



11202
99

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

**"EFICACIA DE SERTRALINE COMO ANSIOLITICO EN LA
MEDICACION PREANESTESICA COMPARADO CON DIAZEPAM"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:

DRA. TERESITA DEL NIÑO JESUS POZOS GUTIERREZ.

ASESORES:

DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA
DRA. MARTA CRUZ RODRIGUEZ
DR. DANIEL FLORES LOPEZ
DR. JUAN CALLEJA ALVAREZ



MEXICO D.F. 2003

TESIS CON
FALLA EN EL REGISTRO



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**



~~DR. JESUS RINCON ROSA~~
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION EN SALUD HERCMN "LA RAZA"

L.M.
DR. DANIEL FLORES LOPEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

Herrera
DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2001-670-0146

NUMERO DEFINITIVO DE PROTOCOLO

[Signature]
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

...a: Direccion General de Biblioteca
...a: difundir en formato electronico e imp.
...endo de mi trabajo recepca.
MORSE: *[Signature]*
CASH: *[Signature]*
M.A.: *[Signature]*

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por ser mi guía en cada instante, por ayudarme a llegar a donde estoy, por cuidarme durante estos 3 años de estancia. Por terminar una especialidad tan bonita y con tanta responsabilidad.

A MI MADRE:

Que aunque no está en vida se que ha de estar feliz con mis logros. Te amo donde quiera que te encuentres. Eres mi ejemplo, tu ternura y cariño están en mi corazón. En mis sueños siempre estás presente.

A MIS HERMANOS:

Por ser mi apoyo incondicional, principalmente a ti Came por que me haz apoyado en momentos de tristeza y alegría y haz llorado y reído a mi lado. Gracias Raúl, Soco, Eduardo, Lety, Javi y Silvia los quiero mucho.

A MIS AMIGOS:

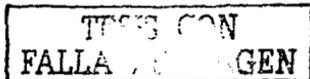
Por que tener amigos es como tener un gran tesoro, gracias por esos momentos de alegría inmensa que alejaron de mi mente los días monótonos y solitarios. A Armando, Arturo, Cloty, Rosi, Marco, Vanesa y Roxana.

GRACIAS DR. DOSTA:

Por ser mi apoyo, por las llamadas de atención, por los consejos, por su alegría, por ser estricto y sobre todo por ser amigo.

A TODOS LOS MEDICOS:

Que se empeñaron en hacer de mí una persona responsable y consciente del dolor ajeno.



INDICE

	PAGINA
RESUMEN	1
ANTECEDENTES	3
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFÍA	15
ANEXOS	17

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN:

Evaluación de la Eficacia de sertraline como ansiolítico en la medicación preanestésica comparado con diazepam. Pozos-Gutiérrez T, Flores-López D, Dosta Herrera J, Cruz-Rodríguez M. HECMN "La Raza" .

Objetivo: Determinar el efecto ansiolítico del sertraline como medicación preanestésica en comparación con diazepam.

Material y métodos: Se realizó un estudio controlado, longitudinal, comparativo y aleatorizado. Se eligieron 236 pacientes divididos en dos grupos de manera aleatoria programados para cirugía electiva y con estado físico ASA 1-2 mayores de 18 a 60 años. El día anterior a la cirugía durante la visita preanestésica, al grupo A se le administró sertraline en tabletas de 50 mg dosis única por vía oral; al grupo B se le administró diazepam en tabletas de 10 mg dosis única por vía oral. El día de la intervención quirúrgica, en la sala preanestésica se realizó la encuesta de Hamilton para evaluar la ansiedad, así mismo se valoró tensión arterial sistólica, diastólica, frecuencia cardíaca, y frecuencia respiratoria final. El análisis estadístico fue realizado mediante medidas de tendencia central, medidas de dispersión y χ^2 .

Resultados: No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los datos demográficos, en el grupo Sertraline 96 casos de ausencia de ansiedad y ansiedad leve 22 casos. En el grupo Diazepam se presentaron 101 casos de ansiedad ausente y ansiedad leve 17 casos con una $P < 0.000$. Al comparar la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria encontramos una $P < 0.04$ y una $P < 0.02$ respectivamente estadísticamente significativos.

Conclusión: La medicación preanestésica con sertraline y/o diazepam son igualmente efectivos para disminuir la ansiedad antes de la intervención quirúrgica.

Palabras clave: Valoración preanestésica, sertraline, diazepam, ansiedad, Escala de Hamilton.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BACKGROUND.

Evaluation of the Efficacy of the sertraline as anxiolytic in the preanesthetic medication compared with diazepam. Pozos Gutierrez T, Flores López D, Dosta Herrera J, Cruz Rodríguez M. HECMN "La Raza".

Objective: to Determine the anxiolytic effect of the sertraline as preanesthetic medication in comparison with diazepam.

Material and methods: Itself performed a study controlled, longitudinal, comparative and randomized. Were chosen 236 patients divided into two groups and randomized, planned for elective surgery and with physical state ASA 1-2, from 18 to 60 years. The previous day to the surgery during the preanesthetic visit, to the group A it was administered sertraline in tablets of 50 mg unique dose by oral duct; to the group B was administered it diazepam in tablets of 10 mg unique dose by oral duct. The day of the surgical intervention, in the preanesthetic room the survey was carried out of Hamilton to evaluate the anxiety, thus same arterial tension valued himself sistólica, diastólica, cardiac frequency, and respiratory frequency end. The statistical analysis was carried out by means of central measures of tendency, measures of dispersion and X². they were statistically significant.

Results: We do not find statistically significant differences in the demographic data, in the group Sertraline 96 anxiety absence cases and light anxiety 22 cases In the group Diazepam were presented 101 absent cases of anxiety and light anxiety 17 cases with a $P < 0.000$. Upon comparing the cardiac frequency and the respiratory frequency we find a $P < 0.04$ and a $P < 0.02$ respectively.

Conclusion: The preanesthetic medication with sertraline and/or diazepam are likewise troops to diminish the anxiety before the surgical intervention.

Key words: Preanesthetic valuation, sertraline, diazepam, anxiety, Hamilton scale.

TRABAJOS CON
FALLA DE ORIGEN

Evaluación de la Eficacia de sertraline como ansiolítico en la medicación preanestésica comparado con diazepam. Pozos-Gutiérrez T, Flores-López D, Dosta Herrera J, Cruz-Rodríguez M. HECMN "La Raza" .

ANTECEDENTES:

El estado psicológico de un paciente programado para cirugía influye intensamente en el resultado de la misma. El temor origina aprensión y ansiedad, inestabilidad del sistema nervioso, y por último resistencia a la anestesia. Cada etapa puede aumentar o disminuir debido a múltiples factores.

La hospitalización es una experiencia psicológicamente desconcertante para cualquier persona.

La respuesta emocional de pacientes quirúrgicos a la anestesia son:

- 1) Reacción de defensa: se manifiesta por falta de cooperación.
- 2) Reacción de conversión: el temor se expresa en dos formas, por una conducta motora poco común y por respuesta autónoma.
- 3) Alteración del sueño en un 40%.
- 4) Trastornos del ánimo, en un 38%, manifestado por fatiga y sentimiento de culpa.
- 5) Deformación de la realidad en un 11% se observa reacción de pánico.

Siempre hay una reacción emocional cuando se sabe que habrá que afrontarse tanto al peligro físico como al dolor.¹

Antes de someterse a la cirugía los pacientes tienden a estar ansiosos, y aún la ansiedad existe mucho antes de que el paciente sea conducido al área preoperatoria.²

Los pacientes pueden presentar complejos síntomas psicovegetativos tales como: trastornos del sueño, ansiedad, trastornos gastrointestinales, cardíacos, circulatorios; siendo cada vez de mayor importancia para la práctica anestésica y con frecuencia constituyen un problema para el anestesiólogo.³

El anestesiólogo debe valorar el estado mental y físico del paciente durante la visita preoperatoria.

Se han realizado estudios previos para medir el nivel de ansiedad perioperatorio.

El Dr. Hamilton publicó su escala en 1959 subrayando que ésta fue diseñada para evaluar neurosis de ansiedad como síndrome y no para evaluar ansiedad como síntoma. La escala consiste en 12 incisos, referentes cada uno a Grupos de Síntomas (estado de ánimo ansioso, tensión, miedos...) junto con una variable que es el inciso 13 (conducta durante la entrevista) Durante su publicación esta escala ha sido utilizada a nivel mundial y en la mayoría de los reportes de investigación clínica es un instrumento básico cuando se requiere la evaluación de ansiedad.^{4,5}

Aunque es muy difícil establecer tipos dentro de la ansiedad, es frecuente referirse a ella como ansiedad normal, ansiedad generalizada, y ansiedad inducida por fármacos o enfermedades. También se consideran los ataques de pánico como una forma de ansiedad aguda y extrema.

El trastorno es más frecuente en la mujer y suele iniciarse entre los 20 y 30 años.

Dentro de los principales factores de riesgo de ansiedad y depresión se encuentran:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Desórdenes orgánicos y mentales.
- Síntomas físicos pobremente controlados
- Historia de hábitos desordenados así como alcohol y drogas.
- Rigidez, pesimismo, extremada necesidad de independencia, y de control.
- Dificultades en las relaciones sociales recientes.

Dentro de las causas más comunes de desórdenes mentales y orgánicos están:

- Prescripción de medicamentos, como opioides, psicotrópicos, corticosteroides, drogas citotóxicas.
- Infecciones como las respiratorias, infecciones urinarias, septicemias.
- Patologías cerebrales macroscópicas.^{5,7}

La fisiopatología de la ansiedad se presenta como una reacción autonómica y del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Hay liberación de catecolaminas incrementada, alteración de niveles de neurotransmisores, con elevación de serotonina y dopamina y disminución del GABA, e hiposensibilidad de receptores alfa 2, presinápticos plaquetarios (y posiblemente postsinápticos). Estas alteraciones se presentan a nivel de la corteza temporal, lóbulo occipital, locus ceruleus y corteza prefrontal

Las extensas conexiones entre el sistema reticular y el vermis cerebeloso apuntan a la posibilidad que también estén implicados en la regulación autonómica de la tensión y ansiedad.

Los estudios del sueño registran un aumento en la latencia del sueño con aumento de las etapas I y II, disminución del sueño profundo, disminución del REM y del tiempo total de sueño.

Los estudios de ansiedad muestran incremento del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo cuando el paciente presenta síntomas leves a moderados de ansiedad, pero se produce vasoconstricción ante síntomas severos. La ansiedad produce hiperventilación, reducción del CO₂ y disminución del flujo sanguíneo cerebral.⁷

Los signos y síntomas que se presentan en la ansiedad son de tres tipos:

De tipo psicológico que incluye:

- Aprensión, preocupación, incapacidad para relajarse.
- Dificultad de concentración e irritabilidad.
- Dificultad para mantener el sueño, pesadillas.

De tensión motora:

- Ataques musculares
- Fatiga.
- Cansancio.
- Cefalea tensional.

Autosómicas:

- Respiraciones acortadas
- Palpitaciones
- Vértigo.
- Sudoración
- Boca seca
- Náusea
- Diarrea
- Frecuencia urinaria.

Con menor frecuencia pueden aparecer vivencias de despersonalización o desrealización. El paciente puede experimentar temor a perder el control, morir o enloquecer.

Habitualmente, se presentan varios síntomas en una misma crisis, aunque existen también crisis monosintomáticas.

Las crisis de angustia suelen durar 5-30 minutos, raramente más. Su curso es variable y es frecuente la tendencia a la cronicidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Casi en la mitad de los casos se desarrolla agorafobia (miedo a encontrarse en lugares o situaciones en los que el individuo considera difícil escapar). Muchos pacientes presentan, además, trastornos depresivos asociados.⁷

El tratamiento anestésico de los pacientes inicia con la preparación psicológica y la medicación preanestésica.

Las principales razones para medicar a los pacientes antes de la cirugía son las siguientes:

- 1) Proveer la relajación mental y emocional.
 - a) Sedación cortical, tranquilización subcortical y amnesia.
 - b) Reducir la actividad del sistema límbico.
- 2) Disminuir los impulsos sensoriales.
 - a) Analgesia para el dolor real.
 - b) Disminución de la actividad de centro talámico.
 - c) Depresión del sistema reticular.
- 3) Reducción del índice metabólico.
 - a) Disminución de los requerimientos de oxígeno.
 - b) Reducción de la cantidad de anestésico necesario.
- 4) Antagonizar los impulsos adversos del sistema nervioso autónomo.
 - a) Bloqueo de la actividad parasimpática.
 - b) Bloqueo de la actividad simpática.^{7,8}

La elección de los fármacos preoperatorios se basa en las mismas consideraciones que la elección de la anestesia.

La terapia psicofarmacológica es una manera de corregir conductas y pensamientos patológicos y/o estados de ánimo por medios químicos o físicos. Los psicofármacos actúan modificando, en el cerebro, procesos fisiológicos y bioquímicos. Este tipo de terapias están en pleno auge debido a que abundan nuevas drogas, a la eficacia de las mismas en el tratamiento de determinados trastornos y a los pocos efectos adversos que producen en la actualidad.⁹

En la iniciación del tratamiento psicofarmacológico influyen diferentes factores:

- Historia previa.
- Estado clínico actual del paciente.
- Objetivos del tratamiento.
- Plan de tratamiento a seguir.
- La eficacia de los fármacos.

Existen numerosos fármacos que tratan la ansiedad entre estos se encuentran los ansiolíticos o tranquilizantes menores que se utilizan en las neurosis, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, trastornos psicósomáticos, depresiones ansiosas, síndromes de abstinencia alcohólicas. Su acción general se debe a que son psicofármacos de acción sedante y tranquilizante y actúan sobre la dopamina y la noradrenalina imposibilitando que se pongan en marcha en los síndromes ansiosos.

Las Benzodiazepinas son las más comúnmente utilizados. Son depresoras del SNC. Tienen un gran efecto en pequeñas dosis; en grandes dosis pueden inducir al sueño. Estos fármacos no tienen efectos antidepresivos, solo sirven para tratar, en algunos casos la ansiedad asociada.

Su aparición ha supuesto un gran avance en el control farmacológico de la ansiedad.

TESIS CON
FALLA DE URGEN

Los benzodiazepinas son depresores parciales del SNC, y por ello, incluso en dosis elevadas, se asocian en raras ocasiones con depresión respiratoria o colapso vasomotor.¹⁰

El clonazepam ha sido el modelo con el cual se comparan todos los ansiolíticos, y no hay otros ansiolíticos que hayan demostrado mayor eficacia contra la ansiedad.¹¹

Los antidepressivos tricíclicos son eficaces en los trastornos de pánico y fobia, existen estudios que afirman que estos son ansiolíticos en los trastornos de ansiedad generalizada.¹²

Algunos antidepressivos también son eficaces en el tratamiento de la ansiedad pero no se administran como primera línea para el tratamiento de este desorden.

Sin embargo los antidepressivos siguen siendo una alternativa para el control de la ansiedad acompañada con otras alteraciones mentales como la angustia y la depresión.

Los inhibidores de la recaptura de serotonina han sido eficaces en el tratamiento de las alteraciones mentales, entre esta la ansiedad.¹³

El clorhidrato de sertralina (a) es un derivado de la naftilamina, su nombre químico es el clorhidrato del (1S, cis)-1-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalénamina.

A las dosis utilizadas en clínica la sertralina bloquea la captura de serotonina por las plaquetas en el ser humano.^{14,15}

Se utiliza en el tratamiento de estados de depresión mayor, en desórdenes obsesivo-compulsivos y también en desórdenes de pánico con efectos antidepressivos y ansiolíticos.¹⁶

Farmacología: Se administran dosis terapéuticas de 50 a 200 Mg. por vía oral. Las dosis encontradas de sertralina a las que los pacientes han presentado mejoría son de 25 a 100 Mg. en donde la mayoría de los pacientes presentan sedación. Su absorción es lenta a nivel del aparato digestivo. Su efecto máximo se observa dentro de 4 a 8 horas. La vida media de eliminación terminal en el plasma es de 22 a 36 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un 98%. Es metabolizada en forma extensa a nivel hepático como "primer paso". En el plasma el principal metabolito es la N-desmetilsertralina que es 20 veces menos activo que la sertralina in vitro y virtualmente inactivo en pruebas farmacológicas in vivo.; su vida media de este metabolito es de 62 a 104 horas. Tanto la sertralina como la N-desmetilsertralina son metabolizados ampliamente en el ser humano. Los metabolitos resultantes se excretan por heces y orina en cantidades iguales y en menos del 0,2% se excreta sin cambios.

Su dosis y la vía de administración es oral en una sola toma de preferencia acompañada de alimentos. La dosis terapéutica inicial es de 50 Mg. diarios hasta una dosis máxima de 200 Mg. al día. Se debe tener precaución en pacientes con disfunción renal y/o hepática.¹⁶

La inhibición por sertraline de la recaptación de serotonina incrementa la transmisión serotoninérgica, que resulta en la subsiguiente inhibición de la actividad adrenérgica en el locus ceruleus. Específicamente, el sertraline deprime el gatillamiento de las neuronas serotoninérgicas del rafe; esto a su vez, aumenta la actividad del locus ceruleus, con la subsiguiente desensibilización de los beta-receptores post-sinápticos y los receptores alfa 2 presinápticos.

Dentro de las reacciones secundarias, estas se presentan en menos del 10%. En el SNC se presenta mareo, fatiga, cefalea, somnolencia, insomnio. En el sistema gastrointestinal: diarrea, náuseas; siendo en estos dos sistemas los principales síntomas. En un 1 a 10% se presentan palpitaciones, en SNC secundariamente se presenta agitación, ansiedad, nerviosismo. A nivel dermatológico presencia de sash. A nivel endocrino y metabólico: disminución de la libido. A nivel gastrointestinal anorexia, constipación, dispepsia, flatulencia, y vomito. En el sistema genitourinario: trastornos de la micción. A nivel neuromuscular: parestesias temblores. A nivel ocular visión anormal. A nivelótico tinitus y Otros como diaforesis.¹⁵ En sus interacciones farmacológicas, todos los fármacos metabolizados por el citocromo P-450 IIDG pueden inhibir el sistema enzimático, entre estas se encuentran la desipramina,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

dextrometofan, halopendol, imipramina, metoprolol, pefterazina, propatenona, tonqazica y sertralina.

Los inhibidores de la mono-amino-oxidasa, antidepresivos tricíclicos y posiblemente las sales de litio pueden producir el síndrome de serotonina con las siguientes características: cambios del estado mental, inquietud, micciones, hiperreflexia, diaforesis, diarrea, shivering y temblores.

El sertralina puede disminuir la aclaración plasmática de algunas drogas como diazepam y tolbutamida que resultan en incremento de sus efectos farmacológicos.

Puede reemplazar a ciertos medicamentos que tienen unión a proteínas plasmáticas como la warfarina, aumentando así los efectos de la misma.¹⁵

En estudios de carcinogenicidad existe un incremento relacionado con la dosis en la incidencia de adenomas hepáticos en ratones machos CD-1, la sertralina en dosis de 10 a 40 mg/kg de peso corporal hasta 10 veces la máxima dosis recomendada en humanos miligramo por metro cuadrado de superficie corporal. Sin embargo, los adenomas hepáticos tienen una proporción variable de ocurrencia espontánea en el ratón CD-1; se desconoce el significado de este resultado para su uso en humanos. No se observó un aumento de los adenomas hepáticos o carcinomas hepatoocelulares en ratas Long Evans o en ratones hembras CD-1 que recibieron dosis de hasta 40 mg/kg. Las ratas hembra que recibieron 40 mg/kg presentaron un incremento de adenomas foliculares de las tiroides, no acompañados de hiperplasia tiroidea. Las ratas que recibieron 10 a 40 mg/kg evidenciaron un aumento de adenocarcinomas uterinos, comparados con los controles con placebo, pero este efecto no estaba claramente relacionado con la droga.

En cuanto a la mutagenicidad, la sertralina no tiene efectos genotóxicos en estudios con activación metabólica o sin ella, basada en la validación de mutación bacteriana, validación de mutación de linfoma murino o los test de aberraciones citogénicas in vivo en médula ósea murina y en linfoma murino o los tests de aberraciones citogénicas in vivo en médula ósea murina en linfocitos humanos in vitro.

Entre las precauciones se encuentra que hay una activación de manía o hipomanía por lo que durante las pruebas previas a la comercialización, en aproximadamente 0.4 % de los pacientes tratados con sertralina se observó este problema. Su activación también ha sido informada en una pequeña proporción de pacientes con importantes trastornos afectivos tratados con otros antidepresivos comercializados.

La pérdida ponderal significativa puede ser un resultado indeseado del tratamiento con sertralina en algunos pacientes, pero en promedio, los pacientes en ensayos controlados presentaron mínima pérdida ponderal, 1 a 2 libras, frente a cambios más pequeños en los que recibían placebo. Solo en raras ocasiones los pacientes medicados con sertralina han discontinuado su tratamiento debido a pérdida ponderal.

En relación con pacientes con convulsiones, y reciben tratamiento con sertralina debe ser empleada con cuidado, en semejanza con otros antidepresivos.

Presenta un débil efecto uncósúrico que está asociada con una reducción media del ácido uncósúrico de aproximadamente el 7%. El significado clínico de este débil efecto uncósúrico es desconocido y no hubo informes sobre insuficiencia renal aguda con su uso.

En casos en los que se pueda presentar sobredosis, en un estudio previo han presentado 3 casos de sobredosis de sertralina (aprox. 750-2100 mg). No fue necesaria ninguna terapia específica para ninguno de los 3 pacientes, todos los cuales se recuperaron por completo.

Entre los efectos de la reproducción se encuentra en relación a la fertilidad, se observó disminución de la misma en 1 a 2 estudios en ratas que recibieron 80 mg de sertralina por kilo de peso corporal que representó 20 veces la máxima dosis humana sobre una base de mg/kg y 4 veces la máxima dosis humana con base mg/m².

Con lo que respecta al embarazo, no se han realizado en humanos estudios adecuados y bien controlados. No se demostraron efectos teratogénicos en estudios en ratas y conejos que recibieron 20 y 10 veces la dosis máxima humana mg/kg, respectivamente. Sin embargo, en fetos de hembras que recibieron dosis aproximadamente 2,5 a 120 veces la dosis máxima humana en mg/kg dosis, sertralina estaba asociada con dosificación demorada, probablemente secundaria a los efectos experimentados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

por las hembras. En dosis tan bajas como aproximadamente 5 veces la máxima dosis humana en mg/kg, hubo una disminución neonatal. La disminución de la sobrevivencia de las crías probablemente fue debida a exposición en útero de sertralina; se desconoce el significado clínico de estos efectos. En la dependencia física y psicológica se encontró que como con cualquier nueva droga activa sobre el SNC los médicos deben evaluar cuidadosamente la historia de abuso de droga y hacer el seguimiento de tales pacientes en forma muy controlada.¹⁵

Por otra parte en lo que respecta a las benzodiacepinas el prototipo es el diazepam para el manejo de la ansiedad es el más antiguamente utilizado.

El diazepam es una benzodiacepina relacionada químicamente con el clordiazepóxido, se le considera el prototipo de las benzodiacepinas. La mayoría de las benzodiacepinas derivan de un mismo núcleo 1-4 benzodiacepina a partir del cual se han sintetizado un gran número de derivados.

En general la introducción de átomos halogenados en posiciones 7,2 y 6 incrementan la potencia, el anillo en posición 5 es imprescindible para la actividad farmacológica ya que todas las benzodiacepinas que deprimen el SNC tienen un sustituyente en esta posición.

El diazepam es un compuesto básico con un P_{Ka} de 3.4 y casi totalmente bajo en forma no ionizada a pH fisiológico de 7.4 pudiendo así atravesar membranas celulares. Es un compuesto cristalino incoloro, insoluble en agua, muy liposoluble.

Su uso clínico es para obtener efectos hipnóticos, sedantes, a dosis de 10 mg con efectos soportar semejante a 10 mg de morfina IM.¹⁷

Mecanismo de acción: produce reducción de la actividad del SNC con disminución de la ansiedad y con efecto calmante. El sitio específico de acción es a nivel del sistema límbico y de la amígdala, afectando también al cerebro medio, hipocampo y corteza cerebral. En estas regiones se encuentran receptores del ácido gamma aminobutírico. Como consecuencia de la facilitación de acción del GABA se favorece el influjo del cloro dando lugar a una hiperpolarización de la membrana y una inhibición de la transmisión en el S.N.C. La unión a receptores es de alta afinidad, así la ocupación de receptores en un 20% tiene un efecto amnésiante, en el 30 al 50% produce sedación y por encima del 60% se produce pérdida de la conciencia.

A nivel de la médula espinal hay al parecer un aumento de la inhibición presináptica de terminales neuronales aferentes en las astas grises posteriores del arco reflejo primario.

Farmacocinética: Su absorción es principalmente a nivel oral en un 85 a 100% siendo esta absorción más fiable que a nivel intramuscular.^{17,18}

El inicio por vía oral es de 20 a 30 minutos.

La unión a proteínas plasmáticas es elevada principalmente a la albúmina en un 98%. Su vida media de 24 hrs. La vida media alfa es de 90 a 130 min. El volumen de distribución central es de 0.31 a 0.41 L/kg.

El metabolismo del diazepam se realiza mediante oxidación inactivándose por esta vía, el aclaramiento plasmático se incrementa también en fumadores con relación dependiente al número de cigarrillos fumados. El diazepam da lugar a dos metabolitos activos, el oxazepam y el desmetildiazepam con una vida media de 53 hrs.¹⁹

Las acciones a nivel del aparato respiratorio son depresión respiratoria dosis-dependiente, la respuesta a la hipoxia bajo hipercapnia se ve disminuida.

Los efectos a nivel del SNC. Produce en un intervalo de 2 a 3 minutos sedación, disminución del conocimiento y posteriormente sueño en relación con la dosis. En forma temprana puede presentarse verborrea y desinhibición psicomotriz. Produce amnesia en menor grado que midazolam, disminuye el consumo de oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo cerebral, manteniéndose una relación constante, está desprovisto de propiedades analgésicas.^{17,18}

Dentro de los efectos secundarios tras la administración de diazepam son a nivel cardiovascular bradicardia, paro cardíaco, colapso cardiovascular e hipotensión. En el SNC se presenta amnesia, ansiedad ataxia, depresión, disartria, fatiga, cefalea, insomnio, fosfenos, alteraciones de la memoria, somnolencia. En el Sistema respiratorio se puede presentar apnea, descenso en la frecuencia respiratoria, laringoespasmo. A nivel gastrointestinal se presentan cambios en la salivación,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

constipación, diarrea, aumento o disminución del apetito, náuseas, vómito, xerostomía. Otros como diaforesis, rash, disminución de la libido, visión borrosa, diplopía.¹⁹ Las interacciones que se presentan con el etanol es que se puede intensificar su absorción sistémica a nivel del tracto gastrointestinal e inhibir el metabolismo del fármaco, existe tolerancia cruzada entre ambos. La cimetidina y el disulfiram producen por inhibición metabólica un incremento en la toxicidad de las benzodiacepinas. Se incrementa la toxicidad cardiovascular de la amiodarona y se reduce el efecto de la levodopa, también se presenta interacción con anticonceptivos orales, betabloqueadores y amitriptina, fluoxetina, cimetidina, ácido valproico, los cuales aumentan su toxicidad. Se reducen sus efectos con nifedipina y teofilinas. Con anestésicos locales se produce un incremento en el nivel plasmático de bupivacaína.¹⁸

Se han realizado estudios acerca del tratamiento adecuado de la ansiedad y de la ansiedad combinada con depresión y otros que evalúan la eficacia de sertralina y otras drogas en el manejo de la depresión. En un estudio se evaluó la eficacia de sertralina comparada con imipramina en diferencias de género. Para esto se estudiaron a 400 mujeres, y 235 hombres por 12 semanas administrándose dosis de imipramina y sertralina por 12 semanas después de un placebo realizándose el estudio a doble ciego, como resultados se observó que las mujeres presentaron una mejor respuesta al sertralina ante la depresión que los hombres esto probablemente está involucrado en relación a niveles hormonales que impidan una adecuada respuesta con la imipramina.²⁰

En otro estudio se evaluó la eficacia y tolerabilidad de sertralina y paroxetine en delirios depresivos, para esto se analizaron a 46 pacientes hospitalizados con características depresivas durante 6 semanas en un estudio doble ciego. Como resultados se encontró que el sertralina es eficaz más que la paroxetine en el tratamiento de depresión en un porcentaje de 75 a 46% respectivamente.²¹

También se ha estudiado la eficacia de sertralina con nortriptilina en pacientes con depresión mayor de edad avanzada para esto se incluyeron a 266 pacientes de 60 años de edad administrándose en forma de doble ciego amitriptilina y sertralina. Como resultados se encontró que tanto el sertralina como la amitriptilina tienen una eficacia similar en el tratamiento de la depresión mayor pero que sin embargo la amitriptilina presentó como efectos secundarios un incremento de la frecuencia cardíaca a diferencia del sertralina que no presentó otros efectos secundarios.²²

La sertralina fue también comparada con placebo en un estudio a dosis fija, doble-cego, controlado frente a placebo (grupo paralelo), con 325 pacientes no deprimidos y con diagnóstico de ansiedad; se utilizan dosis de 50, 100 y 200mg/d, aunque no se encuentran diferencias significativas entre las tres dosis, parece que se obtienen mejores resultados con los 200mg/d de sertralina²³, este es un punto de controversia pero parece que todo indica que para muchos pacientes serán suficientes dosis de 50mg/d pero en otros será necesario aumentar hasta 200, según la respuesta clínica, no debiéndose aumentar la dosis prematuramente.²⁶

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS:

Previa aprobación del Comité de Investigación Local y consentimiento informado por escrito de los pacientes. Se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo aleatorizado y abierto, a pacientes programados para cirugía electiva cuyo estado físico fue ASA 1-2, que reunieron los criterios de inclusión: sexo masculino y femenino, con una edad comprendida entre los 18 y 65 años de edad, programados para cirugía electiva, sin trastornos a nivel hepático, renal, y/o cardiovascular.

En la visita preanestésica se realizó un día antes del procedimiento quirúrgico, tomando el peso, talla, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y diastólica de los pacientes. La selección del paciente al grupo de investigación que perteneció fue al azar en el grupo A o grupo B, sin saber los pacientes a que grupo pertenecieron y sólo el anestesiólogo tuvo conocimiento de esto.

Posteriormente los pacientes seleccionados del grupo A se les administró sertralina en tabletas de 50 mg (1 tableta) en dosis única por vía oral, en el momento de la visita preanestésica.

A los pacientes del grupo B se administró diazepam en tabletas de 10 mg (1 tableta) en dosis única por vía oral, en el momento de la visita preanestésica.

El día de la intervención quirúrgica y posteriormente al ser llevados a la sala preanestésica se les realizó la encuesta de la escala de ansiedad de Hamilton.

La información fue captada a través del Formato de escala de ansiedad de Hamilton donde se valoró el nivel de ansiedad de acuerdo a diversas preguntas las cuales evalúan por puntaje el nivel de ansiedad encontrando que de 0 a 6 puntos la ansiedad está ausente, de 7 a 20 puntos, la ansiedad es leve, de 21 a 34 puntos es moderada, de 35 a 48 puntos es severa, y mayor de 49 es una ansiedad muy severa, ó altamente incapacitante.

Se incluyó un anexo de "observaciones" en donde el paciente nos refirió si presentó alguna molestia con el uso de sertralina ó diazepam.

El estudio se hizo como un ensayo clínico controlado, longitudinal, comparativo y aleatorizado. El análisis estadístico fue a través de "Chi" cuadrada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Datos Demográficos:

Fueron estudiados 236 pacientes de los cuales 137 fueron mujeres y 99 hombres Para el grupo Sertraline correspondieron 70 mujeres y 48 hombres. Para el grupo Diazepam correspondieron 67 mujeres y 51 hombres. El estado físico para el total de pacientes fue para ASA I de 48 pacientes y ASA II un total de 188 pacientes. De los cuales para el grupo Sertraline el total de pacientes ASA I fue de 28 y ASA II de 90. En el grupo Diazepam para el estado físico ASA I correspondieron 20 pacientes y ASA II en 98 pacientes. Para ambos grupos, la edad de los pacientes varió entre 20 a 64 años con una media de 34.81 ± 10.39 . El peso de los pacientes osciló entre 38 a 89 kilogramos con una media de 66.11 ± 9.11 . La talla de los pacientes varió entre 1.30 a 1.80 metros con una media de 1.60 ± 0.13 . Ver tabla No. 1.

Signos Vitales:

Dentro de los signos vitales previos a la administración de sertraline y/o diazepam fueron los siguientes:

La Presión arterial sistólica inicial para Sertraline fue de 122 mmHg como media y para Diazepam de 125 mmHg como media.

La presión arterial diastólica inicial para Sertraline tuvo una media de 72 mmHg y para Diazepam una media de 73 mmHg.

La frecuencia cardiaca inicial para Sertraline tuvo una media de 73 latidos por minuto y para Diazepam de 72 latidos por minuto.

La frecuencia respiratoria inicial para Sertraline tuvo una media de 19 por minuto y para Diazepam de 18 por minuto.

Posterior a la administración de Sertraline y Diazepam, los signos vitales encontrados fueron los siguientes:

La Presión arterial sistólica final para Sertraline tuvo una media de 117 mmHg y para Diazepam una media de 117 mmHg; con una significancia estadística de $P > 0.87$. Ver gráfica No. 1.

La Presión arterial diastólica final para Sertraline tuvo una media de 70 y para Diazepam tuvo una media de 68 con una significancia estadística de $P > 0.06$. Ver gráfica No. 2

La Frecuencia cardiaca final para Sertraline tuvo una media de 71 y para diazepam tuvo una media de 68; con una $P < 0.04$ siendo estadísticamente significativo. Ver gráfica No. 3.

La frecuencia respiratoria final para Sertraline tuvo una media de 18.9 y para Diazepam una media 18.6 con una $P < 0.027$ estadísticamente significativa. Ver gráfica No. 4.

Escala de Ansiedad de Hamilton:

Para el grupo Sertraline se presentaron 96 casos como escala de ansiedad Ausente, con un puntaje de 0 a 6. Para Ansiedad Leve se presentaron 22 casos con un puntaje de 7 a 20. Para ansiedad Moderada y Severa no se presentó ningún caso.

Para el grupo de Diazepam se presentaron 101 casos como escala de ansiedad ausente con el mismo puntaje. Para ansiedad Leve se presentaron 17 casos con el puntaje correspondiente. Para ansiedad Moderada y Severa no se presentó ningún caso, con una $P < 0.000$, estadísticamente significativa.

Reacciones secundarias:

Se presentaron un total de 67 casos con "efectos indeseables" para el grupo Sertraline de los cuales 42 fueron de insomnio y 25 con malestar epigástrico. Para el grupo Diazepam se presentaron 44 casos de reacciones secundarias de los cuales 20 fueron cefalea y 24 náuseas.

TRABAJO CON
FALLA EN EL MANEJO

DISCUSIÓN:

Encontramos que para los datos demográficos en ambos grupos las tendencias fueron semejantes. En el estado físico se encontraron más en ASA II que en I, lo cual era de esperarse debido a las patologías de base por las que se intervenirían los pacientes. En cuanto al sexo de los pacientes encontramos más mujeres que hombres, lo cual apoya a nuestro estudio debido a que la ansiedad se presenta en forma predominante en el sexo femenino.

El peso, talla, y edad fue semejante para ambos grupos cumpliendo con los criterios de inclusión establecidos.

En cuanto a los valores de las constantes vitales para cada grupo se presentó significancia estadística en la frecuencia cardíaca final con relación a la inicial con una $P < 0.04$ y en la frecuencia respiratoria final en relación a la inicial con una $P < 0.02$, para ambos grupos. Por lo que se refiere a la eficacia de la ansiedad se encontró que para el grupo de Sertraline hubo 22 casos de ansiedad leve y 92 con ausencia de ansiedad no presentándose ningún caso para ansiedad moderada ni severa conforme a la puntuación dada por la encuesta realizada en la escala de Ansiedad de Hamilton.

Para el grupo Diazepam se presentaron 17 casos de ansiedad leve y 101 con ausencia de ansiedad con un total de 118 pacientes para cada grupo con una $P < 0.000$ estadísticamente significativa

Esto nos refleja que para la ansiólisis es tan eficaz sertraline como diazepam, debido a que en ambos grupos se presentó una ausencia de ansiedad en la mayoría de los casos con un porcentaje de 77.97% en el grupo sertraline y en un 85.59% en el grupo diazepam.

En un estudio nos refiere que las crisis de angustia suelen ceder espontáneamente en 5-10 minutos. A menudo se atribuye la mejoría a cualquier fármaco que se haya administrado, cuando es posible que la remisión de las crisis haya sido espontánea. No obstante, conviene administrar benzodiazepinas tan pronto como se manifiesten los primeros síntomas de una crisis.²⁵

En un meta-análisis de sertralina sobre 407 pacientes mostró diferencias significativas entre dosis de sertralina de 50-200 mg/d versus placebo. En este estudio también se constata la alta tasa de respuestas favorables en el grupo placebo, un 47-50% de los pacientes con placebo, redujeron tanto las crisis de pánico como los ataques con síntomas limitados y la ansiedad anticipatoria.²⁶

De esta forma podemos concluir que en un estado de ansiedad lo importante es romper con el cuadro sintomático siendo eficaces para esto tanto las benzodiazepinas como los antidepresivos.

Esto también se refiere en un estudio el cual evaluó la eficacia de los medicamentos en el manejo de la ansiedad: para esto se encontró que las benzodiazepinas, las azirropironas, y los antidepresivos son efectivos para aliviar la ansiedad.²⁴

En nuestro estudio encontramos reacciones secundarias propias de los fármacos administrados que para los pacientes medicados con Sertraline 42 presentaron insomnio en un 35.59% y malestar epigástrico 25 pacientes con 21.19% siendo esto lo único que refirieron los pacientes como "molestias". Los efectos secundarios que se mencionan son también los más frecuentes reportados en la literatura previa.

Para el grupo de Diazepam se presentaron como efectos secundarios cefalea en 20 pacientes que representó el 16.95% de los casos y náuseas en 24 casos representando un 20.34% de los casos.

Un solo paciente presentó Rash representando el 0.85% de los casos. Sin que la literatura refiera que esto se presenta con una mayor ó menor frecuencia.

En otros estudios preliminares con sertralina y diazepam en relación con los efectos secundarios se encontró que al administrar sertralina, en pacientes con ansiedad, se administraron dosis de 50-200mg/d y comparándolo con placebo, durante un periodo de 8 semanas. Se concluyó que la sertralina fue más efectiva que el placebo, y bien tolerada. Solamente el 2% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Los efectos secundarios más comunes fueron náuseas, insomnio, dispepsia y fallos eyaculatorios.²⁷

Las benzodiazepinas son los medicamentos más comúnmente usados en el manejo de la ansiedad, entre estas el principal es el diazepam a dosis de 5 a 10 mg sin embargo dentro de los efectos secundarios a su uso se encontraron tolerancia, daño psicomotor y somnolencia que se presentan al abusar de las dosis. Cuando las benzodiazepinas se combinan con otros sedativos como el alcohol se

TESIS
FALLA DE

ocasionan daños importantes , caídas repentinas, accidentes automovilísticos. En personas de edad avanzada se ha presentado como efectos secundarios alteraciones cognitivas por su administración, y por lo tanto deben evitarse en personas de edad avanzada.^{23,27} Por lo tanto en referencias previas y en lo encontrado en nuestro estudio observamos que tanto diazepam como sertralina tienen una importante disminución de la ansiedad siendo diazepam quien presentó un porcentaje mayor de ansiólisis en relación con sertralina con una diferencia entre ambos de 7.62 puntos porcentuales. En las reacciones secundarias encontradas se observó que sertraline presentó un mayor porcentaje de reacciones con 56.78% del total de casos y con diazepam se presentan reacciones secundarias en 38.14% del total de los casos con una diferencia entre ambos de 18.64%, por lo que se encuentra en mayor ventaja diazepam que sertraline en forma global para disminuir la ansiedad con menores reacciones secundarias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

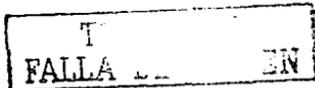
CONCLUSION:

Nosotros concluimos en este estudio que tanto diazepam como sertraline son eficaces en el manejo de la ansiedad como medicación preanestésica en los pacientes sometidos a cirugía electiva del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional La Raza; sin embargo en cuanto a las reacciones secundarias hay menores efectos con diazepam que con sertraline.

TESIS CON
TALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA:

1. Collins, Vincent. Anestesiología, 3ª ed, Ed. Mac Graw-Hill Interamericana. México 1996; 1:256
2. Wikinsky S, Lombardo M, Medina L, Rubio M. Lack of anxiolytic effect of diazepam in preanesthetic medication. *British Journal of Anaesthesia*. 1994;72: 694-696.
3. Albrecht M, Barger W, Laux P. *Psychofarmaca and Verkehrssicherheit* Z. 1995;16:1215-1228.
4. Hamilton. A diagnosis and rating of anxiety Br. J. Psych. 1969; 3: 76-79.
5. Harrison T, Resnick W, Wintrobe M, y cols. Principios de Medicina Interna. 13ª Ed 1994. Editorial Mc-Graw Hill- Interamericana. 1998;1:51-55.
6. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating B. J. Med Physio. 1959; 32: 50-55.
7. Dunner, D.L., Bowman, E.S. & Nurnberger, J.I. Genetics of psychiatric diagnosis and treatment. In *Current Psychiatric Therapy*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1993.
8. Ronald D. Miller. Anestesia. 4ª. ed, Ed. Harcourt-Brace. México 1998. Vol. 1: 17.
9. Barash P, Cullen B. et al. Anestesia clínica. 3ra. Ed, Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. México 1997; 1:230.
10. Stoening, Robert. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 3ra. Ed, Ed. Lippincott Raven. Philadelphia, USA. 1999.
11. Joel G, Lee E, Perry B. Las bases farmacológicas de la terapéutica 9ª. Ed. Ed Mc Graw-Hill Interamericana, México 1991; I: 385.
12. Harrison T, Wilson B, Martin F. Principios de medicina interna, 12ª. Ed, Ed Mc Graw-Hill Interamericana. México 1996; I: 1240-1241.
13. Goldberg R, Fapa J. Diagnostic dilemmas presented by patients with anxiety and presión. *American Journal of Medicine* 1995; 98: 278-284.
14. Goodman L S, Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica 8 Ed, Ed Panamericana. México DF. 1991 sección III:385-398.
15. D.P Doogan, MRCP, Caillard Sertraline: A new Antidepressant J Clin Psychiatry August 1988;46-51
16. Andrew J. Donnelly, Phem D, Cunningham F, Pharm D, Verna L. Baughman. *Anesthesiology and Critical Care Handbook* 3rd Edition 2000-2001:794-796.
17. Ronald D, Miller. *Anesthesia Library* Fourth Ed. Ewd. Harcourt Brace 1998:2979-3022.
18. Collins, Vincent. Anestesiología 3a Ed, Ed Mac Graw-Hill Interamericana. México 1996; 1:759-765.
19. Andrew J. Donnelly, Phem D, MBA, Francesca E. Cunningham, Pharm D Verna L. Baughman, *Anesthesiology and Critical Care Drug Handbook* 3rd Edition 2000-2001:252-254.
20. Komstein S, Schatzberg A, Thase M y cols. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *The American Journal of psychiatry* 200; 158: 1531-1532.
21. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M y cols. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *The American Journal of Psychiatry* 2000; 157:729-736.
22. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff A y cols. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *British Journal of Psychiatry* 2000; 157: 729-736.
23. Hannu J, Lauri S, Kai T, Anneli M. Sublingual Triazolam versus per oral diazepam as a premedication for general anaesthesia. *Canadian Journal Anesthesia* 1995; 42:862-868.
24. Bottcher M, Behrans J, Moller E, Christensen J. ACE inhibitor premedication attenuates sympathetic response during surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72: 633-637.



25. Chouinard G, Goodman W, Greist J, Jenike M, Rasmussen S, White K, et al. Results of a double-blind placebo controlled trial of sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:279-84.
26. Greist J, Chouinard G, DuBoff E. Double-blind comparison of three doses of sertraline and placebo in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(2):289-95.
27. Pollacck M, Wolkow R, Clary C. Sertraline treatment of panic disorder: Combined results from two placebo-controlled trials. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:569.
28. Nisenson LG, Pepper CM, Schwenk TL y cols. The nature and prevalence of anxiety disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*, 1998; 20: 21-28.

TESIS CON
FALLA DE GEN

ANEXOS

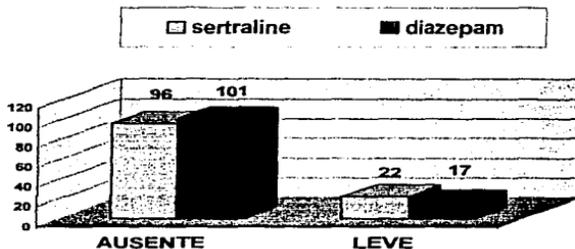
TABLA No. 1

DATOS DEMOGRAFICOS

	HOMBRES	MUJERES	PESO MEDIA/D.S.	TALLA MEDIA/D.S.	EDAD MEDIA/D.S.	ASA I/II
SERTRALINE	70	48	--	--	--	28/90
DIAZEPAM	67	51	--	--	--	20/98
TOTAL	137	99	66.11 ± 9.11	1.60 ± 9.13	34.81 ± 10.39	48/188

GRAFICA No. 1

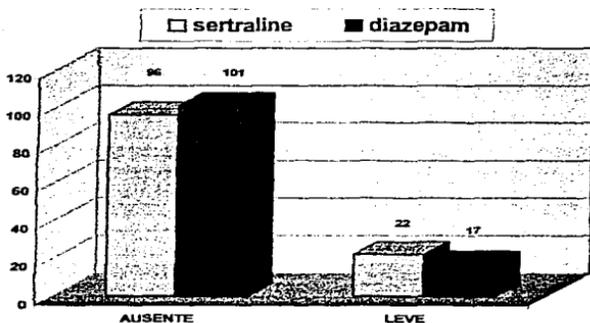
PRESION ARTERIAL SISTOLICA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA No. 2

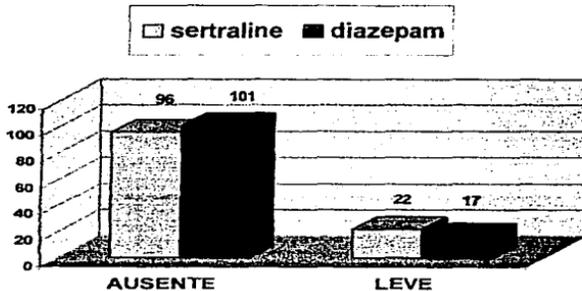
PRESION ARTERIAL DIASTOLICA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA No. 3

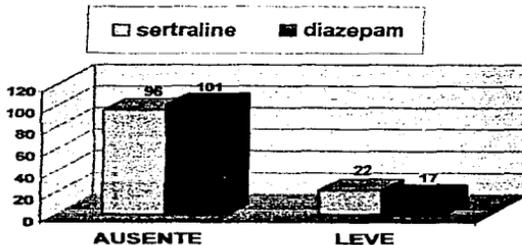
FRECUENCIA RESPIRATORIA



GRAFICA No. 4

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FRECUENCIA CARDIACA



ESTA TESIS FUE REALIZADA POR
EL INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

GRAFICA No. 5

ESCALA DE ANSIEDAD DE HAMILTON

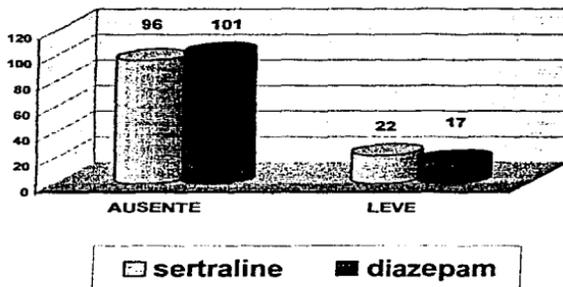


TABLA No. 2

EFFECTOS SECUNDARIOS

REACCION	SERTRALINE	DIAZEPAM
	No. Casos / Porcentaje	No. Casos / Porcentaje
INSOMNIO	42 / 35.5%	0 / 0%
MALESTAR EPIGASTRICO	25 / 21.1%	0 / 0%
CEFALEA	0 / 0%	20 / 16.9%
NAUSEAS	0 / 0%	24 / 20.34%
RASH	0 / 0%	1 / 0.85%

TESIS CON
FOLLA DE ORIGEN