de Tolerabilidad

Fue excelente en ambos grupos de tratamiento, refiriendo solamente resaca matinal, dos pacientes con ALP. CC y tres pacientes con ALP. SL

Discusión

Se calcula que pasamos un tercio de nuestra vida durmiendo, es decir que una persona de 90 años, ha dormido estimativamente unos 30 años. Las necesidades de sueño, varían de una persona a otra y también en las distintas etapas de la vida⁽⁴⁾.

El insomnio es un problema que afecta diariamente a un porcentaje cada vez más amplio de la población, lo que lleva al insomnio a ser uno de los principales motivos de consulta con el médico de atención primaria. En dife-

rentes países los porcentajes de adultos con insomnio oscilan entre el 10 y el 25%. En 1997 la "National Sleep Foundation" en EEUU, llevó a cabo una investigación epidemiológica, concluyendo que el 25% de la población adulta norteamericana padece algún tipo de insomnio⁽⁵⁾.

La presencia de alteraciones del sueño en los trastornos de ansiedad es frecuente y puede ser la expresión misma del cuadro, en el horario nocturno. La administración de hipnóforos benzodiazepínicos en estos casos, podría acortar el tiempo de latencia, disminuir los despertares nocturnos y promover la ansiolisis matinal, beneficiosa en general para estos pacientes. La elevada utilización de ansiolíticos e hipnóticos, principalmente benzodiazepinas, para el tratamiento de la ansiedad y del insomnio es objeto continuo de revisiones y debates por parte, entre otros, de las autoridades reguladoras y de los proveedores de asistencia sanitaria en todo el mundo^(6,7,8).

Incluso algunos organismos internacionales han alertado en los últimos años acerca de un exceso de utilización de estos fármacos en los países del entorno europeo⁽⁹⁾. Las benzodiazepinas tienen un papel relevante en el tratamiento del insomnio asociado al estrés, de hecho, en muchos países son las drogas más utilizadas al respecto, pero su uso debe ser racional y no indiscriminado, pues no están

exentas de riesgos, debido a sus efectos adversos y su capacidad para producir tolerancia y dependencia.

Recientemente, la FDA difundió un comunicado, en el que informó que los productos autorizados como inductores del sueño (hipnóticos), tales como zolpidem, fluorazepam, estazolam, triazolam, zaleplón y quazepam entre otros, tienen riesgos potenciales como reacciones alérgicas importantes y sonambulismo.

Estos cuestionamientos tanto a los hipnóticos como a los hipnóforos, lejos de provocar alarma, deben conducir a un uso racional de los mismos.

También queda claro que las múltiples medidas higiénico-dietéticas sugeridas para dormir bien, a veces resultan insuficientes y al paciente se le debe indicar un fármaco que lo ayude, con la menor cantidad de reacciones adversas posibles.

Por lo señalado previamente, los resultados del ensayo clínico motivo de esta publicación, sugieren el tratamiento con alprazolam en comprimidos diseñados especialmente para la vía sublingual, en plazos cortos para esta variedad de insomnio.

En el insomnio asociado a ansiedad, uno de los principales motivos de preocupación en los pacientes que lo padecen, es el prolongado tiempo de latencia para conciliar el sueño. Queda claramente demostrado en nuestro estudio, al comparar el alprazolam sublingual versus el alprazolam en comprimidos convencionales, el acortamiento significativo del período de latencia observado con esta benzodiazepina para vía sublingual. La importancia de este hecho en los pacientes afectados, queda explícitamente demostrada en el alto grado de preferencia al uso de la misma.

Conclusiones

El alprazolam es un medicamento eficaz y bien tolerado, para el tratamiento de corto plazo, en trastornos del sueño asociados a cuadros de ansiedad. Asimismo, los comprimidos diseñados especialmente para la vía sublingual tienen la ventaja de acortar significativamente el tiempo de latencia para dormir, lo que significa una gran ayuda para estos pacientes, preocupados por el tiempo de conciliación del sueño.

Bibliografía

1. Gargiulo N, Eiras M, Guerstein S, Caruso N. Eficacia del alprazolam en comprimidos sublinguales en insomnio asociado al estrés. *ALCMEON, Revista Arg de Clínica Neuropsiquiátrica*, vol. 12, Nº 3, octubre de 2005, págs. 262 a 270.
2. Buysse DJ et al. Pittsburgh Sleep Quality Index. *Psychiatry Research* 1989;28: 193-213.
3. Royuela A, Macías JA. Validación al castellano del PSQI. *Anales de Psiquiatría* 1994; Supl 1:10.
4. Ohayon MM, Zulley J, Guilleminault C, Smirne S, Priest RG. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population? Consequences for elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 360-366
5. The "National Sleep Foundation" held a press conference June 3, 1997
6. Rayón P, Montero D, Santamaría B, Madurga M, De Abajo FJ. Benzodiazepines consumption in Spain. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 321-3.
7. Magrini N, Vaccheri A, Parma E, D'Alessandro R, Bottoni A, Occhionero M, Montanaro N. Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 19-25.
8. Carmona R, Bicho C. Serão as Benzodiazepinas a Panaceia para Todos os Males dos Portugueses? *Boletim de Farmacovigilância* 2001 *Infarmed*; 5: 2-3.
9. United Nations Information Service. International Narcotics Control Board (INCB) 1999 Annual Report. 23 february 1999.