

Miguel Márquez¹
Hector Arenoso²
Norberto Caruso²

Eficacia del alprazolam en comprimidos sublinguales para el tratamiento de los trastornos de pánico en la fase aguda

¹ADINEU (Asistencia, Docencia e Investigación en Neurociencias)
C.A.Buenos Aires, Argentina

²Laboratorios Bagó S.A.
C.A.Buenos Aires, Argentina

Introducción. El trastorno de pánico afecta del 2 al 5% de la población general. En Argentina habría un millón de afectados con una tasa de comorbilidad psiquiátrica del 91%.

Objetivo. Comparar parámetros de eficacia entre comprimidos convencionales (CC) y sublinguales (CS) de alprazolam en el tratamiento de la fase aguda de los trastornos de pánico con o sin agorafobia.

Metodología. Estudio comparativo, multicéntrico (6 centros), doble ciego, aleatorizado. Se trataron 190 pacientes con (n=117) y sin (n=73) agorafobia, con CC o CS durante 12 semanas y se evaluaron con: Impresión Clínica Global (CGI), Escala de Ansiedad de Hamilton, Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX), Impresión General del Paciente (PGI), Índice de Bienestar Psicológico y General (PGWBI), Escala de Severidad del Trastorno de Pánico (PDSS) y por la cantidad de ataques de pánico, su duración, intensidad y ansiedad anticipatoria.

Resultados. Ambos tratamientos lograron una mejoría clínica estadísticamente significativa en todas las mediciones. El ASEX no presentó cambios durante el estudio. La dosis promedio de alprazolam durante las 12 semanas fue de $1,36 \pm 0,70$ mg/día ($1,39 \pm 0,77$ CC y $1,33 \pm 0,64$ CS). Con CS los ataques de pánico fueron más breves ($p < 0,05$) así como menor la duración ($p=0,16$) e intensidad de la ansiedad anticipatoria ($p=0,14$). El tratamiento fue bien tolerado sin diferencias entre los dos grupos.

Conclusiones. el alprazolam demostró eficacia, seguridad y buena tolerabilidad en el tratamiento de la fase aguda de los trastornos de pánico. Los comprimidos sublinguales mostraron algunas ventajas comparativas.

Palabras clave:
Alprazolam. Trastornos de pánico. Comprimidos sublinguales. Ataque de pánico

Actas Esp Psiquiatr 2011;39(2):88-94

Correspondencia:
Dr. Miguel Márquez
Juramento 1805 5º piso B
Buenos Aires - CP: C1428DNC
Tel/Fax: 54 11 4783 4634
Correo electrónico: miguelmarquez@fibertel.com.ar

Efficacy of alprazolam sublingual tablets in the treatment of the acute phase of panic disorders

Background. Panic disorder affects 2-5% of the general population. In Argentina, one million people would be affected with a 91% rate of psychiatric comorbidity.

Aim. To compare efficacy parameters between sublingual (ALP-SL) and conventional (ALP-CT) tablets of alprazolam in the treatment of acute phase of panic disorder with and without agoraphobia. Subjects and

Methods. A comparative, multicenter (6 sites), double blind, randomized study was carried out. A total of 190 outpatients with (n=117) and without (n=73) agoraphobia were treated with ALP-SL or ALP-CT for 12 weeks. Outcome was assessed with the Clinical Global Impressions (CGI-S/CGI-I), Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A), Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX), Patient Global Impression (PGI), Psychological General Well-Being Index (PGWBI), Panic Disorder Severity Scale (PDSS) also by the number of panic attacks and extension and intensity of panic attacks and anticipatory anxiety.

Results. Both treatments resulted in statistically significant clinical improvement in all measures. ASEX presented no changes during the study. The average dose of alprazolam for 12 weeks was 1.36 ± 0.70 mg/day (1.39 ± 0.77 ALP-CT and 1.33 ± 0.64 ALP-SL). With ALP-SL, panic attacks were shorter ($p < 0.05$) with shorter extension ($p=0.16$) and intensity of anticipatory anxiety ($p=0.14$). The treatment was well tolerated, there being no differences between both groups.

Conclusions. Alprazolam has been demonstrated to have efficacy, safety and good tolerability in the treatment of the acute phase of panic disorder, the sublingual tablets showing some comparative advantages.

Key words:
Alprazolam. Panic Disorders. Sublingual tablets. Panic attack.

INTRODUCCIÓN

El "trastorno de pánico" fue introducido oficialmente en la nomenclatura psiquiátrica en 1.980 por la American Psychiatric Association con la publicación de la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III)¹, aunque su descripción ya era conocida en la bibliografía aún antes que Sigmund Freud diferenciara en 1895 un cuadro específico de ansiedad aguda paroxística en el marco de su concepto de neurosis de angustia.

En la cuarta edición del DSM (DSM IV)² se define el *Ataque de Pánico* como "un período discreto de miedo intenso o incomodidad", que se acompaña de al menos cuatro síntomas somáticos o cognitivos como palpitaciones, temblores, respiración entrecortada, sudores, sensación de ahogo o temor a morir, perder el control o enloquecer, entre otros.

A su vez, el *Trastorno de Angustia o Trastorno de Pánico*, se caracteriza por la presentación espontánea e inesperada de más de una crisis de pánico, desde múltiples ataques en un día, a un solo ataque en un año, con la condición de que uno de ellos sea seguido de un período de al menos un mes, en el que el sujeto está preocupado por las consecuencias del ataque, por la posibilidad de sufrir otro o lleve a cabo un cambio significativo en su conducta (DSM-IV), tal como comportamientos agorafóbicos. El DSM-IV-TR incluye los diagnósticos de trastorno de pánico con o sin agorafobia, así como de agorafobia sin antecedentes de trastornos de pánico³.

Esta enfermedad se encuentra en todas las culturas, razas y niveles socioeconómicos. Sus síntomas se presentan inicialmente alrededor de los 20 años (es decir en la adultez temprana, época que implica transición hacia la separación e independencia). Con menos frecuencia debuta en la pubertad/adolescencia o entre los 45 – 60 años y es raro por encima de los 65 años⁴⁻¹¹.

La alteración afecta del 2 al 5% de la población general y su incidencia se encuentra en aumento. Esto implica que 1 de cada 30 personas padece la enfermedad con lo que habría un millón de afectados en la Argentina donde, en la actualidad, constituye una enfermedad no siempre bien diagnosticada y por consiguiente mal tratada⁴⁻¹¹.

La tasa de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos alcanza al 91% de los pacientes con trastorno de pánico y al 84% de los pacientes con agorafobia^{12, 13}. Las patologías comórbidas más frecuentes son el trastorno depresivo mayor, otros trastornos de ansiedad, trastornos de la personalidad y trastornos inducidos por sustancias. Por lo general la mitad de los pacientes con trastornos de pánico padecen agorafobia.

Los tratamientos más efectivos son el farmacológico y la psicoterapia cognitiva conductual^{14, 15}. Las benzodiazepinas y los inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina (ISRSs) son los fármacos más empleados para el tratamiento de los trastornos de pánico y en menor escala también se utilizan los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). El alprazolam tiene la ventaja de producir una respuesta más rápida contra las crisis de angustia y se puede consumir durante largos períodos sin desarrollar tolerancia a los efectos antipánico¹⁶. Para algunos investigadores la preocupación en el uso prolongado de benzodiazepinas es la potencial dependencia a las mismas.

Los objetivos de la farmacoterapia son los siguientes:

- Bloquear las crisis de pánico
- Disminuir la ansiedad anticipatoria y la evitación fóbica
- Lograr la remisión y tratar los síntomas residuales
- Facilitar las terapias asociadas (terapia cognitivo-conductual)
- Recuperar la autoestima

En pacientes que experimentan ataques de pánico o de ansiedad aguda, es deseable disponer de una droga de rápido comienzo de acción.

En un estudio cruzado, de tres secuencias y dosis única se investigó la farmacocinética de alprazolam luego de la administración de una dosis única de 0,5 mg, en comprimidos diseñados para administración sublingual, comparado con la administración oral y sublingual de 0,5 mg de alprazolam de un producto de referencia, manufacturado para administración oral estándar. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de la misma por el método de cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Los resultados de Área bajo la curva, T_{max} y C_{max}, permitieron establecer, que concentraciones plasmáticas detectables del producto test administrado por vía sublingual se consiguen más rápidamente que con la administración oral o sublingual de la preparación de alprazolam estándar de referencia; hecho que podría tener ventajas terapéuticas¹⁷.

En un ensayo clínico para valorar el efecto del alprazolam por vía sublingual para trastornos agudos de ansiedad, que incluyó 78 pacientes con trastornos de pánico, se observó una significativa mejoría en las escalas empleadas para medir la ansiedad, con una dosis diaria promedio de 1,5 mg/día de alprazolam¹⁸.

Teniendo en cuenta que las guías terapéuticas de la American Psychiatric Association refieren dosis de 3 a 6 mg/día para el tratamiento de trastornos de pánico, estaríamos en presencia de una forma farmacéutica que permitiría em-

plear dosis menores de alprazolam y de esa forma disminuir la posibilidad de generar eventos adversos o algún tipo de dependencia¹⁹.

Por lo tanto, la propuesta del presente ensayo fue comparar dos grupos afectados por trastornos de pánico con y sin agorafobia, que fueron medicados por asignación aleatoria con alprazolam en comprimidos convencionales o alprazolam en comprimidos sublinguales.

OBJETIVO

Comparar diferentes parámetros de eficacia entre alprazolam en comprimidos convencionales (CC) de 0,5 mg y alprazolam en comprimidos sublinguales (CS) de 0,5 mg, para el tratamiento en la fase aguda (90 días) de los trastornos de pánico, con y sin agorafobia.

METODOLOGÍA

Estudio multicéntrico, comparativo, con asignación aleatoria en relación 1 a 1.

Participaron 15 investigadores principales, pertenecientes a 11 Centros Asistenciales Psiquiátricos reconocidos como de alto nivel académico y distribuidos por todo el país.

No pudo hacerse doble ciego por tratarse de 2 formas farmacéuticas diferentes (una oral y la otra sublingual) y la técnica de *Double-dummy* o doble simulación, no fue aplicada por dificultades técnicas, como lograr por ejemplo una saborización similar en los comprimidos sublinguales de droga activa y placebo.

Se incluyeron pacientes de 18 a 70 años de ambos sexos, con criterios DSM-IV para trastornos de pánico con y sin agorafobia, con un puntaje de 20 o más en la Escala de Ansiedad de Hamilton y sin tratamiento farmacológico en los 30 días previos a su incorporación. Se llevaron a cabo los siguientes métodos de evaluación: escala de severidad del trastorno de pánico (ESTP), duración e intensidad de las crisis, porcentaje de tiempo diario con ansiedad anticipatoria e intensidad de la misma por escala visual análoga, impresión general del paciente (PGI), impresión clínica global (CGI), Escala de Ansiedad de Hamilton, Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), test de calidad de vida (PGWB) y planilla de seguimiento diario de las crisis (análisis cuantitativo y cualitativo).

Para alcanzar el objetivo primario de este estudio, la diferencia de eficacia entre el alprazolam en comprimidos convencionales (CC) y el alprazolam en comprimidos sublinguales (CS) se utiliza como parámetro principal la

diferencia en el cambio entre la línea de base y la última visita del score total de la escala de Hamilton para Ansiedad (HAM-A). No se realizaron controles de esta escala en cada una de las visitas, pues en un ensayo previo publicado¹⁸, ya se había demostrado la eficacia de alprazolam en comprimidos sublinguales en los trastornos de ansiedad, evaluando la Escala de Ansiedad de Hamilton en forma seriada.

La idea de incorporar el Arizona Sexual Experience Scale, fue porque si bien han sido descritos algunos eventos adversos sexuales del alprazolam²⁰⁻²², nos pareció interesante demostrar que las disfunciones sexuales provocadas por la droga en estudio, son de una cuantía insignificante, si se las compara con las provocadas por los ISRS que habitualmente se utilizan en los trastornos de pánico y que son motivo de afectación de la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes²³.

Se realizó un seguimiento a 90 días con visitas en los días 0, 7, 30, 60, 70 y 90.

Cada sujeto fue instruido acerca de las características del estudio y de los posibles eventos adversos y debió firmar un consentimiento informado antes de que se le realice cualquier procedimiento del ensayo clínico. El protocolo fue aprobado por los respectivos comités de docencia e investigación de los centros participantes, por un comité de ética independiente y por la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica). Expediente N° 47-9421-05-0 del 15/06/2005.

Tabla 1		Comorbilidad psiquiátrica en Trastornos de Pánico	
Comorbilidad psiquiátrica	Frecuencia	Porcentaje (%)	
Depresión	21	10,66	
Trastorno de ansiedad generalizada	17	8,60	
Trastornos de personalidad	15	7,62	
Trastornos obsesivos	8	4,06	
Trastornos por estrés	2	1,02	
Trastornos por estrés post traumático	2	1,02	
Trastornos fóbicos	2	1,02	
Trastornos psicósomáticos	2	1,02	
Fobia social	1	0,51	
Trastornos alimentarios	1	0,51	
Sin comorbilidad	126	63,96	
TOTAL	197	100,00	

Tabla 2	Escala de evaluación de la ansiedad de Hamilton (X ± SD)	
	Alprazolam CC	Alprazolam CS
Basal	30,94 ± 6,16	30,92 ± 5,93
Día 60	12,47 ± 7,63	13,01 ± 7,01
Test Anova para datos apareados p< 0,01. Newman Keuls entre CC y CS: p no significativa		

Tabla 3	PGI (Impresión General del paciente) DIA 90	
	Alprazolam CC	Alprazolam CS
Mucho mejor	50 (55,56%)	41 (45,56%)
Bastante mejor	29 (32,22%)	44 (48,89%)
Un poco mejor	11 (12,22%)	3 (3,33%)
Sin cambios		1 (1,11%)
Un poco peor		
Bastante peor		1 (1,11%)
Mucho peor		
Test Anova para datos apareados p< 0,01. Newman Keuls entre CC y CS: p no significativa		

Tabla 4	CGI (Impresión Clínica Global) basal y fin del tratamiento		
	DÍA 0	DÍA 90	
		Alprazolam CC	Alprazolam CS
Nada afectado		34 (37,78%)	25 (27,78%)
Muy poco afectado		43 (47,78%)	52 (57,78%)
Un poco afectado	3 (3,19%)	8 (8,89%)	9 (10%)
Bastante afectado	19 (20,21%)	5 (5,56%)	4 (4,44%)
Muy afectado	39 (41,49%)		
Notablemente afectado	27 (28,72%)		
Extremadamente afectado	6 (6,38%)		
Test Anova para datos apareados p< 0,01. Newman Keuls entre CC y CS: p no significativa			

RESULTADOS

El ensayo clínico comenzó en junio de 2005 y finalizó en agosto de 2007. Fueron evaluables 190 pacientes para eficacia y tolerabilidad (94 con alprazolam CS y 96 con alprazolam CC).

Tabla 5	ESTP (Escala de Severidad del Trastorno de Pánico) (X ± SD)	
	Alprazolam CC	Alprazolam CS
Basal	16,80 ± 3,67	16,99 ± 3,87
Día 90	4,41 ± 4,81	3,81 ± 3,00
A mayor puntaje mayor severidad. Test Anova para datos apareados p< 0,01. Newman Keuls entre CC y CS: p no significativa		

Tabla 6	PGWB (Psychological General Well-being Index) X ± SD	
	Alprazolam CC	Alprazolam CS
Basal	45,41 ± 13,41	45,53 ± 13,20
Día 60	74,3 ± 17,52	73,85 ± 14,33
Score entre 0 y 110 puntos, correspondiendo el mayor puntaje al "mayor bienestar". Test Anova para datos apareados p< 0,01. Newman Keuls entre CC y CS: p no significativa.		

Tabla 7	ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) X ± SD	
	Alprazolam CC	Alprazolam CS
Basal	19,28 ± 5,07	17,98 ± 4,88
Día 60	17,23 ± 5,59	16,00 ± 4,75
Test t de Student para datos apareados: p no significativa		

Participaron 131 mujeres y 59 hombres. Edad: mediana 37 años.

En la Tabla 1 se observan las comorbilidades psiquiátricas en el grupo estudiado con trastornos de pánico y los porcentajes correspondientes. El 64% de los pacientes no presentaron comorbilidad psiquiátrica y el 61,6% presentó agorafobia.

En la Tabla 2 se observa la Escala de Ansiedad de Hamilton pre y post tratamiento.

El alprazolam en ambas formas farmacéuticas fue eficaz en términos estadísticamente significativos en el 90% de los casos, de acuerdo a los resultados de las diferentes evaluaciones de eficacia: ESTP, CGI y PGI según se expresa en las Tablas 3, 4 y 5.

El test de calidad de vida empleado (PGWB) puso en evidencia una notable mejoría según se expresa en la Tabla

Tabla 8	Duración de los ataques de pánico (minutos)	
	Alprazolam CC	Alprazolam CS
Basal	18,99 ± 9,23	21,14 ± 12,72
Día 30	13,01 ± 9,53	14,13 ± 10,12
Día 60	13,32 ± 15,07	9,87 ± 6,62
Día 90	15,07 ± 13,29	8,84 ± 6,44
Test Anova para datos apareados p < 0,01. Newman Keuls entre CC y CS: p < 0,03		

Tabla 10	Porcentaje del tiempo diario con ansiedad anticipatoria	
	Alprazolam CC	Alprazolam CS
Basal	62,54 ± 16,24	60,36 ± 20,11
Día 30	35,77 ± 18,71	35,16 ± 18,24
Día 60	25,09 ± 20,24	25,63 ± 16,03
Día 90	18,09 ± 17,35	14,82 ± 11,18
Test Anova para datos apareados p < 0,01. Newman Keuls entre CC y CS: p < 0,16		

Tabla 9	Intensidad de los ataques de pánico – Escala Visual Análoga	
	Alprazolam CC	Alprazolam CS
Basal	7,31 ± 1,14	7,15 ± 1,33
Día 30	5,67 ± 6,91	4,90 ± 1,65
Día 60	3,82 ± 2,19	3,44 ± 1,66
Día 90	3,22 ± 2,02	2,63 ± 1,67
Test Anova para datos apareados p < 0,01. Newman Keuls entre CC y CS: p < 0,24		

Tabla 11	Intensidad de la ansiedad anticipatoria	
	Alprazolam CC	Alprazolam CS
Basal	6,87 ± 1,37	6,81 ± 1,72
Día 30	4,35 ± 2,19	4,24 ± 1,81
Día 60	3,11 ± 2,27	3,09 ± 1,83
Día 90	2,24 ± 2,03	1,83 ± 1,44
Test Anova para datos apareados p < 0,01. Newman Keuls entre CC y CS: p < 0,14		

6, cumpliendo con uno de los propósitos principales en el tratamiento de esta patología.

Según lo expresado en la Tabla 7, el alprazolam en ambas formas farmacéuticas, no modificó las pautas de comportamiento sexual evaluadas en el test ASEX.

Si bien la duración de los ataques de pánico experimentó una sensible reducción con ambas formas farmacéuticas, se observó una clara tendencia a disminuir más con el empleo de alprazolam en comprimidos sublinguales, según se expresa en la Tabla 8.

La intensidad de las crisis, expresada en la Tabla 9, fue menor con alprazolam CS con un valor de p sin significación estadística.

El porcentaje del tiempo diario con ansiedad anticipatoria y la intensidad de la misma, mostraron una clara tendencia a mejorar más con CS, según se expresa en las Tablas 10 y 11.

La dosis final de alprazolam fue menor a 1,5 mg/día para el total de la muestra (1,36 ± 0,7), 1,39 ± 0,77 para CC y 1,33 ± 0,64 para CS. La somnolencia y sedación fueron los principales eventos adversos (25%) sin diferencias entre ambas formas farmacéuticas.

DISCUSIÓN

Estudios controlados han demostrado la eficacia de los antidepresivos tricíclicos, de los IMAO, de los IRSs, de los IRSNs y de las benzodiazepinas de alta potencia en el tratamiento del trastorno de pánico. La farmacoterapia tiene un primer período agudo o de ataque, donde es habitual utilizar benzodiazepinas de alta potencia, solas o combinadas con un antidepresivo. Si el paciente no tiene un elevado nivel de ansiedad, ni presenta ataques de pánico frecuentes y prevalece la agorafobia, se puede comenzar con ISRS a menos que tenga contraindicaciones. Pasado este primer período que puede durar meses, comienza un segundo período de mantenimiento destinado a estabilizar la mejoría. Debido a que el curso de la enfermedad es crónico y fluctuante, es difícil determinar cuándo se termina el tratamiento.

En el caso del presente ensayo clínico llevado a cabo con alprazolam en diferentes formas farmacéuticas durante 90 días, se incorporaron pacientes seriamente afectados por el trastorno de pánico ya que los niveles de ansiedad eran altos (> 20 en Escala de Ansiedad de Hamilton) y más del 60% refirió alguna forma de agorafobia. La depresión se presentó como comorbilidad en el 11% de los mismos y el 64% de los enfermos incorporados no presentaban comorbilidad psiquiátrica.

En esta muestra poblacional pudo observarse que el alprazolam fue eficaz en términos estadísticamente significativos en el 90% de los casos, de acuerdo a los resultados de las diferentes evaluaciones de eficacia: ESTP, CGI y PGI. Y que la dosis final utilizada de alprazolam fue inferior a 1,5 mg por día para el total de la muestra ($1,36 \pm 0,7$). Este no es un hecho menor, pues el alprazolam podría ser una herramienta terapéutica útil no solo en aquellos pacientes medicados con IRSS que manifiestan intolerancias o disfunciones sexuales secundarias a los mismos sino como alternativa de elección para el primer episodio del trastorno ya que, contenidos los síntomas durante la etapa aguda con esta benzodiazepina y adicionadas técnicas psicoterapéuticas de probada eficacia, el cuadro podría remitir sin necesidad de prolongados tratamientos con antidepresivos evitándose, al mismo tiempo, altos costos y eventos adversos.

En primer lugar se podría destacar que no hubo diferencias significativas entre ambas formas farmacéuticas de alprazolam, a pesar de que la forma sublingual pareció tener algunas ventajas comparativas sobre todo en la duración e intensidad tanto de las crisis de pánico como de la ansiedad anticipatoria. Si bien no se alcanzó significación estadística en estos puntos evaluados, el aumento del tamaño muestral podría haber dado una $p < 0,05$, ya que se llegó a un poder inferior al 80%.

El hecho observado durante este estudio que los pacientes no ven afectada su esfera sexual por la medicación, permite advertir una ventaja comparativa adicional frente a los ISRS además de su menor costo.

La dosis promedio de alprazolam a los 7 días de comenzado el tratamiento fue 3,4 mg/día. Por otro lado, la dosis menor a 1,5 mg de alprazolam por día, a 3 meses de comenzado el tratamiento, permite suponer que, con la incorporación de otras medidas terapéuticas como la psicoterapia y psicoeducación, se podría lograr una reducción gradual de la dosis, con escasos riesgos de habituación y/o síntomas de abstinencia en el momento de la discontinuación de las benzodiazepinas.

CONCLUSIONES

El alprazolam en ambas formas farmacéuticas fue eficaz en más del 90% de los pacientes durante la fase aguda del trastorno de pánico.

La dosis final fue menor a 1,5 mg/ día en ambos grupos.

Las escalas de Hamilton para Ansiedad y de Severidad de Trastorno de Pánico mostraron mejoría respecto al basal con $p < 0,01$ antes y después de ambos tratamientos.

El score del ASEX no experimentó diferencias estadísticamente significativas antes y después de ambos trata-

mientos, lo que permite inferir que el alprazolam no afecta la esfera sexual.

La escala de calidad de vida (PGWB), demostró mejoría respecto de sus valores basales con $p < 0,01$ antes y después de ambos tratamientos.

La somnolencia y la sedación fueron los principales eventos adversos (25%), sin diferencias entre ambas formas farmacéuticas.

No hubo diferencias significativas entre alprazolam CC y CS, a pesar de que la forma sublingual pareció tener algunas ventajas comparativas sobre todo en la duración e intensidad tanto de las crisis de pánico como de la ansiedad anticipatoria.

El estudio tiene limitaciones vinculadas especialmente a que no ha sido diseñado como doble ciego por razones técnicas y al hecho de que el tamaño de la muestra no permitió dilucidar si las ventajas comparativas de la forma sublingual puedan alcanzar significación estadística

COLABORADORES

- **Francisco Doria Medina**
Hospital Francés, Bs. As
- **María Calvo**
Instituto de Psicopatología, Jujuy
- **Adrián Corrales**
Hospital Psiquiátrico N. Sequeiros, Jujuy
- **Marcelo Eiras**
FADE, Mar del Plata
- **Norberto Gargiulo**
FADE, Mar del Plata
- **Susana del Carmen Escobar**
Fundación de Ayuda al Enfermo Psiquiátrico, Corrientes
- **Luis Semper**
Fundación de Ayuda al Enfermo Psiquiátrico, Corrientes
- **Irupé Marsili**
Fundación de Ayuda al Enfermo Psiquiátrico, Corrientes
- **José Luis González Palacios**
Centro de Diagnóstico de Función Cerebral, Chaco
- **Sergio Guerstein**
Hospital Militar de Bahía Blanca
- **Eduardo Wrobel**
Fundación PSI, Bahía Blanca
- **Eduardo G. Padilla**
Nueva Convivencia, Tucumán
- **Gustavo A. Vacaflores**
Clínica Monte Carmelo, Salta
- **Norberto Roisman**
Centro André Vesalio, Santa Fe

CONFLICTO DE INTERÉS

Este trabajo fue patrocinado por Laboratorios Bagó.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
3. APA Summary of Practice-Relevant Changes to the DSM-IV-TR.
4. Cía AH. La Ansiedad y sus Trastornos, Manual Diagnóstico y Terapéutico. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2002. p.83-157.
5. Olatunji BO, Wolitzky Taylor, KB. Anxiety Sensitivity and the Anxiety Disorders; A Meta-Analytic Review and Synthesis. *Psychological Bulletin* 2009;135(6):974-99.
6. Pichot P, Valdes M. DSM III Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales American Psychiatric Association. Barcelona: Editorial Masson, 1984; p.242-6.
7. Liebowitz MR, Barlow DH, Davidson J. DSM IV Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, American Psychiatric Association. Barcelona: Editorial Masson, 1995; p.401-56.
8. Pichot P, Valdes M. DSM IV-TR Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, American Psychiatric Association. Barcelona: Editorial Masson, 2000; 410-40.
9. Marchant N, Monchablon Espinoza A. Tratado de Psiquiatría de la Asociación Argentina de Psiquiatras. Buenos Aires: Editorial Grupo Guía, 2005; p. 235-49.
10. Kaplan H, Sadock B. Tratado de Psiquiatría. 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1997; vol 2: p. 945-70.
11. Wang, JL, Smailes, E, Sareen, J, Fick, GH, Schmitz, N, Patten SB: The Prevalence of Mental Disorders in the Working Population Over the Period of Global Economic Crisis. *Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie* 2010;55(9):598-605.
12. Cassano GB, Perugi G, Masetti L. Co-morbidity in panic disorder. *Psychiatry Ann* 1990;20:517-21.
13. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Emmanuel N, et al. Psychiatric comorbidity in patients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1216-8.
14. Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;5(1):5335.
15. Meulenbeek, P, Willemsse, G, Smit, F, vanBalkom, A, Spinhoven, P, Cuijpers, P. Early intervention in panic: pragmatic randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry* 2010;196(4) 326-31.
16. Burrows G, Judd FK, Norman TR. Long-Term Treatment of Panic Disorder. *Journal of Psychiatric Research* 1993;27(S1):111-25.
17. Arenoso H, Cohen Sabban H, Caruso N, et al. Sublingual administration of alprazolam: a pharmacokinetic approach. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2002;16:215-8.
18. Marquez M, Doria Medina F, Caruso N, Portela A, Gargiulo N, Eiras M, et al. Eficacia y tolerabilidad del alprazolam sublingual en el control y tratamiento a corto plazo de los síntomas de ansiedad. *ALCMEON. Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica* 2003;11(1):76-85.
19. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 1998;155(5Supl):1-34.
20. Sangal R. Inhibited female orgasm as a side effect of alprazolam (letter). *Am J Psychiatry* 1985;142:1223-4.
21. Munjack DJ, Crocker B: Alprazolam-induced ejaculatory inhibition. *J Clin Psychomarmacol* 1986;6:57-8.
22. Lydiard RB, Howell EF, Laraia MT, et al. Sexual side effects of alprazolam (letter). *Am J Psychiatry* 1987;144:254-5.
23. Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RY, Pollack MH. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1989-92.