



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"
I. S. S. S. T. E.

**MEDICACION PREANESTESICA CON
LORAZEPAM VIA ORAL**

T E S I S D E P O S G R A D O
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
M E D I C O A N E S T E S I O L O G O
P R E S E N T A :
DR. ADALBERTO ANTONIO PEREZ

ASESOR DE TESIS: DR. ARMANDO AVILA LOPEZ



MEXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. WILFREDO JIMENEZ HERNANDEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. FERNANDO
QUIROZ GUTIERREZ, ISSSTE"

DR. M. JORGE ROSAS GARCIA
JEFE DEL SERVICIO Y PROFESOR TITULAR
DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA "DR.
FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ. ISSSTE"

DR. ARMANDO AVILA LOPEZ
PROFESOR TITULAR
Y ASESOR DE TESIS
"DR. FERNANDO QUIROZ GTZ.
ISSSTE"

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS.

A ti, Alma Rosa, por todo tu apoyo y sacrificio.

A mis hijos, mis motivos, con todo mi amor.

Betin Q.E.P.D.

EDGAR
ALDAIR
ADMAIR
SAORI

A mis Padres: Profa.: Petra Pérez Gómez
Prof.: Luciano R. Antonio C.
Por su ejemplo.

A mis hermanos: Ángel
Rosendo
Minerva
Arturo
Víctor
Ulises
A Rosi y Lorena

POR ESTAR UNIDOS ESN TODO MOMENTO.

A mis verdaderos Maestros que participaron en mi formación, sin egoísmo, por su buena fe, por su paciencia, gracias.

A los C.:
Dr. Manuel Bustamante Lodoza.
Dr. Salomón Than Clemente.
Dr. Federico Álvarez Castel.

Por su alta Investidura.

A mis compañeros de Generación:

Carmen.
Ignacio.
Jesús

Por los momentos compartidos.

A los Hospitales que me formaron:

- 1.- Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutierrez”
I.S.S.S.T.E. México, D.F.**
- 2.- Hospital de Traumatología y Ortopedia
“Lomas Verdes” I.M.S.S. México, D.F.**
- 3.- Hospital para el Niño Poblano, S.S.A.
Puebla, Puebla.**
- 4.- Hospital General I.S.S.S.T.E. Xalapa, Ver.**

INDICE.

	PAGS.
1.- Introducción	1
2.- Marco Teórico	3
3.- Benzodiazepinas	4
a) Química	4
b) Propiedades Farmacológicas	5
c) Farmacocinética	9
d) Efectos sobre S.N.C.	20
e) Efectos sobre Aparato Digestivo	22
f) Efectos sobre Aparato Respiratorio	23
g) Efecto sobre Aparato Cardiovascular	23
4.- Anestésicos Locales	24
a) Lidocaina	25
b) Clasificación de Lidocainas	27
5.- Medicación Preanestésica	28
6.- Objetivos	31
7.- Material y Métodos	31
8.- Resultados	33
9.- Discusión	35
10.- Conclusiones y Comentarios	36
11.- Bibliografía	37

INTRODUCCION.

La medicación preoperatoria ha ocupado un lugar importante en el desarrollo de la atención anestésica pues se consiguen con ella condiciones óptimas para una inducción sin complicaciones.

La situación se angustia ó al menos de “ligera preocupación” como algunos pacientes lo refieren. Les provoca alteraciones somáticas como insomnio y manifestaciones que van desde cefaleas, a trastornos digestivos respiratorios, cardiovasculares, etc. Asimismo se ha observado que por mínimo que sea el riesgo anestésicoquirúrgico produce en el paciente una respuesta caracterizada por liberación de sustancias vasoactivas aumento que se produce en la F.C., T.A., F.R. sudoración diaforesis etc., siendo estos motivos por lo que el anestesiólogo prescribe fármacos tranquilizantes solo o asociados, que tienen como fin disminuir la excitabilidad refleja tendiente aminorar el stress.

La medicación preanestésica tiene como propósito que el paciente se presente a la sala de operaciones, tranquilo y cooperador, en las últimas décadas se han empleado con este fin en lugar preponderante los medicamentos benzodiazepínicos, para abolir o minimizar el miedo ó ansiedad.

Recientemente se ha introducido el Lorazepam por vía oral en la medicación preoperatorio, este fármaco posee importante acción ansiolítica, hipnótica y amnésica.

Se observó en la mayoría de los pacientes medicados con otra benzodiazepinas la noche previa a la cirugía no se conseguía una sedación satisfactoria lo cual motivo el empleo de el Lorazepam vía oral en la medicación preanestésica dos horas previas al acto anestésico.

En el presente estudio clínico comprobamos los óptimos resultados que se obtienen con este fármaco. Por lo que creemos que su empleo debiera ser más frecuente.

MARCO TEORICO.

Desde la antigüedad se han usado pociones para provocar el sueño, la historia y el folklore nos ofrecen ejemplo de usos románticos y siniestros con bebidas alcohólicas varias hierbas y brebajes para producir estupor y permitir así el libre juego de la intriga el adulterio ó las transformaciones mágicas. Las porciones se usaban también para sedación e hipnosis, pero eran demasiado imprevisibles para perdurar en la medicina moderna. El primer agente introducido específicamente como sedante y después como hipnótico fue el bromuro en 1863 solamente cuatro drogas hipnótico-sedante, como el hidrato de cloral, paraldehido, uretano, y el sulfonal se usaron antes de 1900. ⁽¹⁾

El Barbital se introdujo en 1903 y el fenobarbital en 1912. Su éxito dio origen a la síntesis y a la prueba de más de 2,500 barbitúricos de los cuales aproximadamente 50 se distribuyen comercialmente. Los barbitúricos dominaron la escena con tal fuerza, que menos de una docena de hipnóticos sedantes de otro tipo salieron a la venta con éxito antes de 1960 y varias drogas antes populares cayeron en el olvido. La introducción del clordiazepoxido en 1961 fue el inicio de una época de gran auge de benzodiazepinicos.

Los compuestos de este tipo se sintetizaron inicialmente en la década de 1930. la primera benzodiazepina de éxito fue el clordiazepoxido, fue desarrollada por los

laboratorios Roche. La prueba en animales indicaron que el clordiazepoxido tenía interesantes propiedades miorelajantes, anti estriquina, y bloqueadores de los reflejos espinales. También produjo la demostración de muchas especies de domesticación animal, con dosis mucho menores que las necesarias para producir ataxia o hipnosis. Este efecto amansador en los monos llevó al ensayo clínico de la droga en el hombre para determinar sus efectos ansiolíticos. ^(1,2)

BENZODIAZEPINAS.

QUIMICA:

Más de 2000 benzodiazepinas se han sintetizado y más de 100 se han utilizado para probar su actividad hipnótica y de otro tipo.

La estructura de 1-4 benzodiazepina es solamente la porción de anillo fusionado donde las posiciones claves están numeradas. No obstante todas las benzodiazepinas importante que deprimen el S.N.C. contienen un sustituyente 5-aril o 5-ciclohexenil. Además del requerimiento aparente del grupo 5-aril la relación estructura actividad no siempre es estricta. En la posición 7 los grupos de retiro de electrones aumenta, los grupos de liberación de electrones y los grupos grandes supri la actividad. Los sustituyentes de otras partes de este anillo aromático tienen un efectoi negativo. La naturaleza química de los sustituyentes en las posiciones la 3 es muy variable. Una baja

densidad electrónica es el nitrógeno, la 4 es común entre todas las benzodiazepinas útiles ó promisorias.

Un sustituyente 2 en 5 –fenil no es esencial, pero los grupos de retiro de electrones aumentan la potencia. Los sustituyentes en otras partes de este anillo decrecen la actividad. El estudio de la relación estructura actividad no puede explicar hasta ahora los diferentes espectros farmacológicos de las diversas benzodiazepinas - excepto que el grupo 7-nitro aumenta la capacidad anticonvulsiva.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

Los efectos de las benzodiazepinas resultan prácticamente siempre de las acciones de estas drogas sobre el sistema nervioso central, aún tomado la dosis letal. En el hombre y otros mamíferos lo más prominente de estos efectos son sedación, hipnosis, menos ansiedad, relajación muscular y actividad anticonvulsiva. Una de las benzodiazepinas, el alprazolam, puede tener actividad antidepresiva.

Únicamente dos efectos de este tipo de drogas parecen deberse a acciones sobre los tejidos periféricos; la vasodilatación coronaria que se ve después de la administración IV de dosis terapéuticas de ciertas benzodiazepinas, y el bloqueo neuromuscular con dosis muy altas. Las concentraciones elevadas de benzodiazepinas pueden deteriorar la conducción nerviosa, deprimir el músculo liso y estriado y matar

algunas bacterias así como inhibir la actividad oxidativa leucocitaria de los leucocitos. ^(1,2,3)

A dosis más elevadas que las ansiolíticas se comporta como hipnóticos. Actualmente se acepta que su acción farmacológica se debe al bloqueo de receptores específicos localizados en distintas regiones del S.N.C. en especial corteza cerebral, hipotálamo, cerebelo y en el cuerpo estriado y médula espinal. Recientemente se introdujo un antagonista, el RO 15-1788 clínicamente útil en el Encefalo se han identificado receptores altamente específico de benzodiazepinas, que guardan relación con los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) que es el principal neurotransmisor inhibitor. En lo que se refiere a su estructura, el complejo receptor es una molécula tetramérica situada en las membranas postsináptica, que consiste en receptores de benzodiazepinas y GABA que rodean a un conducto del cloruro; los receptores mencionados están en los dos subcomponentes alfa (fig. 1) La activación del receptor de benzodiazepinas produce un cambio conformacional en el receptor de GABA y permite a este último ligarse con mayor facilidad sureceptor. Ello aumenta la frecuencia de abertura del conducto de cloruro, con lo cual aumenta el paso de este ion dentro de la célula, lo cual produce hiperpolarización de la membrana y con ello inhibición de la función. Desde el punto de vista fisiológico, las benzodiazepinas potencian el efecto inhibitor de GABA.

Se conocen tres clases de agentes activos (o ligando) en el receptor de benzodiazepinas (fig. 2). Los ligandos agonistas potencian la eficacia del GABA, que es intensificar la inhibición. Los fármacos de esta categoría incluyen las benzodiazepinas con utilidad terapéutica. Los ligandos agonistas inversos disminuyen la eficacia del GABA. Por lo común son ansiógenos y convulsivos, está, representados por otros derivados de benzodiazepinas y las beta carbolinas. La tercera clase de ligandos incluye los ligandos antagonistas de receptores benzodiazepínicos, que se ligan al receptor, pero que carecen de actividad intrínseca.^(4,5,7,8.)

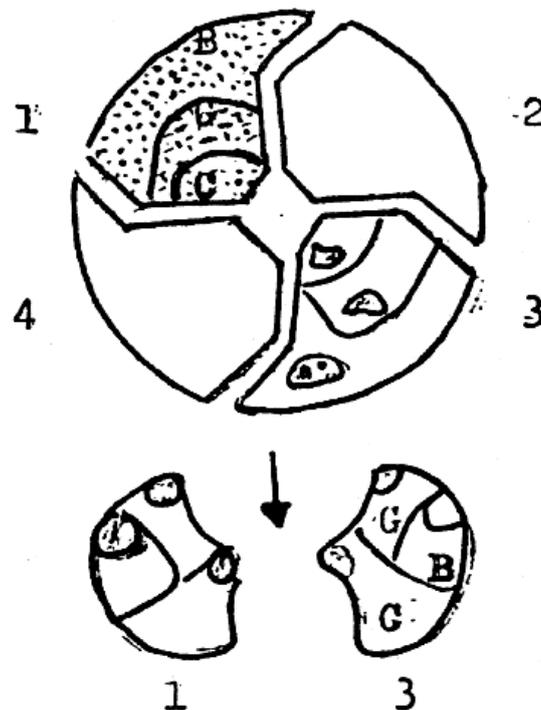


Fig. 1 Esquema hipotético del complejo GABA/receptor de benzodiazepinas/conducto de cloro. Conducto de cloro (C) el receptor GABA (G) Receptor benzodiazepina (B)

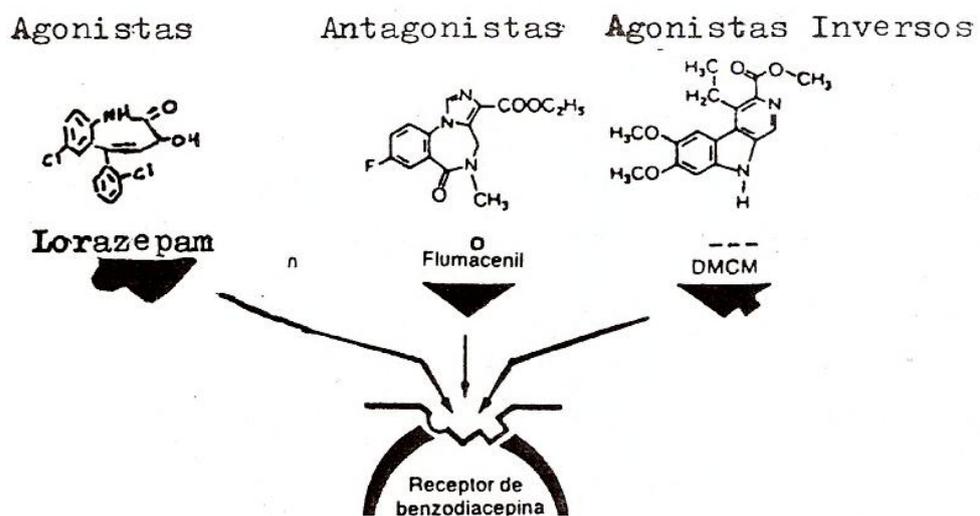


Fig. 2 Esquema de los tres tipos de ligados que son activos a nivel del receptor de benzodiazepinas; The benzodiazepine receptor. A pharmacological control element of brain function. Eur Anaesthesiol suppl 2; 15-24 1998).

FARMACOCINETICA:

Las benzodiazepinas usadas por sus efectos hipnóticos se administran generalmente por vía oral, la mayoría se absorben en un promedio de 30 a 60 minutos, otras tardan más de 6 horas. Cuando se administran por vía IM las benzodiazepinas se ligan a la albúmina plasmática humana, el diazepam hasta en un 99%. Hay rápida captación por la sustancia gris del encéfalo, seguido por una fase más lenta de redistribución en la sustancia blanca y el tejido adiposo. En el hombre, esta fase más lenta de distribución dura de once minutos a doce horas, según el compuesto. Las benzodiazepinas atraviesan la barrera placentaria y también se secretan por la leche materna.

La farmacocinética del diazepam, nitrazepam, se complica por una aparente circulación enterohepática. Durante la primera fase de distribución, hay probablemente considerable secreción biliar de la droga; hora después se produce una oleada en la concentración plasmática cuando la droga reabsorbe y surgen efectos farmacológicos. La presencia de la droga o metabolitos en las asas intestinales después de la administración IV también sugiere que existe una secreción hepática en la bilis.

La biotransformación de las benzodiazepinas difieren de casi todas las drogas que contienen grupo fenil ó benzo en las que las benzodiazepinas son resistentes a la

hidroxilación en estos sitios. El ataque metabólico tiene lugar únicamente en la parte de 1.4 diazepina. Sin embargo las biotransformaciones de este anillo producen numeroso metabolitos. El tipo principal de conjugados tienen actividad biológica, casi toda la biotransformación parecen producirse en el hígado. Sin embargo se han descrito algunas biotransformaciones del flurazepam en el intestino delgado, que en general tiene un papel menor en el metabolismo de casi todas las benzodiazepinas.

La velocidad de eliminación de las benzodiazepinas es más lenta en los ancianos que en los jóvenes.

La vida media aumenta en los pacientes con cirrosis y hepatitis viral.

Cuando se considera la farmacocinética de las benzodiazepinas es esencial que no solamente la cinética de las drogas si no también la cinética de sus metabolitos activos sean tomados en consideración. Muchas benzodiazepinas son metabolizadas a productos activos. Esto puede ser particularmente evidente durante la administración crónica, cuando los niveles de metabolitos son ocasionalmente más altos que el nivel de droga principal.

La producción de metabolitos activos es de gran importancia en relación a su clasificación de corta ó larga acción.

Algunos compuestos producen acumulación apreciable de metabolitos con relativa vida media prolongada, aunque el compuesto sea metabolizado rápidamente.

La farmacocinética puede tener amplias variaciones que pueden ser atribuidas a diferencias interindividuales en la capacidad de metabolizar la droga y la distribución. La influencia de la edad y la enfermedad hepática han sido estudiadas ampliamente. La eliminación de benzodiazepinas metabolizadas por mecanismos oxidativos ejemplo el diazepam es significativamente empeorada en pacientes seniles y pacientes con enfermedad hepática.

Los estudios con las benzodiazepinas que son primariamente conjugadas, han demostrado que la edad y la enfermedad hepática tienen un efecto mínimo o ninguno sobre la vida media y el aclaramiento metabólico. ^(1,3,6)

DIAZEPAM Y CLORODIAZEPOXIDO:

La farmacología de estas benzodiazepinas han demostrado que son oxidadas y transformadas a metabolitos activos como el N- desmetildiazepam, algunos de los cuales tienen una vida media que puede ser más larga que las de las otras drogas originales al mismo tiempo la enfermedad hepática así, como la edad causa una prolongación significativa de la vida media debido a un decremento en la capacidad de metabolizarla y a un incremento en el volumen de distribución.

N- DESMETIL DIAZEPAM:

Contribuye significativamente a la actividad farmacológica de algunas drogas que son transformadas por el metabolismo de este producto.

En el caso del cloracepato y prazepam está es la única sustancia activa que penetra a la circulación sistemática, ya que estas sustancias son transformadas en el tracto gastrointestinal ó en su primer paso por el hígado.

Este proceso es muy rápido para el cloracepato por hidrólisis y considerablemente lento para el prazepam por desalquilación. El efecto de estas drogas es determinado por la eliminación del metabolito N-desmetildiazepam con vida media de 36 a 200 horas.

El N-desmetildiazepam es también el metabolito activo mayor del medazepam, halzepam y diazepam.

Durante la administración crónica del diazepam las curvas de concentración del diazepam y este metabolito son de la misma magnitud. El N-desmetildiazepam es hidrolizado a oxacepam y eliminado por las orina.

Clorazepato			
Diazepam			
Medazepam	N- desmetil		
Prazepam	diazepam	OXAZEPAM	Glucuronato
Halazepam			

FLURAZEPAN Y QUAZEPAM:

El flurazepam es metabolizado por oxidación a dos metabolitos activos, hidroetilflurazepam y desaquilflurazepam aunque el flurazepam y el hidroetilflurazepam

tienen vida media muy corta, la acción persistente debida al desalquilflurazepam el cual tiene una vida media extremadamente larga y la cual es prolongada con la edad.

El quazepam es un nuevo y efectivo hipnótico, la vida media es de 39 horas aunque metaboliza a N-desmetildiazepam con vida media prolongada.

BROMAZEPAM:

Su vida media es de 12 horas aproximadamente, uno de sus metabolitos es de 3-hidroxibromazepam el cual es probable que tenga una actividad farmacológica. Al parecer es metabolizado por vía de glucoronidos.

NITRAZEPAM Y FLUNITRAZEPAM:

El nitrazepam es primariamente biotransformado por una nitro-reducción. La regulación de este mecanismo es desconocida. Se absorbe rápidamente por vía oral en casi toda su totalidad. Su vida media es de aproximadamente de 18 a 34 horas. El uso de contraceptivos decrece la actividad de las enzimas que lo metabolizan, por lo que el aclaramiento es menor en 30% de mujeres que lo ingieren. El tiempo de eliminación aumenta alrededor de 40% en sujetos ancianos, al parecer debido a un volumen más grande de distribución. La cirrosis hepática no tiene influencia en la vida media del

nitrazepma ni en el aclaración de este. A pesar de esto es 30% más larga su vida media por que aumentan sus niveles de unión a proteínas.

El nitrazepam no tiene metabolitos activos.

El flunitrazepam es flurinado y N-desmetilado en forma análoga al nitrazepam. Es usado como un agente inductor en anestesia así como hipnótico. Lo más característico es su prolongada fase de distribución que se extiende hasta 24 horas después de su administración. La variabilidad interindividual de su vida media de eliminación es muy amplia, desde intermedia 15-17 horas a larga 68 horas, en sujetos jóvenes.

Se ha demostrado que su cinética no es afectada por la edad, pero su efecto hipnótico es aumentado por la vejez.

BENZODIAZEPINAS HIDROXILADAS:

LORAZEPAM, LORMETAZEPAM, OXACEPAM, TEMAZEPAM.

Algunos derivados de benzodiazepinas hidroxiladas en posición 3 son ampliamente usadas y han demostrado tener una farmacocinética similar. Las 4 drogas son metabolizadas principalmente por conjugación y excretas por orina como glucoronidos y sulfatos.

Su vida media de eliminación son relativamente cortas con un rango de 8 a 20 horas , no tienen metabolitos activos, los resultados de estudio de múltiples dosis son consistentes con los de dosis única en que no hay acumulación. La edad cambia relativamente y poco significativamente al aclaramiento y la vida media generalmente no significativamente.

La enfermedad hepática no tiene influencia significativa sobre el aclaramiento del Lorazepam y oxacepam, pero la vida media de eliminación se prolonga en enfermos con cirrosis hepática debido a un más grande volumen de distribución. El oxacepam lentamente absorbido después de su administración oral puede explicar su ineffectividad como hipnótico. El grado de absorción de los preparados comerciales de Lorazepam y Lormetazepam es intermedio. Las benzodiazepinas hidroxiladas no tienen metabolitos activos.

LORAZEPAM:

Se considera al Lorazepam una benzodiazepina de acción intermedia, de acuerdo a la clasificación de Green Blatt en relación a su vida media de eliminación su eficacia Oral es de $93 \pm 10\%$ iniciando su actividad entre 15- y 45 minutos, y una concentración plasmática máxima de 2 a 5 horas uniéndose a proteínas en un 90% con límites plasmáticos $91 \pm 2\%$ disminuido en cirrosis y sin cambio en ancianos ó quemados, su volumen de distribución es de 1.3 ± 1.2 . L/Kg aumentados en cirrosis y poacientes quemados, sin cambio en ancianos, se metaboliza en hígado donde forma glucoronidos, y no da lugar a metabolitos activos se excreta por riñón en forma de glucoronidos, la dosis como ansiolítico, sedante e hipnótico es de 50 meg por Kg. D.U. aunque la dosis diaria extrema puede llegar hasta de 1 a 10 mg. La presentación es de tab. De 1 y 2 mg.

Existe en forma de tabletas sublingual de 1 y 2 mg. Contraindicado en estados de hipersensibilidad, miastenia graves, glaucoma, embarazadas. (1,2,9,10,11,19).

IMIDAZOL Y TRIAZOLOBENZODIAZEPINAS:

Estas benzodiazepinas poseen un anillo heterocíclico sobre 1-2 posición del anillo diazepínico. Los compuestos de este grupo son eliminados por metabolismo oxidativo. La vida media de eliminación del midazolam es corta de 2-4 horas, seguido del triazolam de 3 horas el brotizolam es de casi 5 horas y el loperazolam de 15 horas. El rango de absorción es muy rápido aproximadamente de 0.4 horas para el midazolam y de 3 horas para el loperazolam. No se ha encontrado metabolitos activos las 4 drogas han mostrado ser hipnóticos efectivos y en dosis terapéutica no disturbian los patrones de sueño normal.

Estudios con brotizolam en pacientes seniles y en pacientes con cirrosis hepática demostraron que la vida media de brotizolam se prolonga el doble debido al decremento del aclaramiento.

Los efectos de esto sobre el midazolam y triazolam no pueden ser generalizados por que su aclaramiento sistemático depende del flujo hepático y no únicamente de la actividad enzimática microsomal. El alprezolam parece poseer también actividad antidepresiva.

GLOBAZAN:

Tiene una marcada acción ansiolítica con mayor acción sedante que las otras benzodiazepinas.

Su metabó principal es farmacológicamente activo siendo el desmetilclobazan, la vida media del clobazan por si misma está en un rango de 10 a 50 horas y la de su metabolito es considerablemente más larga.

METACLEZAM Y TOFISOPAM.

No hay datos confiables de la existencia de metabolitos activos. ^(1,10,11)

**VIDA MEDIA PLASMÁTICA DE BENZODIAZEPINA Y METABOLITOS
ACTIVOS.**

DROGA PRINCIPAL	METABOLITO	VIDA MEDIA	RANGO (HORAS)
Clordiazepóxido		18	10 a 29
	desmetilcloro		10 a 18
	Diazepóxido		
	Demoxepam	37	28 a 63
	desoxidemoxepam	44	39 a 61
		32	14 a 61
Diazepam	n-desmetildiazepam	65	50 a 99
Clorazepato	n-desmetildiazepam	corta	36 a 200
Prazepam	b-desmetildiazepam		36 a 200
Medazepam	n-desmetildiazepam	corta	36 a 200
Halazepam	n-desmetildiazepam	16	76 a 90
Flurazepam	hidroxietilflurazepam	1	.88 al .1
	n-desmetildiazepam	72	40 a 103
Quazepam	n-desakilfurazepam	84	40 a .114
	Intermed metabolite	40	
Bromazepam	3 hidroxibromazepam	12	8 a 19
Nitrazepam		28	26 a 33
Flunitrazepam		15	9 a 25
	Derivado 7 amino	23	
	Derivado n-desmatil	31	
Lorazepam		14	10 a 20
Oxacepam		12	7 a 25
Temazepam		12	8 a 22
Lormetazepam		10+	
Alprazolam		11	6 a 16
Estazolam		17	8 a 25
loprazolam		14.8	10 a 22
Brotizolam	l-metilhidroxi		
	brotizolam	Corta 2.6	18 a 3.9
triazolam	metilhidroxitriazolam	corta	
		1.8	1.3. a 2.4
Midazolam	metilhidroximidazolam	corta	
Clobazam	desmetilclobazan	24	11 a 46
		40	36 a 46

CINETICA DE ABSORCION EN SUJETOS NORMALES.

ORAL.

	To (min)	T ^a ½ (min)	Tmax (min)	Biodisponibilidad %
Clordiacepóxido	0-10	6-43	30-138	100
Diacepam	12-17	19	30-80	90-100
Flunitracepam	-15	¿?	60-90	80-90
Loracepam	9-17	14-22	60-150	90-100
Midazolam	10-28	¿?	22-44	alta

INTRAMUSCULAR.

Clordiacepóxido	¿?	13-540	456	86-100
Diacepam	¿?	¿?	60-90	80-100
Flunitracepam	-15	¿?	60	80-90
Loracepam	0	12-78	70-150	92-100
Midazolam	ND	ND	ND	ND

EFFECTOS SOBRE APARATOS Y SISTEMAS.

1.-SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Aunque las benzodiazepinas afectan la actividad de todos los niveles de neuroeje, algunas están afectadas en grado mucho mayor que otras. Además, algunos efectos de las drogas son indirectos. Las benzodiazepinas no son depresivos generales de las neuronas, como los barbitúricos el etanol, otras varias drogas hipnótico-sedante y los anestésicos generales.

Las benzodiazepinas tienen el mismo perfil farmacológico, excepto los efectos anticonvulsivos y posiblemente analgésicos de algún miembro. Sin embargo hay grandes diferencias de selectividad entre las drogas.

La utilidad clínica de las benzodiazepinas individuales, varía también considerablemente.

La literatura clínica cita a menudo los efectos y usos “anestésicos” de ciertas benzodiazepinas pero las drogas no causan verdadera anestesia, pues casi siempre se conserva el conocimiento y la relajación suficiente para permitir la cirugía no puede lograrse. Sin embargo no es posible la amnesia retrograda que crea la ilusión de anestesia previa.

Para la verdadera anestesia quirúrgica, las benzodiazepinas deben combinarse con otras drogas depresoras del S.N.C.

Algunas benzodiazepinas inducen hipotonía muscular sin interferir con la locomoción normal; también disminuyen la rigidez en los pacientes con parálisis cerebral.

El clonazepam en dosis no sedantes causa relajación muscular en el hombre, pero el diazepam y la mayoría de las otras benzodiazepinas no lo hacen, hay tolerancia a los efectos de relajación muscular.

Flunitrazepam, triazolam, clonazepam, bromazepam, nitrazepam, son anticonvulsivos más selectivos que otras benzodiazepinas. El sitio de acción anticonvulsiva no está en el foco epileptógeno sino que la droga previene la difusión subcortical de la actividad epiléptica. La tolerancia a los efectos anticonvulsivos se desarrolla más rápidamente que con los efectos hipnóticos-sedantes.

En el hombre el diazepam causa analgesia transitoria después de su administración intravenosa. No se conoce efecto analgésico en el hombre de otras benzodiazepinas. A diferencia de los barbitúricos las benzodiazepinas no causan hiperalgesia.

Efectos sobre el EEG y las etapas del sueño.

Con pocas pero importantes excepciones todas las benzodiazepinas son bastante similares en sus efectos sobre los parámetros importantes del sueño.

La mayoría de las benzodiazepinas disminuyen la latencia del sueño especialmente cuando se les usa en primera vez y también el número de despertares y el tiempo transcurrido entre la etapa 0 (despierto).

Se ha demostrado que aumentan el umbral de despertar el tiempo de la etapa 1 (creciente somnolencia) disminuye con el locrazepam, flurazepam, nitrazepam, y temazepam, pero aumenta con el clordiazepoxido, diazepam, oxacepam.

El tiempo de la etapa 2 aumenta con las benzodiazepinas y estas disminuyen notablemente el sueño de ondas lentas (etapa 3 y 4). Todas las benzodiazepinas aumentan la lactancia REM. La frecuencia de los movimientos oculares durante el sueño REM disminuyen.

El tiempo del sueño REM se acorta en general. Las benzodiazepinas no parecen disminuir la relajación de los músculos cervicales que se produce al inicio del sueño REM.

Disminuyen los estallidos de taquicardia que se producen durante el mismo y las fluctuaciones de la resistencia cutánea que se produce en el sueño; etapa 2 y REM. El uso de benzodiazepinas imparte una sensación de sueño profundo; muchos creen que es el resultado de la disminución del sueño REM, pero algunos lo consideran también resultado de la supresión de SWS.

APARATO DIGESTIVO.

No hay pruebas experimentales de que las benzodiazepinas tengan acciones gastrointestinales directas significativas. En general, la absorción sigue patrones cinéticos de primer orden. En estudios comparativos, algunas benzodiazepinas que se absorben con rapidez cuando se administran por vía oral, lo hacen en forma deficiente después de inyección intramuscular y viceversa.

El siguiente cuadro contiene datos sobre la cinética de absorción de cinco benzodiazepinas de interés.

SISTEMA RESPIRATORIO:

Las benzodiazepinas tienen sólo efectos leves sobre la respiración, dosis “preanestésicas de diazepam” deprimen ligeramente la ventilación alveolar. El efecto parece resultar de una disminución del impulso nipoxico y no de el hipercepnico pues la respuesta al O₂ no está afectada.

Pueden por este motivo causar narcosis por Co₂ en pacientes con EPOC, además el diazepam puede causar apnea durante la anestesia y también cuando se da conopiacios la apnea transitoria puede seguir a la inyección rápida de diazepam.

SISTEMA CARDIOVASCULAR.

Los efectos cardiovasculares son menores excepto en la intoxicación severa. La dosis “anestésica” de Lorazepam y Diazepam disminuyen moderadamente el trabajo sistólico ventricular izquierdo, el volumen sistólico y el gasto cardiaco.

El flunitrazepam disminuye la presión arterial y el trabajo cardiaco y aumenta por vía, refleja la frecuencia cardiaca por una acción vasodilatadora que parece principalmente disminuir la poscarga. ^(1,3,11)

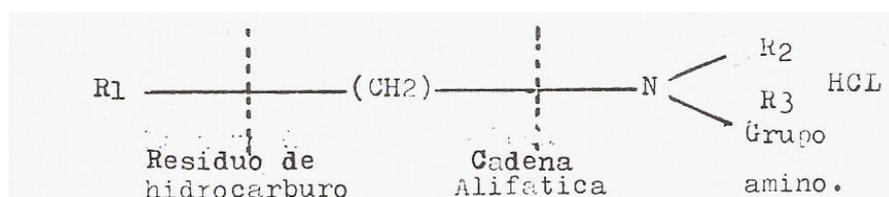
ANESTESICOS LOCALES:

Los anestésicos locales son drogas para producir una pérdida pasajera irreversible de la sensibilidad en una zona circunscrita del cuerpo. Bloquean la conducción, disminuyendo o impidiendo el gran aumento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al sodio producido por una despolarización leve de la membrana. A medida que la acción anestésica se desarrolla progresivamente en un nervio, el umbral de excitabilidad eléctrica aumenta en forma gradual, la velocidad de elevación del potencial de acción declina y el factor de seguridad para la conducción se reduce, estos factores disminuyen la probabilidad de propagación del potencial de acción y la conducción nerviosa fracasa.

El primer anestésico local que se descubrió fue la cocaína alcaloide contenido de 0.6-1.8 % en las hojas de *Erythroxylon coca*. En 1884 K. Koller introdujo la cocaína como anestésico tópico en oftalmología. Quincke realizó la primera punción lumbar en 1891 y en 1899 inyectó cocaína en el espacio subaracnoideo. En 1905 Einhorn introdujo la procaína primer anestésico local seguro y poco peligroso para inyección, constituye el estándar con el cual se comparan los anestésicos locales.

Una porción amínica, la porción aromática confiere propiedades lipofílicas a la molécula, la porción amínica es hidrófila.

Los componentes éster o amidas de la molécula establecen las características de la desintegración metabólica. Los ésteres son completamente hidrolizados en el plasma por pseudocolinesterasa, mientras que las amidas son destruidas en el hígado.



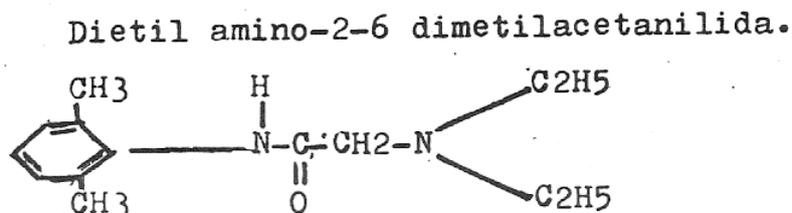
CONFIGURACION PROPIA DE LOS AGENTES ANESTESICOS LOCALES CLINICAMENTE EFICACES.

LIDOCAINA:

Se sintetizó por Lofgren en 1943 en la universidad de Estocolmo, introducida a la clínica en 1948. es una aminoacilamida derivado de la acetanilida, no posee las propiedades de las anilidas y, por lo tanto, no afecta a la función hematopoyética. Muy estable puede ser esterilizada en autoclave compatible con adrenalina y noradrenalina dos veces más tóxica que la procaína, pero su acción es más rápida más intensa y de mayor duración, con la adrenalina disminuye el índice de absorción y toxicidad y se prolonga la duración de la acción. Tiene un periodo de latencia de 3 a 5 minutos, duración de la anestesia de 60 a 90 minutos.

Dosis máxima 500 mgs. Por anestesia peridural se emplean volúmenes de 15 hasta 50 c.c. al 1 y 2 %. La lidocaína es desacuilada en el hígado por oxidasas de función mixta a monoetilglicidina xilidida y glicina xilidida que pueden metabolizarse a monoetilglicina y xilidida. Tanto la monoetilglicina xilidida como la glicina xilidida retienen actividad anestésica local en el hombre un 75% de la xilidida es excretada por la orina como metabolito 4 hidroxí 2-6 dimetilanilina. El PH al 1% es de 6.13, al 2% es de 6.12, en sol 2% con epinefrina 4.050. Su sobredosificación produce la muerte por fibrilación ventricular, los efectos en S.N.C. incluyen hipersomnía, mareo, parestesias, estado mental alterado, como convulsiones. Los metabolitos monoetilglicina xilidida y glicinaxilidida pueden contribuir en algo a estos efectos colaterales. Contraindicada, en antecedentes de crisis epilépticas, trastornos del sistema nervioso desmielinización (síndrome de Guillan Barre, etc.), e hipersensibilidad al medicamento. ^(1,2,10)

LIDOCAINA.



ESTERES DE ACIDO BENZOICO.

- ✱ COCAINA
- ✱ TETRACAINA
- ✱ PIPERACINA
- ✱ HEXILCAINA
- ✱ BUTACAINA

ESTERES DEL ACIDO META-AMINOBENZOICO.

- ✱ CICLOMETICAINA
- ✱ METACUTOXICAINA

ESTERES DEL ACIDO P-AMINOBENZOICO.

- ✱ PROCAINA
- ✱ BUTETAMINA
- ✱ CLOROPROCAINA

AMIDAS

- ✱ LIDOCAINA
- ✱ DIBUCAINA
- ✱ MEPIVACAINA
- ✱ PRILOCAINA
- ✱ BUPIVACAINA.

MEDICACION PREANESTESICA.

Este es un aspecto de gran importancia en la práctica de la anestesiología. La confederación Latinoamericana de las sociedades de Anestesiología aprobó la siguiente definición: Medicación preoperatorio consiste en la administración de drogas, en el período preoperatorio, destinadas a reducir la ansiedad facilitar la anestesia y minimizar sus complicaciones y/o efectos colaterales.⁽²⁾

Los objetivos que busca la medicación preanestésica, son:

- 1) Reducción del miedo y la ansiedad.
- 2) Reducir los reflejos autonómicos adversos.
- 3) Amnesia
- 4) Disminución del metabolismo.
- 5) Disminuir el consumo de agentes anestésicos.

En los eventos anestésico-quirúrgicos, uno de los principales retos con que se enfrenta el anestesiólogo es el paciente con ansiedad, inquietud, miedo y evocaciones, con excitación psicomotriz. Así pues, la ansiedad preoperatorio, puede ser conceptualizada como un estado emocional que consiste en la esfera aflictiva de un acontecimiento, la mayoría de las veces desconocido y posiblemente desagradable.

La ansiedad de los pacientes frente a la proximidad del acto anestésico-quirúrgico, está relacionada y condicionada por muchos factores, entre ellos, el ambiente hospitalario, la personalidad y las creencias religiosas del paciente, su grado

de resignación, frente al acontecimiento, su cultura, su experiencia quirúrgica previa o la de familiares o conocidos.

La ansiedad se manifiesta a través de tres grupos de síntomas usualmente presentes de manera simultánea y son: trastornos somáticos, trastornos psíquicos y trastornos conductuales.

Temor: se define como el estado emocional de alerta ante un peligro amenazante, caracterizado por un conocimiento intelectual de éste, y de control cortical, con sensación solamente psicológico.

El miedo es un estado intelectual de la propia ansiedad y por cualquier razón, cuando hay pérdida del contenido intelectual del temor. El temor está relacionado con un riesgo inminente que también por ser desconocido para el paciente, puede éste visualizarlo como algo exagerado y con mucha distorsión.

Ramsay, intentó determinar la incidencia del temor en período preoperatorio entrevistando a 382 pacientes 24 horas antes de la intervención quirúrgica. De este total, el 73% admitió que se sentía temerosos por causas distribuidas así:

- a) Temor a la anestesia 62%
- b) Temor a la cirugía 15%
- c) Temor a motivos variados 23%

Shutz, ha clasificado los temores específicos que presenta un paciente antes de la cirugía:

- ✱ Objeción a la anestesia
- ✱ Que la anestesia pueda revelar secretos.
- ✱ Que la operación empezará demasiado pronto.
- ✱ Que pueda despertar durante el acto quirúrgico.
- ✱ Que quizá no despierte después de la operación.

Con todo lo anterior expuesto, podemos considerar la importancia que reviste la medicación preanestésica para abolir el miedo y la ansiedad. Actualmente se considera la medicación preoperatoria como parte de la anestesia, contribuyendo con la analgesia, hipnosis, relajación muscular y protección neurovegetativa como parte primordial previa al acto quirúrgico. ^(2,13,14,15)

Se ha invocado que la medicación preoperatorio ideal debe reunir los siguientes requisitos:

- 1) Provoca sedación síquica y disminuye la ansiedad.
- 2) Disminuye la irritabilidad refleja.
- 3) Disminuye la reacción de hipersensibilidad.
- 4) Disminuir las secreciones.
- 5) Suprime náuseas y vómito.
- 6) Potencia los efectos analgésico e hipnótico de anestésico.
- 7) No deprime el mecanismo de la respiración.
- 8) No deprime al miocardio ni al ciclo cardiaco.
- 9) No perturba las funciones hepáticas o renales.
- 10) No causa trastorno de conducta o extrapiramidales.
- 11) No provoca irritación gastrointestinal.

MEDICACION PREOPERATORIA CON LORAZEPAM VIA ORAL.

OBJETIVOS:

Valorar el grado de ansiolisis y de amnesia conseguida con la medicación preoperatorio, así como cambios hemodinamicos utilizando el benzodiazepinico Lorazepam valorando la efectividad y seguridad de su administración por vía oral.

MATERIAL Y METODOS.

Este estudio se llevo a cabo en el área quirúrgica y Hospitalización de adultos del Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutierrez” ISSSTE, durante los meses Abril y Agosto de 1995. Se evaluaron 30 pacientes 8 de ellos de sexo masculino (26%) y 22 del sexo femenino (73%) la edad fluctuo entre los 18 y 50 años con un promedio de 36.6 años, programados para cirugía electiva y con riesgo ASA I, sin antecedentes de ingesta crónica de sicotropicos, ni padecimientos metabólicos, sin portar enfermedad cardiorrespiratoria ó mental excluyendo también a embarazadas, menores de 18 años ó con hipersensibilidad al fármaco Lorazepam.

El material empleado fue el siguiente:

Lorazepam tabs. De 1 y 2 mgs. Vía oral.

Lidocaína sin epinefrina al 2% vía peridural.

Tarjetas de color verde, azul, rojo amarillo y blanco.

Equipo de bloque peridural.

Estetoscopio biauricular.

Esfigmomanómetro lineal de mercurio.

Reloj manual con segundero y minuterio.

Electrocardiógrafo.

La medicación preoperatoria se llevó a cabo empleando únicamente Lorazepam por vía oral calculando a dosis de 50mcg/Kg con una onza de agua como vehículo, dos horas previas a la cirugía. ^(10,11)

La técnica anestésica fue estandarizada empleando anestesia regional (bloqueo peridural) y se usó en todos los casos, como anestésico local Lidocaina sinepinefrina al 2%. Se omitió cualquier otro medicamento durante el acto anestésico-quirúrgico.

La venoclisis se instaló inmediatamente en el servicio de hospitalización adultos, la valoración del grado de amnesia se efectuó mostrando tarjetas de colores posterior a la instalación de venoclisis y cuestionando hechos en el periquirúrgico.

En el preoperatorio previo a su ingreso a quirófano, en el transoperatorio después de haber iniciado el bloqueo peridural, así como en el período posoperatorio al ingresar y egresar en la sala de recuperación. Se registraron los siguientes parámetros como son TAS, TAD, TAM, FC, FR, ansiedad y amnesia, y otros como náuseas, vómito, inquietud, depresión respiratoria en forma subjetiva al ser interrogado el paciente y objetivamente según la valoración médica tomando en consideración;

actitud, discurso y signos vitales. Se calificó como:

- 1) Tranquilo.
- 2) Ansioso.
- 3) Muy ansioso.

RESULTADOS:

De la información recabada se encontró lo siguiente la TA media de control basal fue de 92.5 mm de Hg en promedio disminuyo 9.3 para dar una cifra de 83.2 mm de mercurio en promedio para las determinaciones hechas en el preoperatorio inmediato.

Durante el transoperatorio la TA media se promedio en 81.4 mm Hg que fue menor a 8.6 mm Hg sobre la cifra en el posoperatorio inmediato que fue 90mm Hg siendo la diferencia entre la cifra máxima de 11.1 sobre la mínima. Fig. 3

La frecuencia cardiaca varió de 87.5 por minuto en las cifras de control a 81.2 por minuto en el preoperatorio inmediato, en el transoperatorio fue de 30 por minuto y de 83 por minuto en el posoperatorio inmediato. Siendo la diferencia de 7.5 por minuto entre la cifra máxima y la mínima encontrada. Fig. 4

En lo que respecta a la frecuencia respiratoria, esta fue de 19 por minuto, de 16.3 por minuto de 16.2 por minuto y de 16.1 por minuto en la determinación basal, preoperatorio inmediato, y posoperatorio, siendo la diferencia de 2.9 entre la mínima y máxima encontrada. Fig. 5

El grado de ansiedad objetiva (aparente) valorado en la visita preoperatoria mostró 14 pacientes tranquilos, 11 ansiosos y 5 como muy ansiosos.

En contraste a esto (subjetivo) los pacientes manifestaron al ser interrogados 12 pacientes tranquilos 15 ansiosos y 7 muy ansiosos. Fig. 6

En el preoperatorio inmediato bajo efectos de Lorazepam la valoración hecha fueron 28 pacientes tranquilos y dos ansiosos. Lo manifestado por pacientes fue de 24 pacientes tranquilos, 5 ansiosos y uno muy ansioso. Fig. 7

Durante el transoperatorio la valoración fue de 28 pacientes tranquilos y 2 pacientes ansiosos, respuesta a la interrogación los pacientes manifestaron 24 tranquilos, 5 ansiosos y 2 muy ansiosos. Fig. 8

En la recuperación anestésica ó de terapia intermedia la calificación obtenida fue de 28 tranquilos y 2 pacientes muy ansiosos, lo manifestado por los pacientes fue 27 tranquilos y 3 ansiosos. Fig. 9

En lo que respecta a la amnesia en el transoperatorio se encontró en 4 pacientes amnesia parcial (no recordaron uno de los dos hechos interrogados).

En el posoperatorio un paciente tuvo amnesia total 6 de ellos fue parcial. Tab. 1

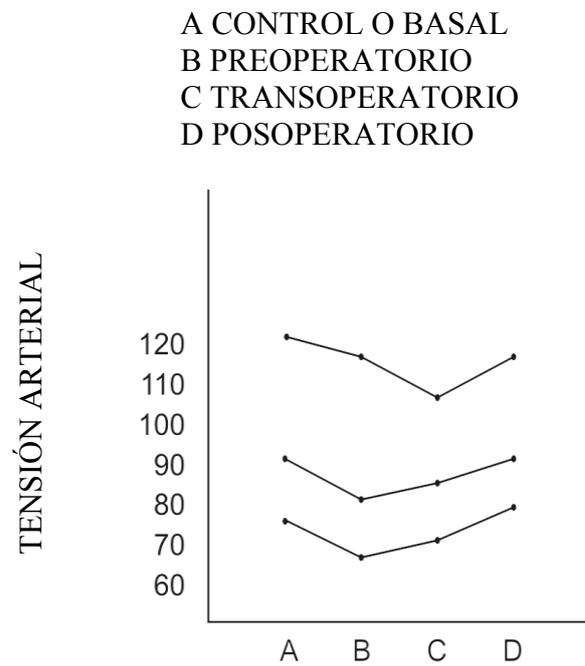


FIG. 3 MODIFICACIONES EN LA TENSION ARTERIAL MEDIA

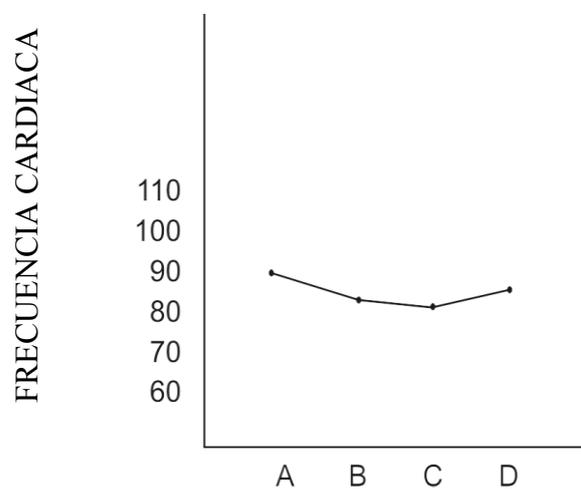


FIG. 4 MODIFICACIONES EN LA FRECUENCIA CARDIACA

A CONTROL O BASAL
 B PREOPERATORIO O INMEDIATO
 C TRANSOPERATORIO
 D POSOPERATORIO

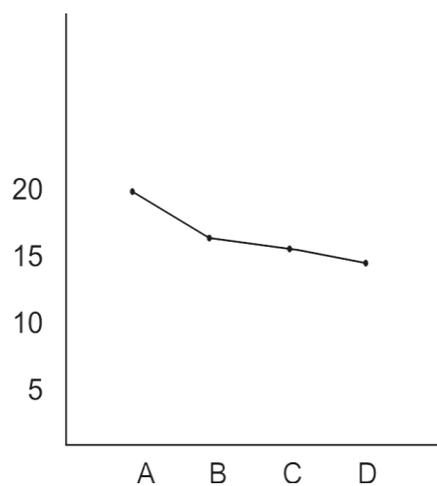


FIG. 5 MODIFICACIONES EN LA FRECUENCIA RESPIRATORIA

TABLA I
GRADO DE AMNESIA ANTEROGRADA

	NULA	PARCIAL	TOTAL
TRANSOPERATORIO	26	4	0
RECUPERACION	23	6	1

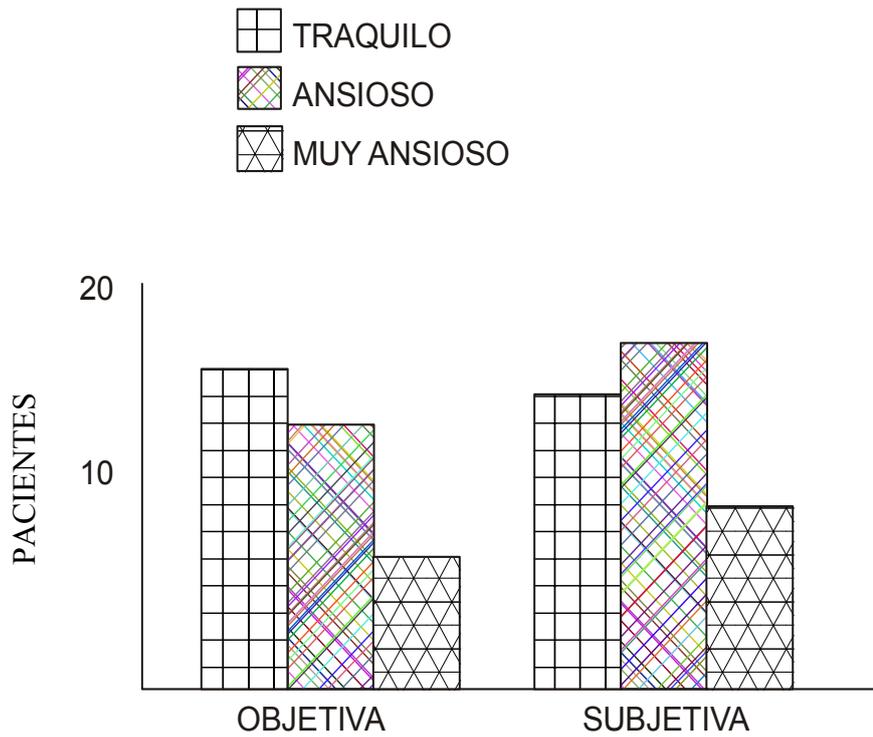


FIG. 6 GRADO DE ANSIEDAD DURANTE LA VALORACIÓN PREOPERATORIA.

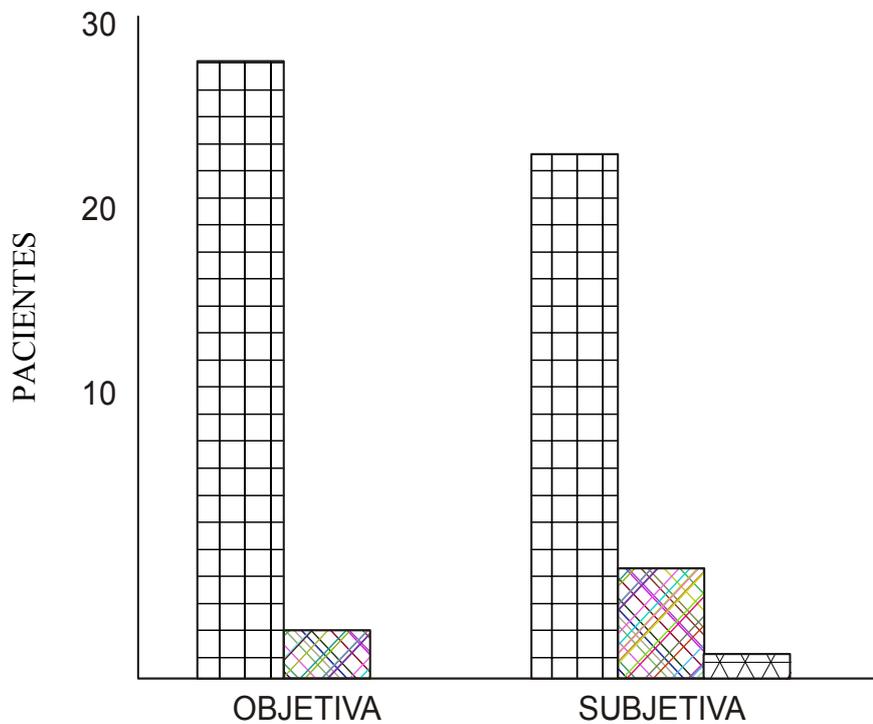


FIG. 7 GRADO DE ANSIEDAD DURANTE EL PREOPERATORIO.

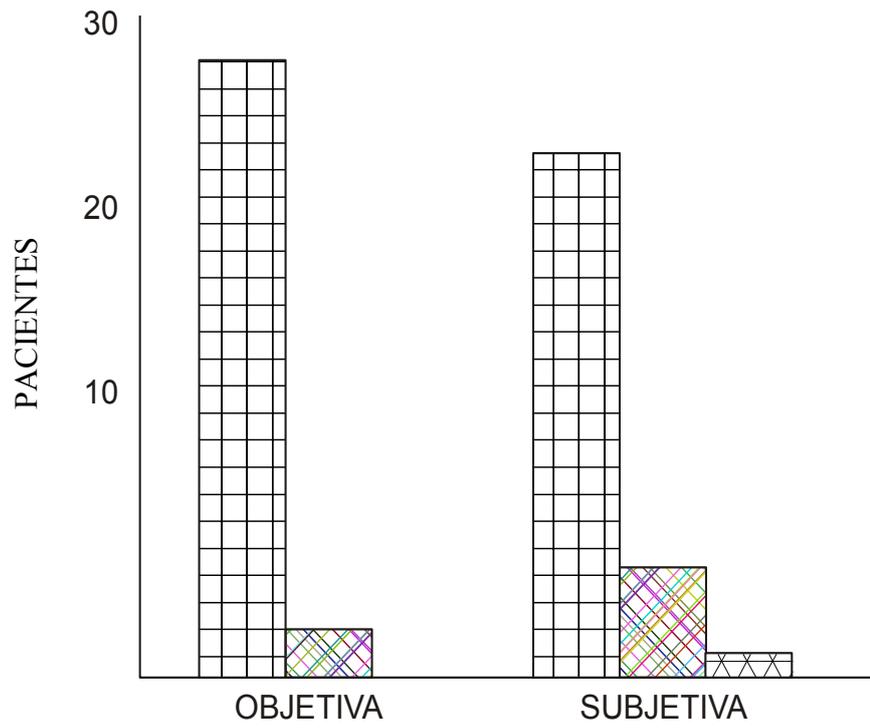


FIG. 8 GRADO DE ANSIEDAD DURANTE EL TRANSOPERATORIO .

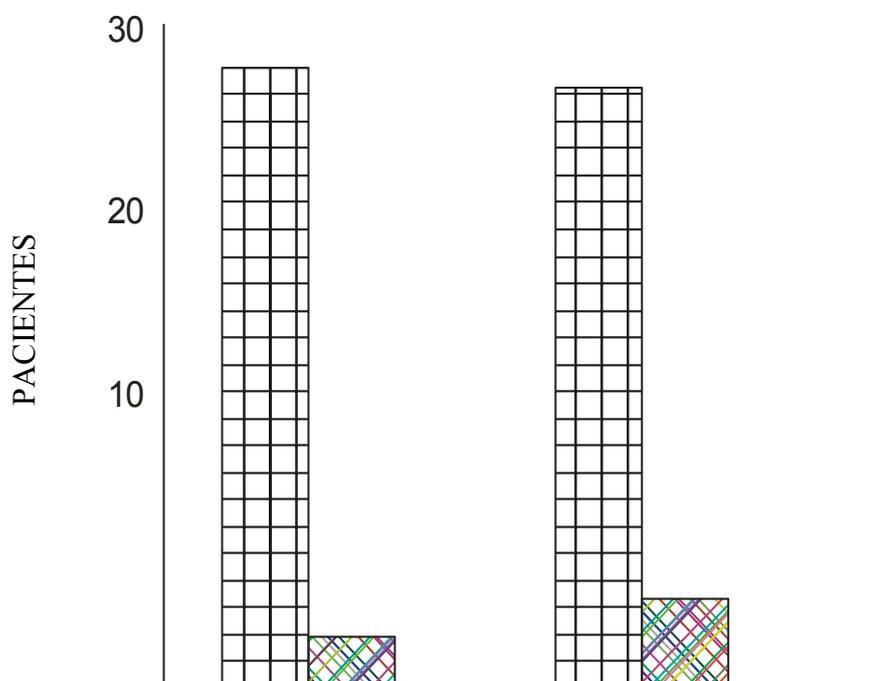


FIG. 9 GRADO DE ANSIEDAD DURANTE EL POSOPERATORIO.

DISCUSIÓN.

El tiempo de instalación de una sedación adecuada en los pacientes de nuestro estudio, se inició entre 45 y 60 minutos aproximadamente, con efecto adecuado a la hora de ingreso al quirófano (2 horas), lo cual corresponden a datos de otras literaturas ^(17,18,19,20) el efecto se prolongó hasta 5 horas \pm 1 hora, lo cual fue satisfactorio durante el transoperatorio. No se presentó vomito en ninguno de los pacientes.

No se obtuvo el grado de amnesia que reportan otras literaturas ^(13,15,16,17,18,19,20) probablemente por diferrí la ruta de administración del medicamento (parental) aunque tuvimos 10 pacientes con amnesia parcial que se considera buen resultado.

Las constantes vitales tuvieron variación poco significativa en el lapso de control preoperatorio, ya bajo los efectos de la medicación. Aunque la TA declinó posteriormente probablemente por efecto de bloqueo simpático consecutivo a bloqueo peridural. La FC y FR registraron cambios mínimos, hecho que está de acuerdo con parámetros reportados por otras literaturas ^(16,17,18,19,20).

CONCLUSIONES Y COMENTARIO:

1. La medicación preoperatoria con Lorazepam por vía oral proporciona una sedación satisfactoria en un 93% por evaluación objetiva y en un 80% en forma subjetiva, en el preoperatorio inmediato y en el posoperatorio, correlacionado con el basal.
2. Las modificaciones en la Tensión Arterial, Frecuencia Cardíaca y Frecuencia Respiratoria fue poco significativa en relación a los efectos del Lorazepam.
3. No se presentó vómito durante la evaluación, por lo que se concluyó que la vía oral es una segura ruta de administración minimizando las molestias del paciente.
4. Produce un moderado efecto amnésico a las dosis usadas, lo cual redundó en la disminución del trauma psicológico del procedimiento.
5. El tiempo del efecto sedante de la medicación se mantuvo durante el transoperatorio, eliminándose dosis subsecuente y el uso de otros fármacos. A su vez la cooperación de los pacientes para el acto anestésico fue excelente.

En base a los resultados obtenidos, considero que la medicación preoperatoria con Lorazepam por vía oral a la dosis de 50 microgramos por Kg. Es recomendable para pacientes que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia regional B.P.D.

BIBLIOGRAFIA.

1. Goodma, G. A. ; Goodman L.S. ; Gilman A. Bases Farmacologicas de la Terapeutica, 8a Edic. Edit. Panamericana, Mex. 1 1993.
2. J. Aldrete, J.A., y Cols. Texto de anestesiología Teórico Práctico, Edti. Salvat Tomo 1 1992.
3. Breimer, D.D. Pharmacokinetics and Metabolism of various Benzodiazepines Used As Hypnotics. Bro. J. Clin: Pharmacol. 8-75 135 (1979).
4. Beverly K. Philip M.D., Nuevos Fármacos en Anestesia Clínicas de anestesiología de Norteamérica, Vol. IV 1993.
5. Bran estrup, C. Albrechtsen R. Suieres R.T. High Densities of Benzodiazepines Receptors in Human cortical areas. Nature 269-702-704 1977.
6. Jochemsen J. Breimer D. Pharmacokinetics of benzodiazepines Metabolic Patway and Plasma Level Profile. Current Medical Research 1984 854:60.
7. Willy E. Haefely. El mecanismo de acción de las benzodiazepinas, Br. J. Anaesth. 1987 88
8. Costa E. Guidatti A. Tofano G. ; molecular mechanism mediating de Action of Diazepam on Gaba Receptor Br. J. Psichiathy 188-239-248, 1978.
9. Stoelting, Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, Pag. 129 ap. 5 Vol. 1 Edit. Panamericana 88.
10. Cprys Roberts, Carl C. Hug, Jr. Farmacocinética de los anestésicos, Edit. Manual Moderno Vol. 1 1993.

11. Rodríguez Carranza, Vademecun Academico de Medicamentos UNAM Edit. Interamericana, Mc. Graw Hill 1995.
12. Mckay Ac. Dundee J.W. Effect of Oral Benzodiazepines on Memory, British Journal of Anaesthesia 52-1247, 80.
13. burton AJ Recalled Apprehension After Premedications With Lorazepam. Anaesthesia 1982; 37-1019.
14. Cervantes A.J. y cols. Evaluación de la ansiedad y temor en el paciente durante el preoperatorio, Tesis de Posgrado 1983.
15. Dundee J.K. Lilburn, S.G. Fair and K.A. GEUNGE, Studies of Drugs Given Befote Anaesthesia. Br. J. Anaesth 19977; 49. 1047-1056.
16. E.G. Bradshaw, A.A. Ali B.A. Mulley and R.M. Rye Plasma Concentrations and Clinical Effects of Lorazepam Afther Oral Administration. Br. J. Anaesth 1981, 53, 517.
17. J.W. Dundee W A W Mc. Gowan J.K. Lilburn A.C. Mc Koy. Comparacion of The Actions of Diazepam and Lorazepam, Br. J. Anaesth 1979-51 439-45.
18. S. Gallon, G.G. and W.J. Lancee; Comparasion of Lorazepam and Diazepam as Premedicants. Br. J. Anaesth 1977 49-1265-69.
19. J. W Dundee J.K. Lil Burn W. Torner. Plasma Lorazepam Levels Anaesthesia 1978, Vol. 33, 15-19.
20. MB CHB FFAR CS, R,J Eltrinhan, Lorazepam As Nigh Sedation an Premedications a Comparasion With Diazepam Anaesthesia 1980; 35; 60-64.