

11202
201.17

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA

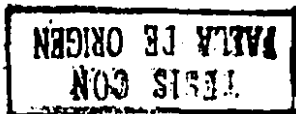
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
H.R. "20 DE NOVIEMBRE"

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL ALPRAZOLAM Y EL
DIACEPAM COMO MEDICACION PREOPERATORIA POR
VIA ORAL PARA EL ADULTO.

T E S I S

QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO
DRA. ELSA DIAZ PALMEROS
PARA OBTENER EL GRADO DE ANESTESIOLOGO

MEXICO, D.F. FEBRERO 1988.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1.	INTRODUCCION	pag. 1
2.	OBJETIVOS	pag. 3
3.	BENZODIACEPINAS	pag. 4
4.	ALPRAZOLAM	pag. 9
5.	CASOS CLINICOS	pag.19
5.1	MATERIAL Y METODOS	pag.19
5.2	RESULTADOS	pag.27
5.3	RESUMEN	pag.46
6.	CONCLUSIONES	pag.49
7.	BIBLIOGRAFIA	pag.50

1. INTRODUCCION :

Uno de los principales objetivos de la medicina ha sido realizar constantes estudios con el fin de encontrar nuevos medicamentos que ofrezcan mayor seguridad, con mínimos efectos secundarios.

Como ideal, el anestesiólogo busca un compuesto que alivie la ansiedad y produzca sueño superficial a dosis apropiadas. No debe ocasionar depresión cardiopulmonar y poseer los mínimos efectos colaterales.

Desde la introducción del clordiazepóxido, en la práctica clínica en el año de 1960, múltiples análogos benzodiazepínicos han sido estudiados, de los cuales se utilizan con fines ansiolíticos, hipnóticos, sedantes, anticonvulsivos y relajantes musculares. Durante este tiempo, el compuesto químico 1,4 benzodiazepina ha sido sujeto de investigaciones intensas en la búsqueda de una actividad ansiolítica. Uno de los compuestos resultantes es el derivado 8 - cloro - 1 metil llamado alprazolam (Xanax Upsjohn), que es la primera triazolobenzodiazepina aprobada por la Administración Americana de Alimentos y Drogas para el tratamiento de la ansiedad asociada con depresión.

En general tanto los anesiesiólogos como cirujanos pretenden proteger al enfermo de las consecuencias inmediatas del trauma quirúrgico. Sin premedicación, las reacciones ante la cirugía, son; ansiedad, miedo, intranquilidad, dolor, resistencia muscular y actividad del sistema nervioso simpático.

Por lo cual proporcionar una medicación preanestésica es una medida lógica, y presenta pocos problemas en los enfermos hospitalizados.

En este estudio se revisa la eficacia del alprazolam en la medicación preanestésica comparando sus propiedades farmacológicas con las del diazepam una benzodiazepina ampliamente conocida y manejada en nuestro medio.

2. OBJETIVOS :

2.1. Demostrar que la administración del alprazolam por vía oral, es eficaz en la premedicación anestésica.

2.2. Comparar el grado de sedación, así como los efectos ansiolíticos y antidepresivos de ambos medicamentos (alprazolam - diacepam).

2.3. Mostrar si las dosis de 1 a 2 mg de alprazolam son apropiadas para producir una adecuada psicosedación (estado en el que el sujeto está calmado y libre de ansiedad, pero con permanencia de la conciencia y aptitud para responder una orden).

2.4. Comparar los efectos colaterales del alprazolam con los del diacepam administrados por vía oral.

2.5. Corroborar si existen problemas de depresión cardiorrespiratoria que comprometan la hemodinamia del paciente.

2.6. Verificar si existen mayores ventajas o desventajas del alprazolam comparado con el diacepam.

3. BENZODIACEPINAS :

3.1. HISTORIA :

El empleo de fármacos tranquilizantes-sedantes en anestesia se activo a consecuencia de las técnicas de hibernación artificial. Las fenotiacinas, la clorpromacina y la prometacina eran las principales responsables del efecto soporífero del coctel lítico, utilizándolos para lograr sedación o sueño superficial durante las intervenciones llevadas a cabo con anestesia local. En 1933 fueron sintetizados por primera vez compuestos derivados de las benzodiazepinas. En pruebas con animales el clordiazepóxido mostró interesante efecto relajante muscular, antiestricnínico y bloqueo de los reflejos medulares. Randall y colaboradores en 1960 aportaron los primeros estudios farmacológicos y clínicos del diazepam. Towler en 1962 lo aplicó para medicación preanestésica. Campan y Espagno en 1964 señalaron su valor a pequeñas dosis como sedante en odontología. Bepko, Lowe y Waxman en 1965 lo describieron en obstetricia para el alivio emocional en el trabajo del parto y tratamiento de la eclampsia. (1)

3.2. RECEPTORES BENZODIACEPINICOS Y MECANISMO DE ACCION .

El conocimiento del mecanismo de acción de las benzodiazepinas ha aumentado enormemente en los últimos años. Hay clara evidencia de que existe un receptor específico para esta clase de drogas en el sistema nervioso central y que las benzodiazepinas ejercen sus efectos por interacción con este receptor.

El receptor de la benzodiazepina fue descubierto en 1977. Las benzodiazepinas potencializan la acción del mayor neurotransmisor del cerebro, el ácido gama aminobutírico (AGAB). Se estima que AGAB está mezclado en aproximadamente 30% de las sinápsis del cerebro, y estudios experimentales han demostrado que cuando se aplica AGAB a las neuronas, casi siempre inhibe la excitación neuronal. El receptor para AGAB y el receptor benzodiazepínico están fuertemente ligados en la membrana celular postsináptica, probablemente los dos receptores residen en la misma proteína. Si el receptor benzodiazepínico es incubado con AGAB o con el análogo de AGAB, muscimol, se puede demostrar por medio de la gráfica de Scatchard que ambos AGAB y su análogo aumentan la afinidad del receptor benzodiazepínico como se muestra en la fig. 1. A la inversa, el bicuculline, un antagonista de AGAB, inhibe la unión, como demuestra una baja en la inclinación en la figura. (Fig. 1)

Estos efectos dependen de la presencia del ion cloruro, los cuales no ocurren *in vitro* si el cloruro está ausente de la preparación del nervio. La función del transmisor endógeno, AGAB, es aumentar la permeabilidad clorídica de afuera hacia adentro de la membrana nerviosa. Esto resulta en hiperpolarización que disminuye la excitabilidad de la membrana. Por lo tanto, parece probable, que las benzodiazepinas, por la unión a su receptor en la presencia de AGAB, ocasionan un cambio configuracional en la membrana que es mayor que el provocado por AGAB solo y que aumentan aún más la permeabilidad clorídica.

Evidencia reciente apoya esta sugerencia: parece que el receptor benzodiazepínico reside en una proteína oligomérica quien a su vez forma el "canal" clorídico. Cada subunidad posee un receptor para benzodiazepinas y uno para AGAB. Cuando todos los sitios de unión están ocupados, el cambio configuracional en la membrana está a su máximo así como la permeabilidad clorídica. (Fig. 2). Las benzodiazepinas no tienen efecto bioquímico directo en la permeabilidad clorídica; ellas simplemente aumentan la acción endógena de AGAB.

Clinicamente, las benzodiazepinas tienen diferente potencia y existe una buena correlación entre la dosis requerida de una droga para producir un efecto ansiolítico y su constante inhibitoria (Fig. 3). (2).

Efectos de AGAB, muscimol y bicuculina en la unión de ³H-diazepam al receptor benzodiazepínico. Por J Tallam

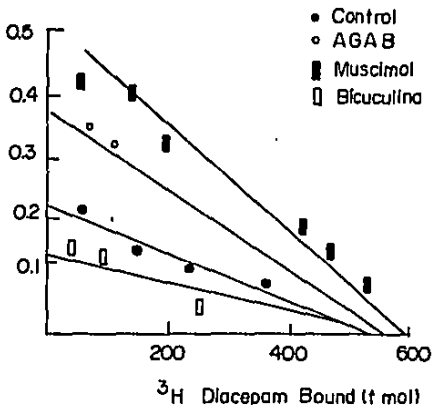


Fig. No. 1

Complejo receptor benzodiazepina/AGAB / canal clorídico: sitio común de acción de tranquilizantes menores. Por S M Paul

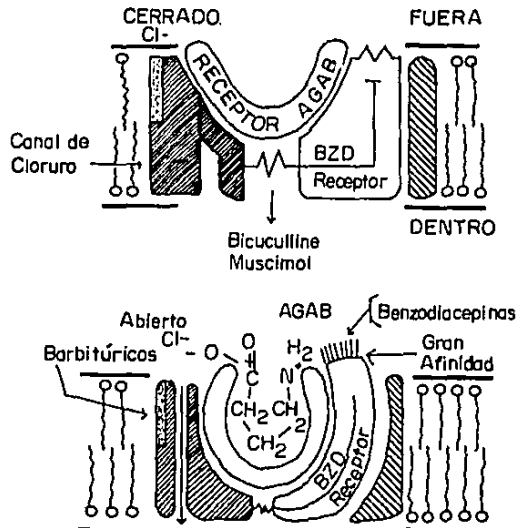


Fig. No. 2

Correlación entre constantes de inhibición y dosis
clínicas diarias aproximadas de benzodiazepinas
Por S M Paul

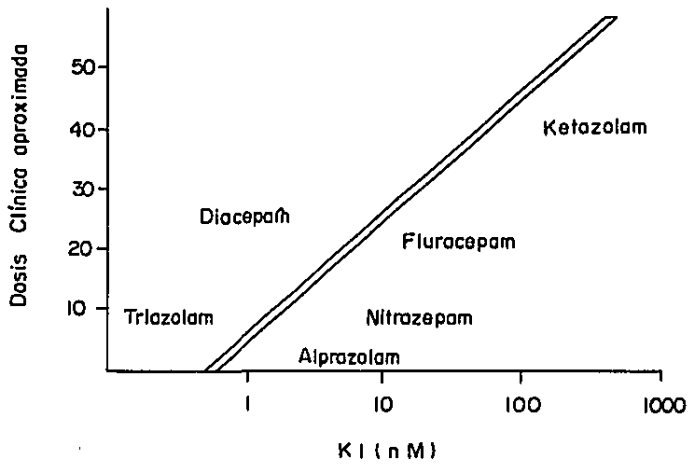


Fig. No. 3

3.3. CLASIFICACION

CLASIFICACION FARMACOCINETICA DE LAS BENZODIACEPINAS BASADAS
EN SU VIDA MEDIA DE ELIMINACION

PROLONGADA	INTERMEDIA	CORTA
CLOBAZAM	ALPRAZOLAM	MIDAZOLAM
CLORACEPATO	BROMACEPAM	TRIAZOLAM
CLORODIACEFOXIDO	CLONACEPAM	
DESMETILDIACEPAM	ESTAZOLAM	
DIACEPAM	FLUNITRACEPAM	
FLURACEPAM	LORACEPAM	
MEDACEPAM	OXACEPAM	
NITRACEPAM	TENACEPAM	
PRACEPAM		

Clasificación de acuerdo con la de Greenblatt, 1981.

. ALPRAZOLAM, TAFIL .

4.1. QUIMICA .

El alprazolam es un nuevo compuesto benzodiazepínico desarrollado por la compañía Upjohn, químicamente es una 8-cloro-1 metil-6fenil-4H-s-triazolo-(4,3-a), (1,4) benzodiazepina, y tiene una estructura que se ilustra en la fig.5, pertenece al grupo de las triazolobenzodiazepinas, que son una nueva clase de benzodiazepinas caracterizadas por la incorporación de un anillo triazol en la estructura básica. El anillo triazol inhibe el metabolismo oxidativo usual que es responsable de la generación de metabolitos activos de larga acción de muchas otras benzodiazepinas. (2,4,5,6,7,8,9,10,11,).

4.2. FARMACOCINETICA .

4.2.1. ABSORCION .

Se absorbe rápidamente después de su administración oral y tiene una actividad lipofílica intermedia comparada con el diazepam. Con la administración única oral de 0.5 a 3 mg de alprazolam, se alcanza la concentración máxima en suero de 7.35 a 39.2 ng/ml en un promedio de tiempo de 0.7 a 2.1 horas. La administración de alprazolam inmediatamente después de los alimentos no interfiere con su absorción (Fig. 6, cuadro 1).

Estudios experimentales han sugerido que en humanos al menos el 60% de la dosis oral es absorbida. (2,4,10,11).

4.2.2. VIDA MEDIA .

La vida media de eliminación de alprazolam en adultos jóvenes se halla comprendida entre las 7 y las 18 horas, el alprazolam es un ansiolítico de duración intermedia, por lo cual es menos probable su acumulación. (10,11).

DIACEFAN

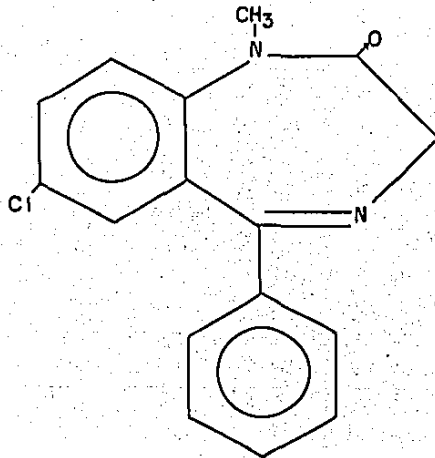


Fig. 4

ALPRAZOLAM

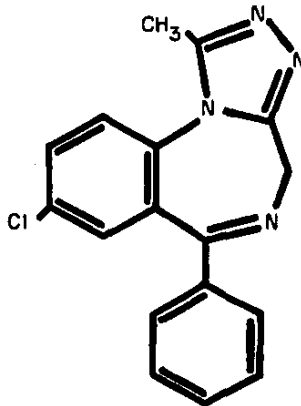
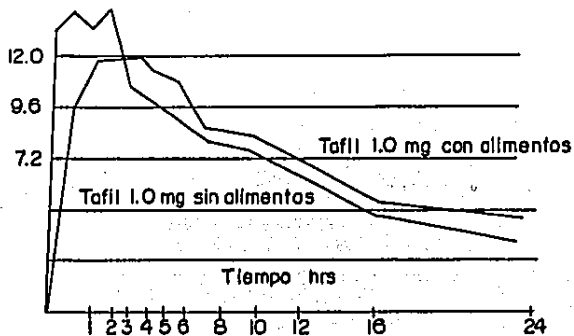


Fig. 5

Figura No. 6 : Concentraciones plasmáticas de alprazolam después de la administración de una dosis de alprazolam tableta de 1.0 mg. en condiciones de ayunas y durante la ingestión de alimentos.

Concentración plasmática de alprazolam (ng/ml)



CUADRO No. 1 : Valores farmacocinéticos después de la administración de alprazolam 1.0 mg. en ayunas y durante la ingestión de alimentos.

		En ayunas	Con alimentos
AUC (ng.h/ml)	0 a 2.5 h	26.04	19.96
	0 a 24 h	164.25	172.68
C max (ng/ml)	0 a 2.5 h	14.21	12.64
	0 a 24 h	14.26	13.26
T max (h)		1.61	2.47
t 1/2 (h)		13.17	13.42
*p < 0.25			

4.2.3. DISTRIBUCION TISULAR, METABOLISMO Y EXCRECION .

Aproximadamente el 80% de alprazolam está unido a proteínas de las cuales el 68% a la albúmina sérica. En el hombre, han sido identificados 27 metabolitos en la orina, en un periodo de 48 horas. La principal vía metabólica del alprazolam en humanos incluye la oxidación microsomal hepática produciendo metabolitos hidrolizados. Los metabolitos más comunes son el alfa-hidroxi-alprazolam, el 4 hidroxialprazolam y el desmetilalprazolam. El 80% del alprazolam es excretado en orina y el 7% en heces (2,4,7,10).

4.3. FARMACODINAMIA .

El alprazolam tiene una actividad anti-ansiedad, anticonvulsivante, relajante muscular y antidepressiva. Su acción antidepressiva se manifiesta clínicamente con mucha mayor rapidez que con los antidepressivos tricíclicos. La prueba con estricnina y electroshock, así como la pantalla inclinada demuestran que es más potente que el diazepam. (7,10,12).

4.4 MECANISMOS DE ACCION .

4.4.1. EFECCIOS ANSIOLOTICOS .

El alprazolam ejerce sus efectos al fijarse a receptores estereoespecíficos existentes en diversas localizaciones del sistema nervioso central e íntimamente relacionados con receptores del GABA (ácido de gamma-aminobutírico), cuyos efectos potencializa. (10).

4.4.2. EFFECTOS ANTIDEPRESIVOS .

Pandey y Davis estudiaron los efectos del tratamiento con alprazolam en la sensibilidad de los receptores beta y alfa adrenérgicos, de la actividad de la monoamino oxidasa cerebral y la captación de amina en el cerebro de la rata, para examinar cual de sus efectos farmacológicos estaría relacionado con sus efectos antidepresivos. De todos los parámetros que estudiaron, el único efecto del alprazolam en las uniones H-DNA, que indican una habilidad para disminuir la sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos, específicamente cuando es administrado crónicamente a dosis altas. Otras conclusiones indican que el alprazolam no inhibe a la monoamino oxidasa, no bloquea la receptación de nor epinefrina a nivel de las terminaciones sinápticas y no afecta aparentemente el metabolismo de la serotonina. Sin embargo, los datos preliminares indican que puede facilitar el efecto de la norepinefrina en un modelo psicológico de activación de las células de Purkinje en el cerebelo de la rata.

Los primeros estudios hechos con el seguimiento electroencefalográfico del despertar y del sueño de toda la noche (REM y NO REM) en pacientes con dosis de 0.5, 1 y 2 mg de alprazolam, produjeron una reacción típica electroencefalográfica de los tranquilizantes menores, que es característica de los ansiolíticos más que de los hipnóticos.

(2,13).

4.5. TRASTORNOS CLINICOS .

En estudios farmacológicos en humanos, pequeñas dosis

(menores a 2.5 mg por día) produjeron psicosedación, que es un estado en el que el sujeto está calmado y libre de ansiedad, pero con permanencia de la conciencia y aptitud para responder a órdenes (un efecto similar al de los tranquilizantes menores); en dosis mayores se produjo la inducción del sueño. En la última década han sido sometidos a estudios clínicos abiertos, simples y doble ciego, más de 4000 pacientes externos e internos en los Estados Unidos. Estos estudios han sido bien comprendidos. El alprazolam ha demostrado ser un agente ansiolítico efectivo, especialmente en la supresión sintomática de la tensión, agitación, irritabilidad, insomnio relacionado a la ansiedad y en el comer por ansiedad, asociado con varios padecimientos médicos.

La eficacia del alprazolam en el manejo de pacientes externos con ansiedad por alcoholismo y en pacientes con ansiedad moderada a severa durante el periodo subcrónico y crónico de supresión del alcohol, nuevamente, fue, mayor que el diacepam y clordiazepóxido. (2,14,15).

El alprazolam es la única benzodiazepina reportada que alivia los ataques de pánico. (16,17).

El alprazolam es la benzodiazepina más novedosa que ha sido incluida en estudios clínicos como antidepresivo. Aunque estudios anteriores lo mostraron como un ansiolítico potente y efectivo, el alprazolam también se le atribuyó tener un efecto diferente independiente antidepresivo. (18). Produce depresión del SNC en dosis de aproximadamente la décima parte del diacepam. En dosis pequeñas previene las convulsiones producidas por el pentilene tetrazol, nicotina, tiosemicarbácida o estriquina.

En la prueba de antagonismo-metrazon en ratones, el alprazolam mostró ser tres veces más potente que el clordiazepóxido HCL. También potencia los efectos hipnóticos del etanol y del pentotal sódico. (5).

El alprazolam mostró ser similarmente eficaz que la imipramina en el tratamiento de la depresión unipolar. De esta manera, el alprazolam puede ser particularmente útil en pacientes con una mezcla de ansiedad/depresión. (7,20).

El uso concomitante de una droga ansiolítica (alprazolam) y un agente antiulceroso es favorable para el tratamiento de úlcera péptica que tiene base psicósomática. (21).

La rápida y significativa acción antidepressiva del alprazolam en pacientes con depresión endógena, aunado a su baja cardiotoxicidad, hacen de este agente un excelente candidato para el tratamiento de la depresión en pacientes con patología vascular y cardíaca, es ampliamente utilizado en pacientes con infarto miocárdico agudo. (22,23).

4.6. REACCIONES ADVERSAS .

Entre los efectos se incluyen sensación de ligereza de cabeza, debilidad, cefalea, sequedad de boca, depresión, insomnio, confusión, náusea, vómito, constipación, diarrea, taquicardia, congestión nasal, nerviosismo, visión borrosa, temblor, dermatitis, rigidez, ganancia de peso, excitabilidad, hipotensión, somnolencia. (2,10,11). Estos efectos pueden estar acentuados en pacientes mayores o debilitados. Se debe de evitar durante el embarazo y durante la lactancia porque pasa a través de la placenta. (7).

4.7. TOXICIDAD AGUDA, TOLERANCIA Y SUPRESION .

El alprazolam tiene un bajo índice de toxicidad en animales, en humanos los estudios hepáticos, renales y hematológicos han permanecido en el rango normal de variación. Los trazos electrocardiográficos no registraron cambios significativos. A la fecha se han reportado seis estudios de alprazolam en voluntarios sanos a los que se les ministró una sobredosis entre 9 y 30 tabletas de 0.5 mg, generalmente, estos pacientes estuvieron letárgicos y/o somnolientos, pero se recuperaron sin secuelas. No ha habido reportes de tolerancia en ningún estudio del alprazolam. Sin embargo, la dependencia es parecida a la que se presenta con las benzodiacepinas y los síntomas de abstinencia fueron predecibles, apesar de que exista la posibilidad de que se produzca tolerancia o dependencia con el alprazolam, ésta es menos frecuente que con el diazepam, debido, a que la dosis que induce a la dependencia es importantemente mayor a la dosis ansiolítica. Los síntomas de supresión han sido reportados después del cese abrupto de benzodiacepinas. La suspensión del alprazolam deberá ser con una disminución gradual de la droga para minimizar la potencial ocurrencia de síntomas de abstinencia, incluyendo ataques, que pueden presentarse por suspensión abrupta o rápida de la droga. (24,25).

4.8. INTERACCIONES DE LA DROGA .

El alprazolam ha sido administrado en conjunto con otros medicamentos sin interacciones adversas serias, se ha suministrado con warfarina y disulfiram. Cuando se administra con barbitúricos o alcohol producen efectos depresivos adicionales en el SNC. (2,7,10,11).

4.9. DOSIS Y ADMINISTRACION .

La dosis diaria oral recomendada de alprazolam es de 0.5 a 4 mg, administrados en dosis divididas. La dosis de inicio recomendada es de 0.25 a 0.5 mg, tres veces al día, que puede incrementarse a un máximo total diario de 4.0 mg, de acuerdo a las necesidades individuales. En pacientes geriátricos y en aquellos con patología debilitante, la dosis de inicio es menor, 0.25 mg, dos a tres veces por día, y los ajustes se deberán hacer más o menos según las necesidades y tolerancia. En estudios antidepresivos, el alprazolam se ha dado en dosis superiores a 4.5 mg por día. (2,4,5,7,10,11,14).

4.10. INDICACIONES .

- 4.10.1. CARDIOLOGIA : Hipertensión arterial, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, angina de pecho, prolapso de la válvula mitral, post-infarto de miocardio, paciente resucitado por paro cardiaco, paciente cardiológico antes, durante y después de la estancia en la UCI, paciente cardiológico sometido a exploraciones diagnósticas o terapéuticas (cateterismo, etc), paciente con vasculopatias de sombrio pronóstico, graves o incapacitantes : aneurisma de la aorta, tromboflebitis, claudicación intermitente, etc. (22,23).
- 4.10.2. CIRUGIA : En la preanestesia, en el postoperatorio, según el nivel de ansiedad-depresión del paciente. (11,32).
- 4.10.3. DERMATOLOGIA : Pacientes con prurito intenso, en aquellos que deben efectuarse biopsias, quemados con curaciones dolorosas y lesiones desfigurantes o incapacitantes, procesos dermatológicos en general que desfiguran, incapacitan o tienen sombrio pronóstico. (10,11,).

- 4.10.4. DIGESTIVO : Pacientes que deben ser sometidos a pruebas diagnósticas dolorosas, incómodas : gastroscopia, laparoscopias, exámenes proctológicos, etc. Pacientes operados con colostomias, úlcera péptica esófago gastroduodenal, pancreatitis aguda, colitis, síndrome del colon irritable, etc. (10,11,21).
- 4.10.5. ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES DEL METABOLISMO : Hipertiroidismo, feocromocitoma, crisis hipoglucémicas, anemia perniciosa, porfiria. (10,11,26).
- 4.10.6. GINECOLOGIA : Tras el aborto terapéutico, en pacientes sometidas a histerectomía radical, mastectomía, etc, pacientes sometidas a pruebas diagnósticas para excluir o confirmar un sospechado proceso maligno, etc. (10,11).
- 4.10.7. NEUROPSIQUIATRIA : Accidentes cerebrovasculares, ataque de pánico, síndrome de abstinencia etílica, intentos de suicidio.
(10,11,16,17).
- 4.10.8. NEUMOLOGIA : Crisis de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embolia pulmonar, tuberculosis pulmonar.
(10,11,27).
- 4.11. CONTRAINDICACIONES . En aquellos pacientes que presenten sensibilización a las benzodiazepinas y cuyo diagnóstico primario sea esquizofrenia.
- 4.12. CARCINOGENESIS . No se ha observado actividad carcinogénica potencial en ratas durante 24 meses de estudios con alprazolam.
- 4.13. EMBARAZO . El uso de alprazolam debe ser evitado durante este período. (10,11).

5. CASOS CLINICOS .

5.1. MATERIAL Y METODOS .

Se efectuó un estudio prospectivo, abierto, de cincuenta pacientes quienes recibieron medicación preoperatoria, con alprazolam o diazepam.

Ingresaron al estudio pacientes adultos del sexo masculino y femenino, cuyas edades fluctuaban entre 20 y 60 años, sometidos a cirugía electiva (cuadro No.2). El riesgo anestésico quirúrgico por la Clasificación del Estado Físico de la Sociedad Americana de Anestesiología fue de ASA E-I-B y E-II-B, quedaron excluidos los pacientes con un riesgo mayor de A.S.A. II, así como aquellos que eran sensibles a las benzodiazepinas, sean adictos al alcohol, ingieran drogas psicotrópicas o analgésicos-narcóticos.

Para determinar la existencia de síntomas de depresión y ansiedad, se entrevistaron a los pacientes un día antes de su intervención evaluando la escala de Hamilton. (Cuadro No.3).

Se formaron tres grupos de cincuenta pacientes cada uno. Los pacientes del grupo I (n=50), recibieron 20 mg de diazepam, por vía oral, 10 mg una noche antes (20:00 hrs.) y 10 mg la mañana del día de la intervención (6:00 hrs.). A los pacientes del grupo II (n=50), se les administró 1 mg de alprazolam, por vía oral, 0.5 mg una noche antes (20:00 hrs.) y 0.5 mg la mañana del día de la intervención (6:00 hrs.). Los pacientes del grupo III (n=50) recibieron 2 mg de alprazolam, por vía oral, 1 mg una noche antes (20:00 hrs.) y 1 mg la mañana del día de la intervención (6:00 hrs.).

CUADRO No. 2

TIPO DE CIRUGIA EN PACIENTES QUE RECIBIERON
MEDICACION FREANESTESIA ALPRAZOLAM-DIACEPAN

TIPO DE INTERVENCION.	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
OSTEOSINTESIS DE TIBIA	1	3	3
OSTEOSINTESIS DE FEMUR	0	0	1
TECNICA DE MC. BRIDE	0	2	1
ESTAPEDECTOMIA	3	0	2
MICROCIRUGIA LARINGEA	2	1	1
SEPTOPLASTIA	1	1	2
HISTERECTOMIA	5	8	7
LAPAROTOMIA EXPLORADORA	0	0	1
R.T.U.	0	3	4
TECNICA DE SOUTTER	0	0	1
RECOLOCACION DE TENSORES	0	0	1
TIMPANOPLASTIA	3	0	2
MASTECTOMIA	0	0	1
EXTIRPACION QUISTE OVARIO	0	0	1
LIPECTOMIA	1	0	1
COLECTISTECTOMIA	4	5	4
PLASTIA INGUINAL DERECHA	0	0	1
PLASTIA UMBILICAL	0	0	1
COLOSTOMIA	0	0	1
TOMA Y APLICACION DE INJERTO	0	0	1
MANOPLASTIA	0	0	1
LAMINECTOMIA	0	0	1
TOMA DE BIOPSIA	0	0	1
OSTEOSINTESIS CON PLACA ANGULADA	0	0	1
PULTI PLATT	0	1	1
DERIVACION BILIODIGESTIVA	0	0	1
EXTRACCION DE CATARATA	2	2	1
NEFRECTOMIA	0	0	1
OSTEOSINTESIS DE PERONE	0	0	1
RINOSEPTOPLASTIA	2	2	1
TRANSPLANTE DE CORNEA	0	0	1
OPERACION DE BARREN	0	0	1
TRABECULECTOMIA	1	0	0
PIELOLITOTOMIA	1	0	0
EXPLORACION DE VIAS BILIARES	1	0	0
CIERRE DE FISTULA	1	1	0
COLPOPERINOFPLASTIA	6	3	0

CONTINUACION CUADRO No.2

TIPO DE CIRUGIA	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
PUPILOPLASTIA	1	0	0
HISTERECTOMIA VAGINAL	1	1	0
DISECTOMIA LA 15	2	0	0
OSTEOSINTESIS DE TOBILLO	2	0	0
RESECCION DE ANGIOFIBROMA	1	0	0
LIBERACION DE COMPRESION RADICULAR EN C4-C5	1	0	0
URTEROLITOTOMIA DERECHA	2	0	0
CORRECCION DE ESTRABISMO	2	0	0
HEMITIROIDECTOMIA	1	2	0
BIOPSIA CON TRANSPERATORIO DE HANA	2	2	0
SALPINGOOVARIOLISIS	1	0	0
CRANECTOMIA	0	1	0
RECONSTRUCCION DE MANOS	0	1	0
CADWELL LUC	0	1	0
TENORRAFIA DE TENDON DE AGUILES	0	2	0
AMIGDALECTOMIA	0	1	0
MASTOIDECTOMIA	0	2	0
CIERRE DE PERFORACION SEPTAL	0	1	0
REDUCCION DE FRACTURA TRIMALEOLAR	0	0	1

Cuadro No. 3

ESCALA DE DEPRESION Y ANSIEDAD DE
HAMILTON

Sintomas.

Nerviosismo

Constipación

Problemas de memoria

Pacientes fácilmente irritables

Astenia, Adinamia

Hiperexia

Insomnio

Al ingreso de los pacientes en la sala programada se efectuaron las siguientes valoraciones.

1.- Para determinar el grado de sedación se utilizó el siguiente criterio: 1o. Pobre = 1, 2o. Moderada = 2, 3o. Buena = 3, 4o. Muy buena = 4. (Cuadro No.4).

2.- Animo del paciente. (Interrogatorio directo, valoración subjetiva): 1o. Tranquilo = 3, 2o. Moderadamente tranquilo = 2, 3o. Aprehensivo = 1. (Cuadro No.5).

3.- Ansiedad. 1o. Sin ansiedad = 1, 2o. Moderadamente ansioso = 2, 3o. Muy ansioso = 3. (Cuadro No.6).

Se anotaron los siguientes parámetros: tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria.

También se interrogaron a los pacientes si presentaron algunos efectos colaterales característicos de las benzodiazepinas utilizadas.

Posteriormente se aplicó la técnica anestésica general o regional de acuerdo al tipo de cirugía. (Cuadro No.7, Gráfica No.7)

Al día siguiente, se visitaron a los pacientes en su cuarto donde se evaluó subjetivamente la premedicación y se les interrogó el efecto amnésico que presentaron.

CUADRO No. 4

VALORACION SUBJETIVA DE SEDACION
(VISUAL POR ANESTESIOLOGO)

1	POBRE
2	MODERADA
3	BUENA
4	MUY BUENA

CUADRO No. 5

VALORACION SUBJETIVA

ESTADO DE ANIMO

1	APREHENSIVO
2	MODERADAMENTE TRANQUILO
3	TRANQUILO

CUADRO No. 6

VALORACION SUBJETIVA ANSIEDAD
(Interrogatorio directo)

1	SIN ANSIEDAD
---	--------------

2	MODERADAMENTE ANSIOSO
---	--------------------------

3	MUY ANSIOSO
---	-------------

5.2 RESULTADOS.

La examinación de los síntomas de la escala de la valoración de ansiedad de Hamilton, reveló que aproximadamente todos los pacientes presentaban ansiedad y tensión en forma significativa antes de recibir la medicación preoperatoria. Cuadro No. 9, Gráfica No. 9.

Los datos de la Edad, Peso, Sexo y R.A.O. de los pacientes estudiados se indican en el Cuadro No.8.

En el Cuadro No. 10 se observan los resultados que corresponden a la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y presión arterial media, ya administrada la medicación preoperatoria.

El grado de sedación, estado de ánimo del paciente y ansiedad se muestran en los Cuadros No. 11,12,13, y se representan en las Gráficas No. 11,12 y 13.

El Alprazolam a dosis de 2 mg fué significativamente superior que el administrado a 1 mg y también fué superior al Diacepam.

Los efectos colaterales que presentaron los pacientes se describen en el Cuadro No. 14 y Gráfica No. 14.

La evaluación subjetiva de la eficacia de la medicación preoperatoria se presenta en el Cuadro No. 15 y Gráfica No.15.

Dos pacientes del grupo I la catalogaron como inefectiva, Cuatro del grupo II y ninguno del grupo III.

Los pacientes de los tres grupos no experimentaron depresión cardiorespiratoria que comprometieran su hemodinámica.

Debido a que se carece de una guía para la selección de la dosis necesaria para obtener una psicosedación adecuada con esta nueva triabenzodiazepina (Alprazolam) en la medicación preanestésica consideramos conveniente estandarizar la dosis en el estudio a razón de 1 a 2 mg en total encontrando mejor respuesta con la dosis mayor.

CUADRO No. 7

TIPO DE ANESTESIA EN PACIENTES QUE RECIBIERON
MEDICACION PREOPERATORIA ALPRAZOLAM-DIACEPAM

TIPO DE ANESTESIA	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
BLOQUEO PERIDURAL	10	12	20
GENERAL BALANCEADA	14	11	28
GENERAL INHALATORIA	15	22	1
LOCAL	7	1	1
BLOQUEO SUBARACNOIDEO	2	4	0
GENERAL ENDOVENOSA	2	0	0

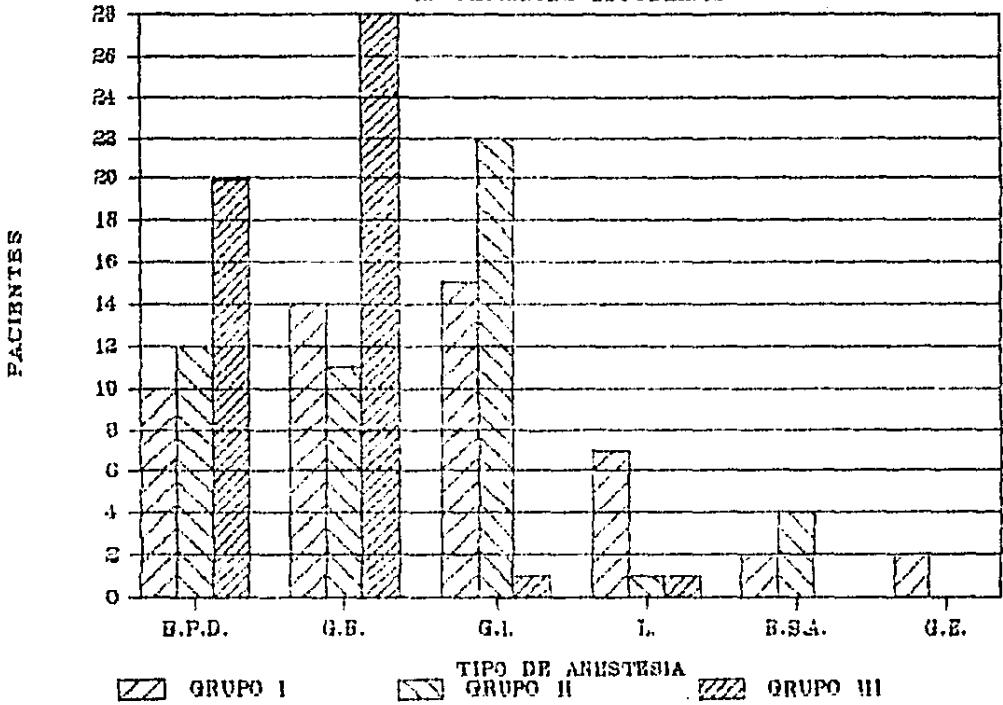
G I = Diacepam 20 mg.

G II = Alprazolam 1 mg.

G III = Alprazolam 2 mg.

TIPO DE ANESTESIA

EN PACIENTES ESTUDIADOS



G I = Diacepam 20 mg.
G II = Alprazolam 1 mg.
G III = Alprazolam 2 mg.

GRAFICA No. 7

CUADRO No. 8

DATOS GENERALES Y R.A.Q. DE LA POBLACION ESTUDIADA
EN PACIENTES QUE RECIBIERON ALPRAZOLAM-DIACEPAM

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
EDAD	38.18	38.54	40.66
PESO	61.88	61.26	65.28
SEXO	F 64%	62%	46%
	M 36%	38%	54%
R.A.Q.	EIB 70%	EIB 60%	EIB 44%
	EIIB 30%	EIIB 40%	EIIB 56%

G I = Diacepam 20 mg.

G II = Alprazolam 1 mg.

G III = Alprazolam 2 mg.

CUADRO No. 9

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTAN SINTOMAS EN
LA ESCALA DE DEPRESION Y ANSIEDAD DE HAMILTON

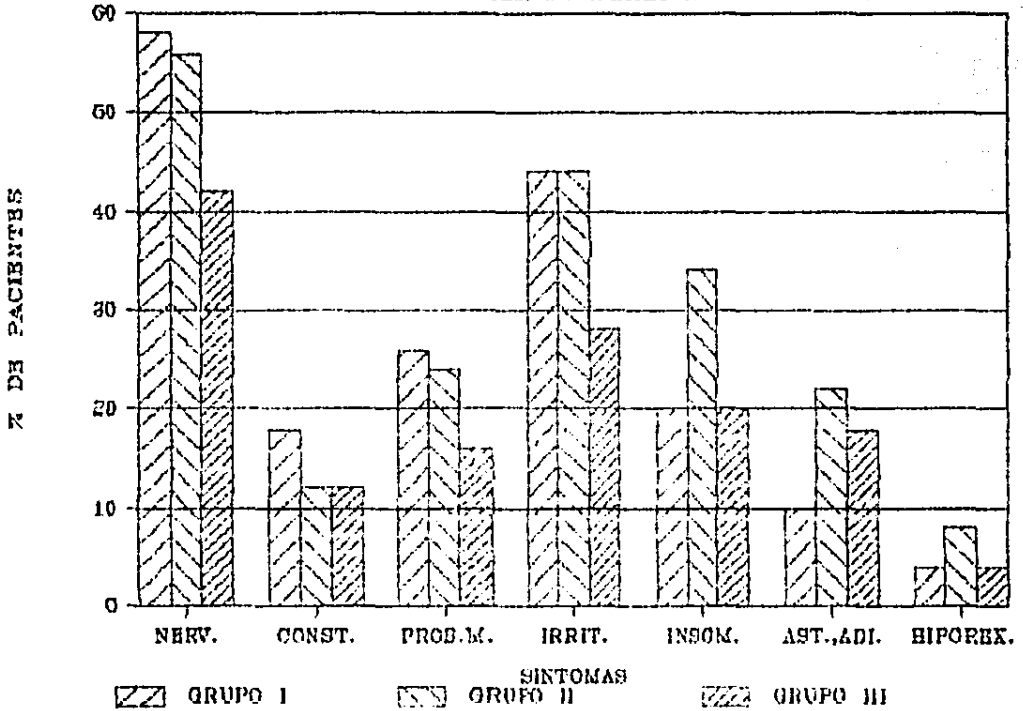
SINTOMAS	GRUPO I n 50	GRUPO II n 50	GRUPO III n 50
NERVIOSISMO	29p 58%	28p 56%	21p 42%
CONSTIPACION	9p 18%	6p 12%	6p 12%
PROBLEMAS DE MEMORIA	17p 34%	12p 24%	8p 16%
IRRITABILIDAD	22p 44%	22p 44%	14p 28%
INSOMNIO	10p 20%	17p 34%	10p 20%
ASTENIA, ADINAMIA	5p 10%	11p 22%	9p 18%
HIPOREXIA	2p 4%	4p 8%	2p 4%

G I = Diacepam 20 mg.

G II = Alprazolam 1 mg.

G III = Alprazolam 2 mg.

SINTOMAS DE DEPRESION ESCALA DE HAMILTON



- G I = Diacepam 20 mg.
- G II = Alprazolam 1 mg.
- G III = Alprazolam 2 mg.

CUADRO No. 10

SIGNOS VITALES REGISTRADOS EN PACIENTES QUE RECIBIERON
MEDICACION PREOPERATORIA ALPRAZOLAM - DIACEPAM

VARIABLE	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
F.CARD.	X = 81.20 ± 10.07	X = 81.80 ± 2.72	X = 83.24 ± 7.20
F.RESP.	X = 16.82 ± 2.35	X = 17.00 ± 2.1	X = 16.72 ± 1.60
P.A.M.	X = 87.40 ± 8.20	X = 92.52 ± 7.96	X = 89.74 ± 6.81

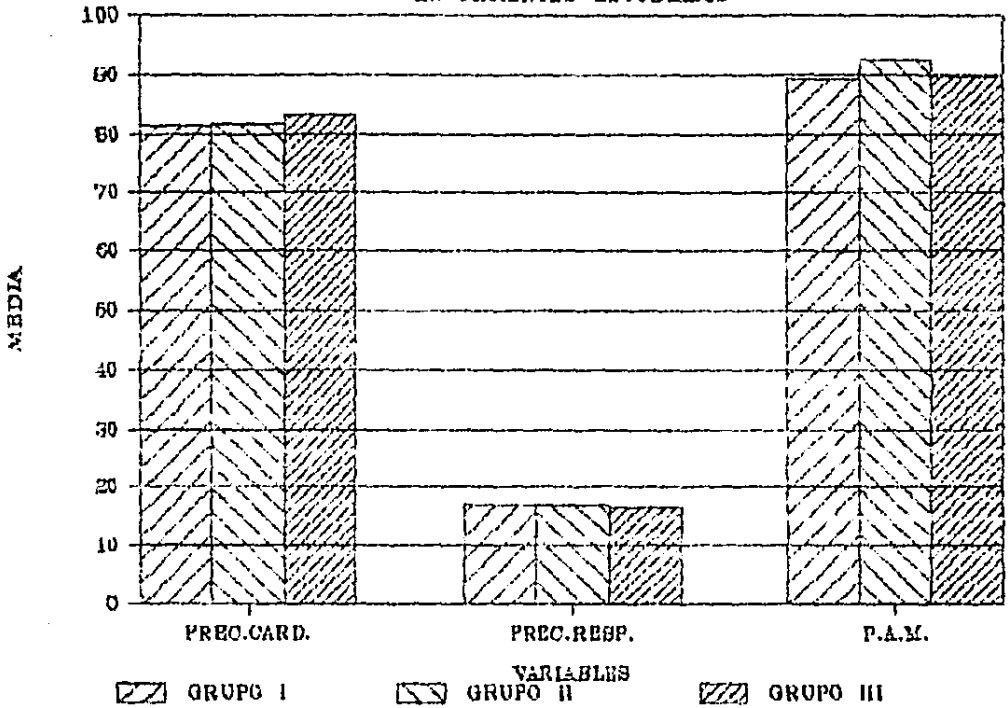
X = MEDIA ± (DESVIACION ESTANDAR)

G I = Diacepam 20 mg.

G II = Alprazolam 1 mg.

G III = Alprazolam 2 mg.

SIGNOS VITALES EN PACIENTES ESTUDIADOS



G I = Dacopan 20 mg.
G II = Alprazolam 1 mg.
G III = Alprazolam 2 mg.

CUADRO No. 11

SEDACION PRODUCIDA POR ALPRAZOLAM Y DIACEPAM

SEDACION	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
MUY BUENA	6p 12%	0p 0%	15p 30%
BUENA	27p 54%	30p 60%	30p 60%
MODERADA	15p 30%	14p 28%	5p 10%
POBRE	2p 4%	6p 12%	0p 0%
TOTAL	50p 100%	50p 100%	50p 100%

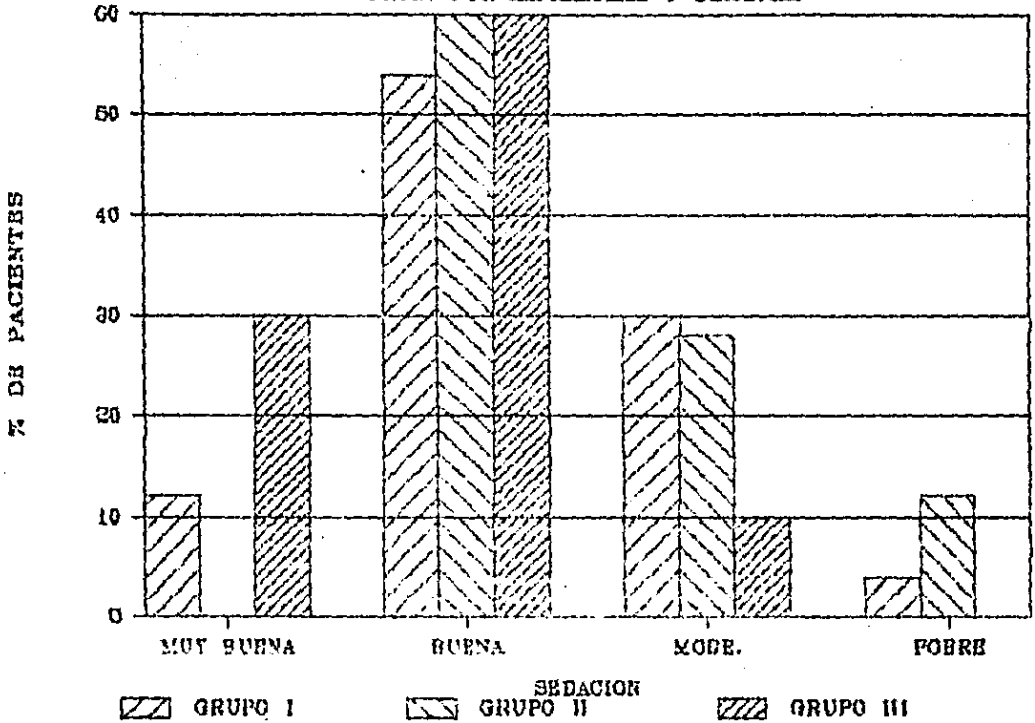
G I = Diacepam 20 mg.

G II = Alprazolam 1 mg.

G III = Alprazolam 2 mg.

SEDACION

PROB. POR ALPRAZOLAM Y DIACEPAM



- G I = Diacepam 20 mg.
- G II = Alprazolam 1 mg.
- G III = Alprazolam 2 mg.

CUADRO No. 12

ESTADO DE ANIMO QUE PRESENTAN LOS PACIENTES CON
ADMINISTRACION DE DIACEPAN Y ALPRAZOLAM.

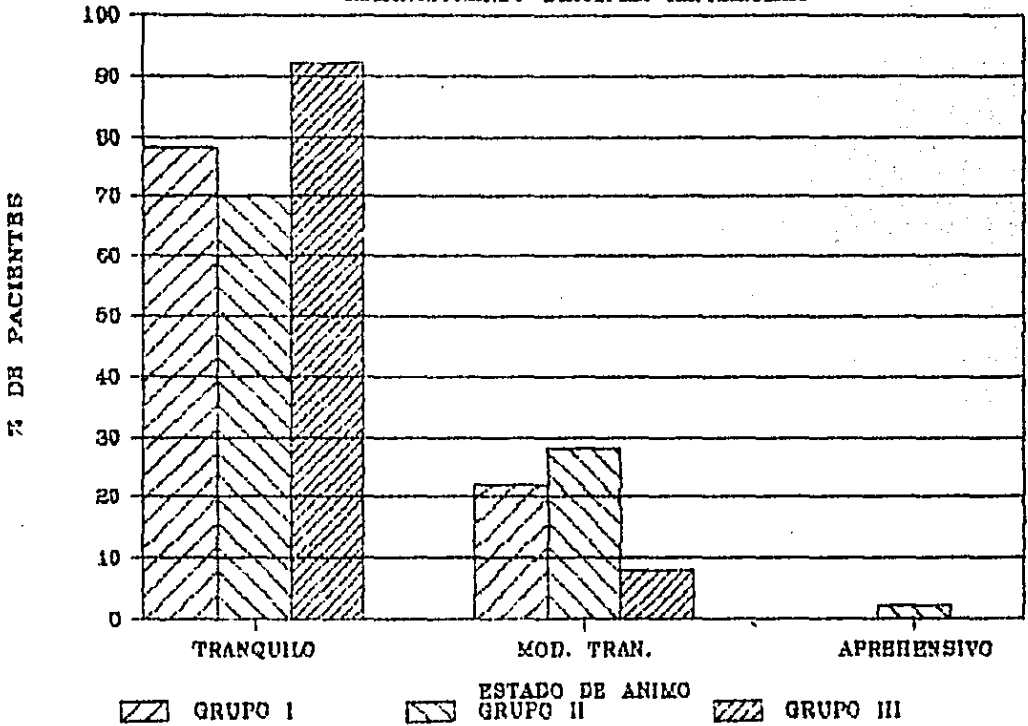
ESTADO DE ANIMO	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
TRANQUILO	39p 78%	35p 70%	46p 92%
MODERADAMENTE TRANQUILO	11p 22%	14p 28%	4p 8%
APREHENSIVO	0p 0%	1p 2%	0p 0%
TOTAL	50p 100%	50p 100%	50p 100%

G I = Diacepam 20 mg.

G II = Alprazolam 1 mg.

G III = Alprazolam 2 mg.

ESTADO DE ANIMO ADMINISTRANDO DIACEPAM-ALPRAZOLAM



G I = Diacepam 20 mg.
G II = Alprazolam 1 mg.
G III = Alprazolam 2 mg.

CUADRO No.13

EFFECTOS DEL ALPRAZOLAM Y DIACEPAM EN RELACION
AL GRADO DE ANSIEDAD

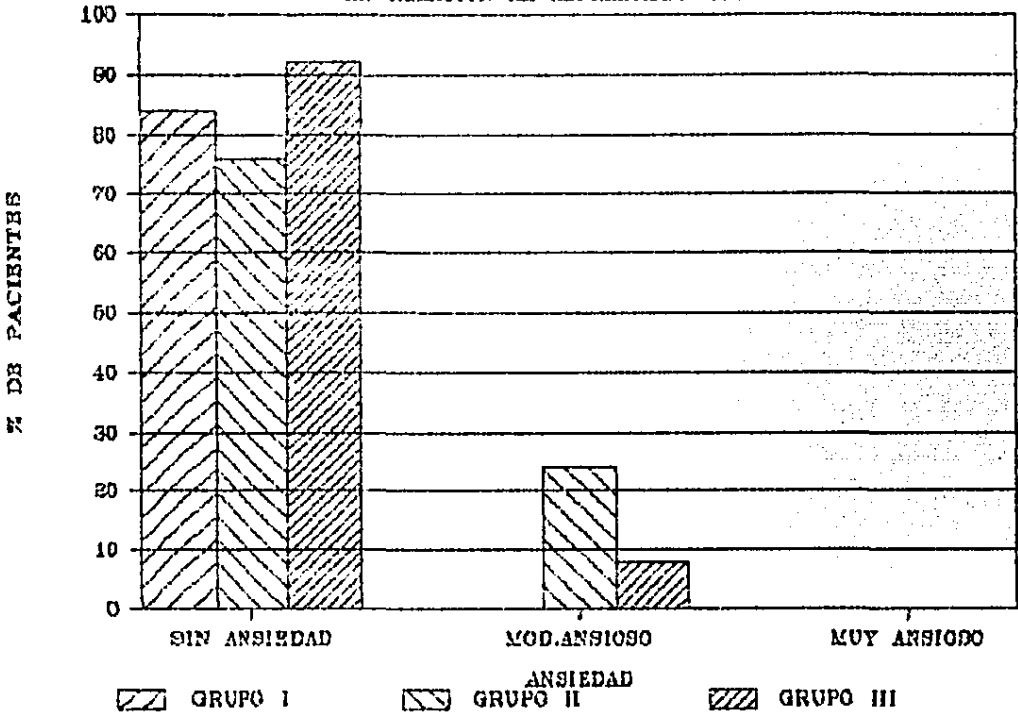
ANSIEDAD	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
SIN ANSIEDAD	42p 84%	38p 76%	46p 92%
MODERADAMENTE ANSIOSO	8p 16%	12p 24%	4p 8%
MUY ANSIOSO	0p 0%	0p 0%	0p 0%
TOTAL	50p 100%	50p 100%	50p 100%

G I = Diacepam 20 mg.

G II = Alprazolam 1 mg.

G III = Alprazolam 2 mg.

GRADO DE ANSIEDAD EN RELACION AL ALPRAZOLAM-DIACEPAM



G I = Diacepam 20 mg.
G II = Alprazolam 1 mg.
G III = Alprazolam 2 mg.

CUADRO No. 14

EFFECTOS COLATERALES ALPRAZOLAM-DIACEPAM

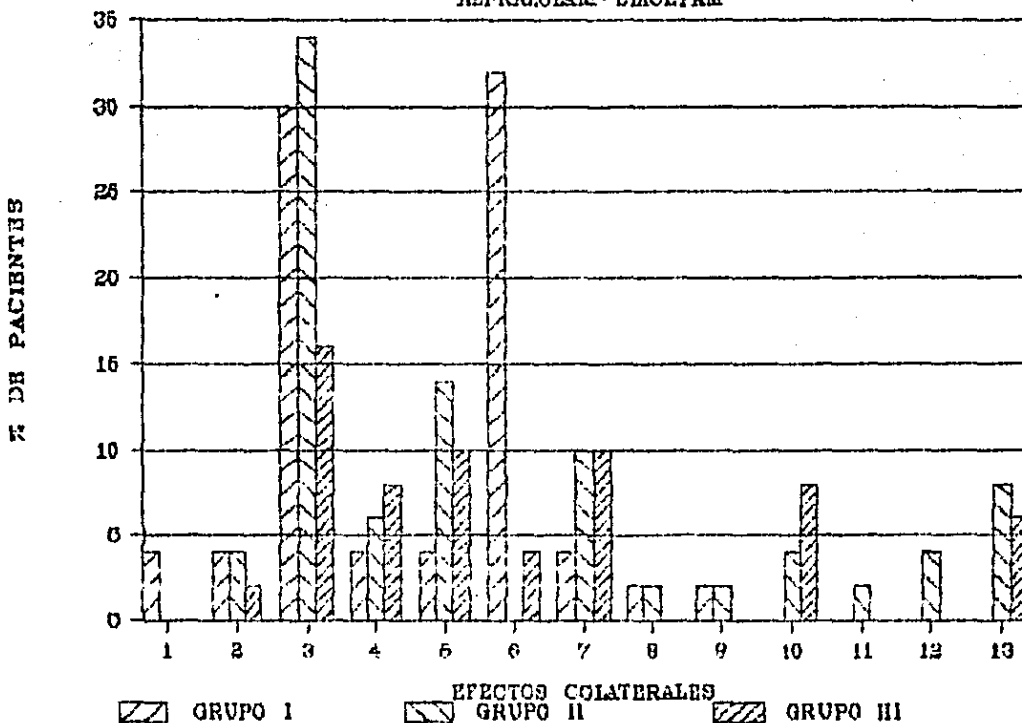
EFFECTOS COLATERALES	GRUPO I	I-II	GRUPO II	I-III	GRUPO III
1 INSOMNIO	2p 4%	p < 0.55	0p 0%	p < 0.55	0p 0%
2 VERTIGO	2p 4%	p < 0.002	2p 4%	p < 0.343	1p 2%
3 SEQUEDAD DE BOCA	15p 30%	p < 0.183	7p 34%	p < 2.70	5p 16%
4 TAQUICARDIA	2p 4%	p < 0.21	3p 6%	p < 0.709	4p 8%
5 CEFALEA	2p 4%	p < 0.52	7p 14%	p < 1.382	5p 10%
6 SOMNOLENCIA	16p 32%	p > 19.04	0p 0%	p > 13.27	2p 4%
7 TEMBLOR	2p 4%	p < 1.582	5p 10%	p < 1.382	5p 10%
8 PRURITO	1p 2%	p < 0.000	1p 2%	p < 1.01	0p 0%
9 DEPRESION	1p 2%	p < 0.000	1p 2%	p < 1.01	0p 0%
10 CONGESTION NASAL	0p 0%	p < 2.04	2p 4%	p > 4.1	4p 8%
11 CONFUSION	0p 0%	p < 1.01	1p 2%	NS	0p 0%
12 HIPOTENSION	0p 0%	p < 1.01	2p 4%	ND	0p 0%
13 NAUSEA	0p 0%	p > 4.1	4p 8%	p < 3.07	3p 6%

* CHI CUADRADA

G I = Diacepam 20 mg.
 G II = Alprazolam 1 mg.
 G III = Alprazolam 2 mg.

EFFECTOS COLATERALES

ALPRAZOLAM-DIACEPAM



- G I = Diacepam 20 mg.
- G II = Alprazolam 1 mg.
- G III = Alprazolam 2 mg.

CUADRO No. 15

ALPRAZOLAM-DIACEPAM MEDICACION PREOPERATORIA
EFICACIA DE ELLA

EFFECTIVIDAD DE LA MEDICACION PREANESTESICA	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
EFFECTIVA	48p 96%	46p 92%	50p 100%
INEFFECTIVA	2p 4%	4p 8%	0p 0%

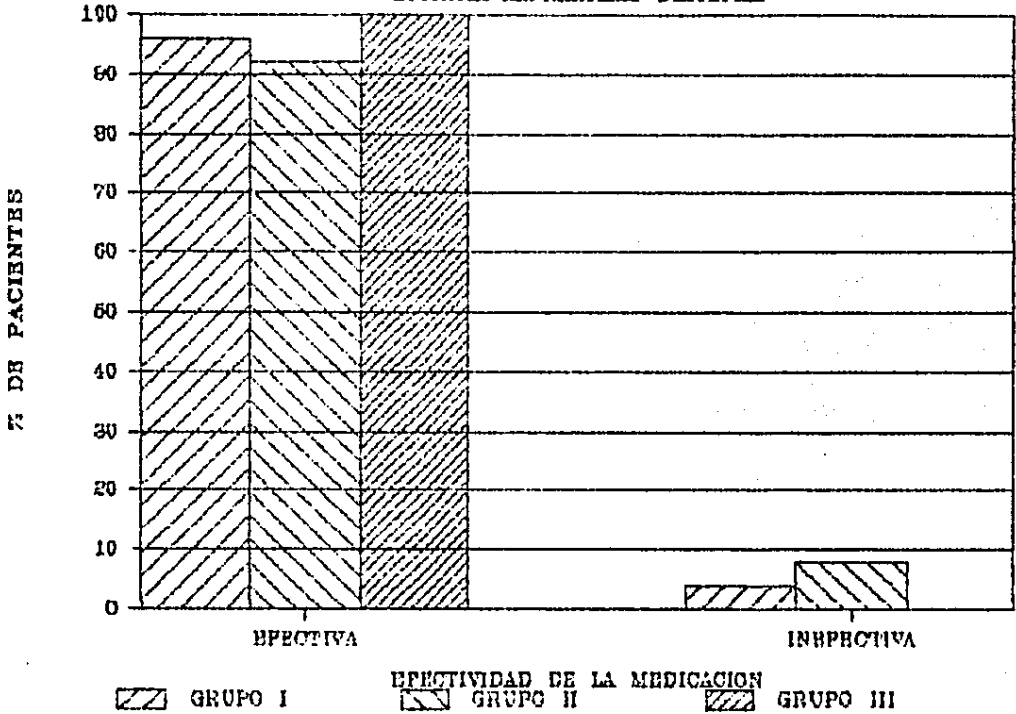
G I = Diacepam 20 mg.

G II = Alprazolam 1 mg.

G III = Alprazolam 2 mg.

MEDICACION PREOPERATORIA

EFICACIA ALPRAZOLAM-DIACEPAM



- G I = Diacepam 20 mg.
- G II = Alprazolam 1 mg.
- G III = Alprazolam 2 mg.

5.3 RESUMEN .

Se estudiaron 150 pacientes del sexo femenino y masculino de las edades comprendidas entre 20 y 60 años sometidos a cirugía electiva, con estado físico 1 y / 2 de la A.S.A..

Los pacientes fueron divididos en tres grupos: los del grupo I (n = 50) se les administró 20 mg de diazepam, por vía oral, 10 mg una noche antes (20:00 hrs.) y 10 mg vía oral, la mañana del día de la intervención. (6:00 hrs.). Los del grupo II, se les administró 1 mg de alprazolam, por vía oral, 0.5 mg una noche antes (20:00 hrs.) y 0.5 mg vía oral la mañana del día de la intervención (6:00 hrs.). Los del grupo III

(n = 50) se les administró 2 mg de alprazolam, por vía oral, 1 mg una noche antes (20:00 hrs.) y 1 mg vía oral por la mañana del día de la intervención (6:00 hrs.).

Se examinaron los síntomas del escala de valoración de ansiedad de Hamilton, revelando que todos los pacientes presentaron ansiedad y tensión significativa antes de recibir su medicación.

Se anotaron los siguientes parámetros: tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria (antes de la inducción anestésica), para verificar la intensidad de la reacción cardiovascular al miedo o al dolor en el enfermo quirúrgico.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Sedación Grupo I : Muy Buena, 6 pacientes; Buena, 27; Moderada, 15 y Pobre, 2. Grupo II : Muy Buena, 0 pacientes; Buena, 30; Moderada, 14 y Pobre, 6. Grupo III : Muy Buena, 15 pacientes; Buena, 30; Moderada, 5 y Pobre, 0.

Estado de Animo : Grupo I : Tranquilo, 39 pacientes; Moderadamente Tranquilo, 11 y Aprehensivo, 0. Grupo II : Tranquilo, 35 pacientes; Moderadamente Tranquilo, 14 y Aprehensivo, 1. Grupo III : Tranquilo, 46 pacientes; Moderadamente Tranquilo, 4 y Aprehensivo, 0.

Ansiedad : Grupo I : Sin Ansiedad, 42 pacientes; Moderadamente Ansioso, 8 y Muy Ansioso, 0. Grupo II : Sin Ansiedad, 38 pacientes; Moderadamente Ansioso, 12 y Muy Ansioso, 0. Grupo III : Sin Ansiedad, 46 pacientes; Moderadamente Ansioso, 4 y Muy Ansioso, 0.

Eficacia de la Medicación Preanestésica : Grupo I : Efectiva, 48; Inefectiva, 2. Grupo II : Efectiva, 46; Inefectiva, 4. Grupo III : Efectiva, 50; Inefectiva, 0.

Dentro de los efectos colaterales la somnolencia apareció con mayor frecuencia en el grupo I comparados con el grupo II y III.

Los resultados de esta investigación confirman que el alprazolam es efectivo en la medicación preoperatoria. Es tan efectivo como el diazepam para suprimir la ansiedad, con la ventaja adicional de poseer también actividad antidepressiva.

El alprazolam a 2 mg en este estudio mostró ser claramente superior al diazepam, pero utilizando una dosis de 1 mg, su eficacia fue menor a la del diazepam.

ESTA TESIS HA DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

6.- CONCLUSIONES .

6.1. La administración de Alprazolam por vía oral es efectiva para producir psicosedación en aquellos pacientes que serán sometidos a un trauma y stress quirúrgico.

6.2. El Alprazolam fué capaz de evitar ansiedad, miedo, intranquilidad y resistencia muscular proporcionando una adecuada medicación preanestésica.

6.3. La administración de Alprazolam por vía oral podrá ser utilizado como un procedimiento rutinario en la medicación preanestésica.

6.4. No se observaron evidencias de depresión cardiorrespiratorias que comprometan la hemodinamia del paciente.

6.5. Se encontró que la dosis de Alprazolam a 2 mg por vía oral, fué la adecuada para producir la psicosedación que todo anestesiólogo necesita para proteger a sus pacientes de las consecuencias inmediatas del trauma quirúrgico, (miedo, dolor, resistencia muscular y actividad del sistema nervioso simpático).

6.6. Las valoraciones realizadas fueron subjetivas, por lo cual, los resultados obtenidos en este estudio ameritan que el mismo continúe de manera doble ciego para demostrar de modo probablemente más categórico, las ventajas que tiene el Alprazolam sobre el Diacepam.

C. BIBLIOGRAFIA .

- 1.- Dundee, Wyant. Anestesia Intravenosa. Salvat editorial 265-285. 1981.
- 2.- Fawcett Jan, and Kravitz Howard. Alprazolam: pharmacokinetics, clinical efficacy, and mechanism of action. The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. Vol. 2, No. 5. 243-254. 1982.
- 3.- C. Frys-Roberts, Carl C. Hug. Farmacocinética de los anestésicos. Manual Moderno. 139-162. 1896.
- 4.- Cohn Jay, M.D. Multicenter Doble-Blind Efficacy and Safety Study Comparing Alprazolam, Diacepam and Placebo in Clinically Anxious Patients. The Journal of Clinical Psychiatry, Vol. 42, No. 9. 347-351. 1981.
- 5.- Fabre Louis, and McLendon David. A doble blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with diacepam and placebo in anxious out patients. Current therapeutic Research. Vol. 25, No. 4. 519-526. 1979.
- 6.- Roseman Ray. The impact of anxiety on the cardiovascular system. Psychosomatics. Vol. 26, No.11 (supplement). 6-15. 1985.
- 7.- Dawson G.W., Brogden Jue. Alprazolam. A review of its Properties and Efficacy in the Treatment of Anxiety and Depression. Current Therapeutics. 21-23. 1984.
- 8.- Davison, Farquharson, Khan, and Majid. A Doble Blind Comparison of Alprazolam, Diacepam and Placebo in the Treatment of Anxious Out-Patients. Psychopharmacology 80: 308-310. 1983.

9.- Kerry and Mc Dermott. Alprazolam in the treatment of neurotic anxiety. Pharmatherapeutica. Vol 3. No. 7. 451-55. 1983.

10.- Upjohn Company. Literatura para Médicos. Alprazolam. Para el paciente con ansiedad. 1-18. 1986.

11.- Upjohn Company. Alprazolam (tafil) en el ambito hospitalario. 1-16. 1986.

12.- Talmud J; Straughan JL, Robins AH. Alprazolam a new triazolobenzodiazepine. S. AFR Med J. 25, 66 (8). 297-8. 1984.

13.- Milton Kramer, M.D. Dose-response effects of Alprazolam on sleep architecture in normal subjects. Current Therapeutic Research. Vol. 31, No. 6. 960-963. 1982.

14.- Maletzky Barry, MD. Anxiolytic Efficacy of Alprazolam Compared to Diacepam and Placebo. The Journal of International Medical Research. Vol. 8, No. 21980. 139-143. 1980.

15.- Juhl RP; Van Thiel DH; Dittert LW, Smith RB. Alprazolam Pharmacokinetics in alcoholic liver disease. J Clin Pharmacol. 24 (2-3); 113-9. 1984.

16.- Shehi M, Patterson Wm. Treatment of panic attacks with alprazolam and propranolol. Am J Psychiatry. 141 (7), 900-1. 1984.

17.- Sheehan DV; Coleman JH; Greenblatt DJ; Jones KJ; Levine FH. Some biochemical correlates of panic attacks with agoraphobia and their response to a new treatment. J Clin Psychopharmacol. 4 (2); 66-75. 1984.

18.- Carr AC; Ancill RJ. Alprazolam in depression. Can J Psychiatry. 31 (9); 875-876. 1986.

19.- Elie R; Lamontagne Y. Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety. J Clin Psychopharmacol. 4 (3). 125-9. 1984.

20.- Goldstein S. Sequential treatment of panic disorder with alprazolam and imipramine. Am J Psychiatry. 143 (12) : 1634 1986.

21.- Ogawa, Namiki, Kusunoki and Fujii. A comparison of alprazolam, gefarnate and their combination in treatment of peptic ulcer patients an application of life table analysis. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology. Vol. 23, No. 2, 109-111. 1982.

22.- Shell WE; Swan HJ. Treatment of silent myocardial ischemia with transdermal nitroglycerin added to beta blockers and alprazolam. Cardiol Clin. 4 (4) 697-704. 1986.

23.- Levy Alan B., Davis Jefferson and Bidder George. Successful treatment of endogenous depression with alprazolam in a patient with recent cardiac disease: case report. J Clin Psychiatry 45: 480-481. 1984.

24.- Lewy AB. Delirium and seizures due to abrupt alprazolam withdrawal; case report. J Clin Psychiatry. 45 (1). 38-39. 1984.

25.- Breier A; Charney BS; Nelson JC. Seizures induced by abrupt discontinuation of alprazolam. Am J Psychiatry. 141 (12). 1606-7. 1984.

26.- Ochs HR; Greenblatt DJ; Labeledzki L; Smith RB. Alprazolam Kinetics in patients with renal insufficiency. J Clin Psychopharmacol. 6 (5). 292-4. 1986.

27.- Man GC; Hsu K; Sproule BJ. Effect of Alprazolam on exercise and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 90 (6). 832-6. 1986.

28.- Dundee. Anesthesia Intravenosa. Salvat editorial. 85-108. 1981.

29.- Smith RB; Kroboth PD; Vanderlugt JT; Phillips JP; Juhl RP. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of alprazolam after oral and IV administration. Psychopharmacology (Berlin). 84 (4): 452-456. 1984.

30.- Tesar GE Jenike Ma. Alprazolam as treatment for a case of obsessive compulsive disorder. Am J Psychiatry. 141 (5). 689-90. 1984.

31.- Mattila M.A.K., Suurinkeroinen S., Salla K. and Himberg J.J.. Midazolam and Fat- Emulsion Dialectam as Intramuscular Premedication. Acta Anaesthesiol Scand. 27, 345-348. 1983.

32.- Korttila, Levanen and Auvinen. Failure of Intramuscularly Administered Lorazepam and Scopolamine-Morphine Premedication to Produce Amnesic Effects to Supplement Conduction Anaesthesia. Acta anaesth, Scand. 24, 325- 330. 1980.