www.medigraphic.org.mx

Rev. Mex. Anest.
1985; 8:91-97

TRIAZOLAM EN LA MEDICACION PREANESTESICA. COMPARACION CON DIAZEPAM, LORAZEPAM Y PLACEBO

*José Antonio Islas-Velasco
**Jorge Astorga

RESUMEN

En un estudio doble-ciego controlado con placebo, se valoró el efecto hipnótico sedante del triazolam, lorazepam y diazepam en el paciente prequirúrgico.

La calidad del sueño durante la noche previa a cirugía fue superior en el grupo de triazolam, seguido del lorazepam en cuanto a horas de sueño, latencia de sueño, número de despertares nocturnos y profundidad de sueño.

El efecto sedante en quirófano fue notoria; la mayor tranquilidad se observó en los pacientes que recibieron triazolam, principalmente comparado con placebo y diazepam.

Como efectos secundarios, solamente un paciente con lorazepam presentó mareos.

Palabras clave: Benzodiazepinas: triazolam, diazepam, lorazepam, medicación preanestésica.

SUMMARY

In a double-blind placebo controlled study, the hypnotic and sedative effect of triazolam, lorazepam, and diazepam was evaluated in presurgical patients.

Quality of slepp during the night before surgery was superior in triazolam group, followed by lorazepam regarding sleep duration, onset of sleep, number of awakenings, and sleep depth.

Sedative effect in surgery room was evident; more tranquility was observed in those patients receiving triazolam, mainly compared against placebo and diazepam.

Only one patient of the lorazepam group reported dizziness as side-effect.

Key words: Benzodiazepines: triazolam, diazepam, lorazepam, premedication.

INTRODUCCION

Estudios previos bien controlados han demostrado que los pacientes que serán sometidos a cirugía, tanto bajo anestesia regional como general, tienen posibilidad de desarrollar trastornos del sueño la noche previa a la cirugía a pesar de no referir antecedentes de insomnio.[1-4] Del 40 al 50% de estos pacientes, que normalmente duermen bien, sufren insomnio transitorio situacional debido probablemente a la ansiedad de la cirugía y al "stress" de enfrentarse a un ambiente poco familiar como lo es el estar hospitalizado.[5]

Hasta la fecha no se ha encontrado un medicamento "ideal" que alivie la ansiedad y el "stress" del paciente prequirúrgico. Un enfermo atemorizado durante una intervención quirúrgica es un problema de manejo para el anestesiólogo. Muchos fármacos, la gran mayoría de los que se utilizan en la medicación preanestésica, permiten que los

*Médico adscrito.
**Médico residente.
Trabajo recibido del Departamento de Medicina Crítica y Anestesiología. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".
Recibido: 30 de noviembre de 1984. Aceptado: 3 de enero de 1985.
Sobretiros: José Adolfo Islas. Depto. de Medicina Crítica y Anestesiología. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga No. 14, Tlalpan 01410 México, D.F.

pacientes lleguen a la sala de operaciones tranquilos y cooperadores; sin embargo ésto no es una norma general.

El hipnótico, en esta situación particular, debe inducir el sueño para obtener reposo y descanso hasta la mañana de la cirugía, permitiendo la llegada del paciente a quirófano con tranquilidad.

Las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas como agentes ansiolíticos, anticonvulsivos, relajantes musculares e hipnóticos han sido descritas ampliamente.[6-10]

El diazepam es una molécula soluble en lípidos e insoluble en agua. Después de su administración oral, se absorbe rápida y casi completamente, alcanzando su más alto nivel sérico a las dos horas. Su metabolismo es lento, con una vida media entre 20 y 40 hrs., aunque en algunos casos se puede prolongar hasta 50 horas. El diazepam es probablemente la benzodiazepina más usada en la práctica clínica y en la medicación preanestésica.[11-15]

El lorazepam es un compuesto que ha demostrado ser un buen ansiolítico que se absorbe rápidamente, con nivel sérico máximo a las dos horas; la vida media intermedia es de 10 a 18 horas, con metabolismo hepático.[16-19]

El triazolam es una triazolobenzodiazepina cuyo principal efecto farmacológico en el hombre es la sedación y la hipnosis. Su metabolismo es muy rápido, con una vida media de 2.5 a 5 horas.[20-29]

El objetivo del presente estudio es comparar la eficacia de tres benzodiazepinas de diferente vida media (larga, intermedia y corta) en la medicación preanestésica oral, mediante la valoración de:

1. Calidad del sueño durante la noche previa a la cirugía.
2. Efecto hipnótico-sedante al llegar al quirófano, durante el trans-operatorio y al finalizar la cirugía.
3. Incidencia de efectos indeseables.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio doble-ciego comparativo prospectivo, incluyendo a 60 pacientes hospitalizados, divididos al azar en cuatro grupos de 15 cada uno. Los medicamentos utilizados fueron: diazepam 10 mg., lorazepam 2 mg., triazolam 0.25 mg. y un grupo control con placebo. Los frascos y las cápsulas eran similares para los cuatro grupos; cada frasco estaba numerado del 1 al 60, de acuerdo a un código randomizado según tablas aleatorias. El análisis estadístico utilizado fue X^2 y análisis de varianza.

Se incluyeron aquellos pacientes hospitalizados programados para cirugía electiva la mañana siguiente y que eran candidatos para manejo anestésico regional; de ambos sexos y con edad comprendida entre 18 y 65 años, con clasificación I a II de acuerdo a la Sociedad Americana de Anestesiólogos, con vía oral permeable y capaces de deglutir el medicamento.

Se excluyeron las cirugías de urgencia: enfermos con antecedentes de insomnio seis meses previos al estudio, con antecedentes de uso excesivo de drogas psicoactivas, con hipersensibilidad demostrada a las benzodiazepinas, pacientes psicóticos, neuróticos o severamente deprimidos; con dolor de intensidad moderada a severa y aquellos con trastornos hematológicos, hepáticos y/o renales, neoplasias malignas, glaucoma o alguna otra enfermedad grave.

A todos los pacientes que ingresaron al estudio, se les realizó historia clínica completa, cuestionario sobre el patrón usual del sueño y exámenes de laboratorio y gabinete considerados como preoperatorios.

De acuerdo al número de ingreso, el paciente recibió la medicación correspondiente; la enfermera en turno le proporcionó la cápsula con el medicamento la noche previa a la cirugía, para ser deglutida con medio vaso de agua a las 22 horas.

A la mañana siguiente, se valoraron las características del sueño y la presencia o no de efectos colaterales. Cuarenta y cinco minutos antes de llevar al paciente al quirófano, se le proporcionó la segunda cápsula del mismo fármaco para deglutirse con 10 ml. de agua.

A la llegada a quirófano, se valoraron el grado de ansiedad-sedación y la presencia o no de fantasías catastróficas y excitación psicomotriz. Estas valoraciones se repitieron durante el trans y al final de la cirugía.

Las valoraciones se realizaron en dos etapas:

Etapa I. Se evaluó el efecto hipnótico de la noche previa a cirugía, mediante:

1. Utilidad del medicamento.
2. Horas de sueño.
3. Tiempo de conciliar el sueño (1 = 1 a 14', 2 = 15 a 30', 3 = 30 minutos).
4. Calidad del sueño (1 = profundo, 2 = regular, 3 = ligero).
5. Número de despertares durante la noche.
6. Condiciones del paciente al despertarse (1 = más descansado, 2 = como de costumbre, 3 = menos descansado).
7. Efectos secundarios.

Etapa II. Se realizó a la llegada del paciente a quirófano, durante el trans y en la fase final de la cirugía, mediante:

1. Sedación/ansiedad (sí, regular, no).
2. Fantasías catastróficas (sí, regular, no)
3. Excitación psicomotriz (sí, regular, no).

Además, se hizo una valoración post-operatoria en cuanto a:

1. Actividad muscular: Movimientos voluntarios al ordenárselo (4 ext.) = 2. Movimientos voluntarios al ordenárselo (2 ext.) = 1. Completamente inmóvil = 0.
2. Respiración: Respiraciones amplias y capaz de toser = 2. Respiraciones limitadas = 1. Apnea = 0.
3. Circulación: Presión arterial ± 20% del nivel PTRSNRDY = 2. Presión arterial ± 20-50% = 1. Presión arterial ± 50% = 0.

4. Estado de conciencia: Completamente despierto = 2. Responde al ser llamado = 1. No responde = 0.

5. Color: Mucosas sonrosadas = 2. Palidez (lívido) = 1. Cianótico = 0.

RESULTADOS

En el cuadro I se consignan los datos referentes a sexo y edad. La muestra fue muy similar, con ligero predominio del sexo masculino (53%). El grupo con mayor edad correspondió al diazepam y el menor al de triazolam; sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

CUADRO I
SEXO Y EDAD

	Placebo	Diazepam	Lorazepam	Triazolam	Total
Masculino	9	7	10	6	32 pacientes
Femenino	6	8	5	9	28 pacientes
Total:	15	15	15	15	
Edad	48.4 + 15.3 S.D.	53.4 + 13.1 S.D.	47.2 + 12.3 S.D.	46.8 + 17.0 S.D.	

N.S.

Casi el 50% de los casos correspondieron a cirugía genitourinaria, concentrándose un mayor porcentaje en el grupo de diazepam y existiendo diferencias significativas entre los grupos (cuadro II).

CUADRO II
TIPO DE CIRUGIA

	P	D	L	T
Genitourinaria	3	11	9	6
Gastrointestinal	8	1	6	7
Tejidos blandos	4	3		2

P vs D $p < 0.005$ D vs L $p < 0.05$
P vs L $p < 0.05$ D vs T $p < 0.05$
P vs T N.S. T vs L N.S.

Unicamente dos pacientes en cada grupo, a excepción del triazolam con tres, reportaron antecedentes de insomnio, decidiendo incluirlos por haberlo presentado seis meses antes del estudio.

En cuanto a la ingestión de café, en el 80% del grupo placebo fue negativo, existiendo diferencias significativas con el diazepam (cuadro III).

En el 75% de los casos, se encontró que el medicamento administrado la noche anterior le había sido de utilidad (cuadro IV). El número de horas dormidas tendió a disminuir respecto a lo habitual en los grupos de placebo y lorazepam y prácticamente no se modificó en los grupos con diazepam y triazolam (figura 1).

CUADRO III
CONSUMO DE CAFE

Núm. de tazas al día	P	D	L	T
Ninguna	12	6	8	8
Una	1	3	3	4
Dos	–	5	1	1
Tres	–	1	1	2
Más de tres	2	–	2	–

P vs D $p < .02$

CUADRO IV
UTILIDAD DEL MEDICAMENTO

	P	D	L	T
Suficiente	12	9	12	12
Regular	3	4	2	2
Muy poca	–	1	1	1
Nada	–	1	–	–

N.S.

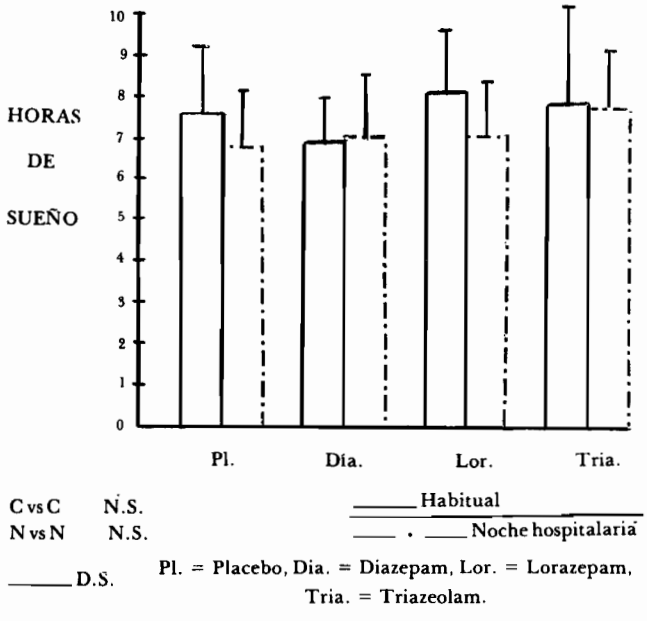
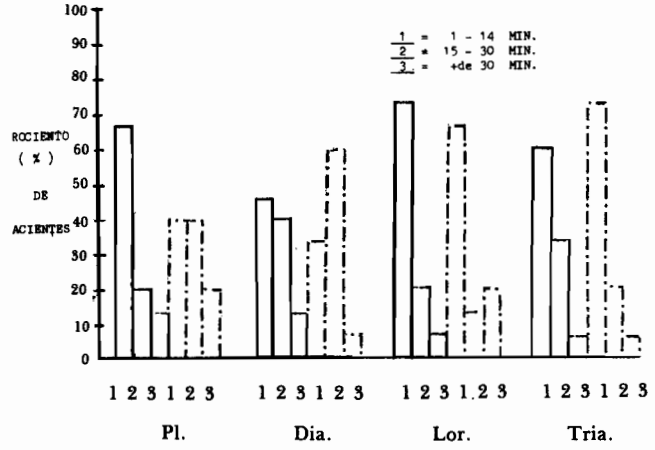


Figura 1. Horas de sueño.

Referente al tiempo en conciliar el sueño, sí existieron diferencias significativas entre los grupos de triazolam y lorazepam respecto al diazepam ($p < .05$). El mayor número de pacientes que conciliaron el sueño en un lapso menor a 15 minutos fueron los que tomaron el triazolam (figura 2).

En cuanto a calidad de sueño, no existieron diferencias significativas y el patrón fue prácticamente el mismo del habitual (figura 3).

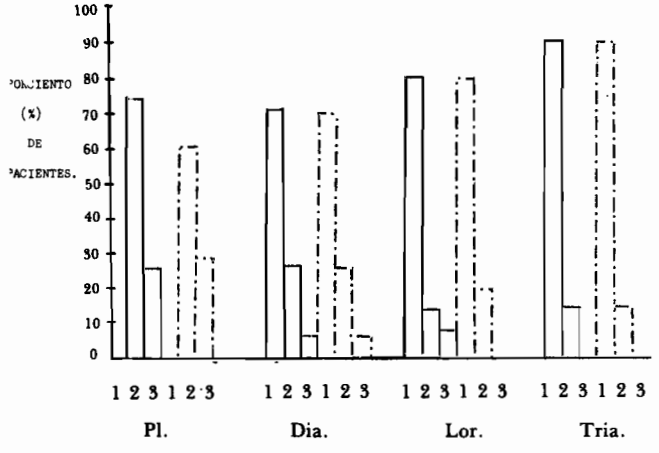
El mayor número de despertares nocturnos se encontró en el grupo de diazepam, obteniéndose diferencias significativas con los otros grupos ($p < .05$) (figura 4).



_____ habitual
—— · —— Noche hospitalaria

C vs. C N.S.
Noche:
P vs. D, L, T N.S.
D vs. L, T $p<0.05$
L vs. T N.S.

Figura 2. Tiempo en conciliar el sueño.

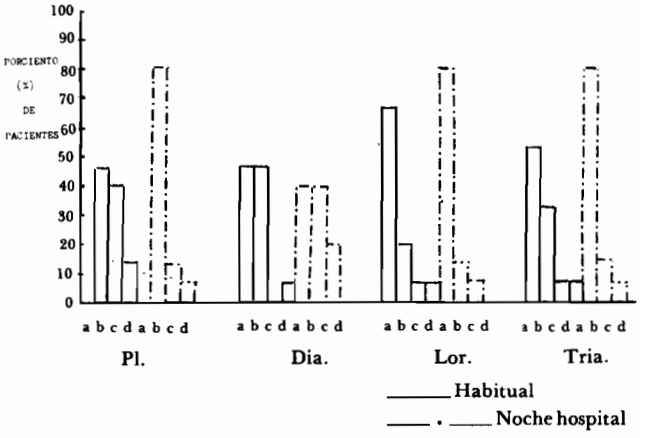


1 = Profundo C vs C N.S. _____ Habitual
2 = Regular N vs N N.S. —— · —— Noche hospital
3 = Ligero

Figura 3. Calidad del sueño

El 68% de los casos reportó sentirse más descansado que de costumbre, siendo más marcado para los grupos de triazolam y lorazepam (cuadro V). En cuanto a efectos secundarios, solamente un paciente con lorazepam se quejó de mareos en posición supina.

Las valoraciones realizadas a la llegada al quirófano se hicieron en los 15 pacientes de cada uno de los grupos. Durante el trans-operatorio, se excluyeron dos casos del grupo placebo (uno por analgesia deficiente y otro por excitación psicomotriz), uno del diazepam (analgesia deficiente) y tres para los grupos de lorazepam y triazolam (dos por analgesia deficiente y otro por excitación psicomotriz).



C vs. C N.S. a 0
D vs. P, L, T $p<0.05$ b 1
c 2
d + 3

Figura 4. Número de despertares nocturnos.

CUADRO V
CONDICIONES DEL PACIENTE POR LA MAÑANA

	P	D	L	T
Más descansado	9	9	12	11
Menos descansado	–	1	–	
Como de costumbre	6	5	3	4

N.S.

Durante la fase final, se excluyó un paciente más del placebo (analgesia deficiente), cuatro del diazepam (dos por analgesia deficiente y dos más por ansiedad), uno del lorazepam (analgesia deficiente) y ninguno del triazolam.

Todos estos casos que se excluyeron pasaron a anestesia general. El tiempo total de anestesia de los pacientes valorables se representa en el cuadro VI. No se encontró diferencia significativa.

CUADRO VI
TIEMPO TOTAL DE ANESTESIA

	Placebo	Diazepam	Lorazepam	Triazolam
Horas	1.83 ± .87 S.D.	1.77 ± .82 S.D.	1.91 ± .51 S.D.	1.75 ± .62 S.D.

N.S.

La valoración de sedación en el quirófano se representa en la figura 5. Al llegar a quirófano, el grupo más tranquilo fue el del triazolam, existiendo diferencias significativas con respecto al placebo y al diazepam.

Durante el trans-operatorio, la sedación también fue mayor en el grupo de triazolam, sin existir diferencias significativas. Durante la fase final, la mayor sedación conti-

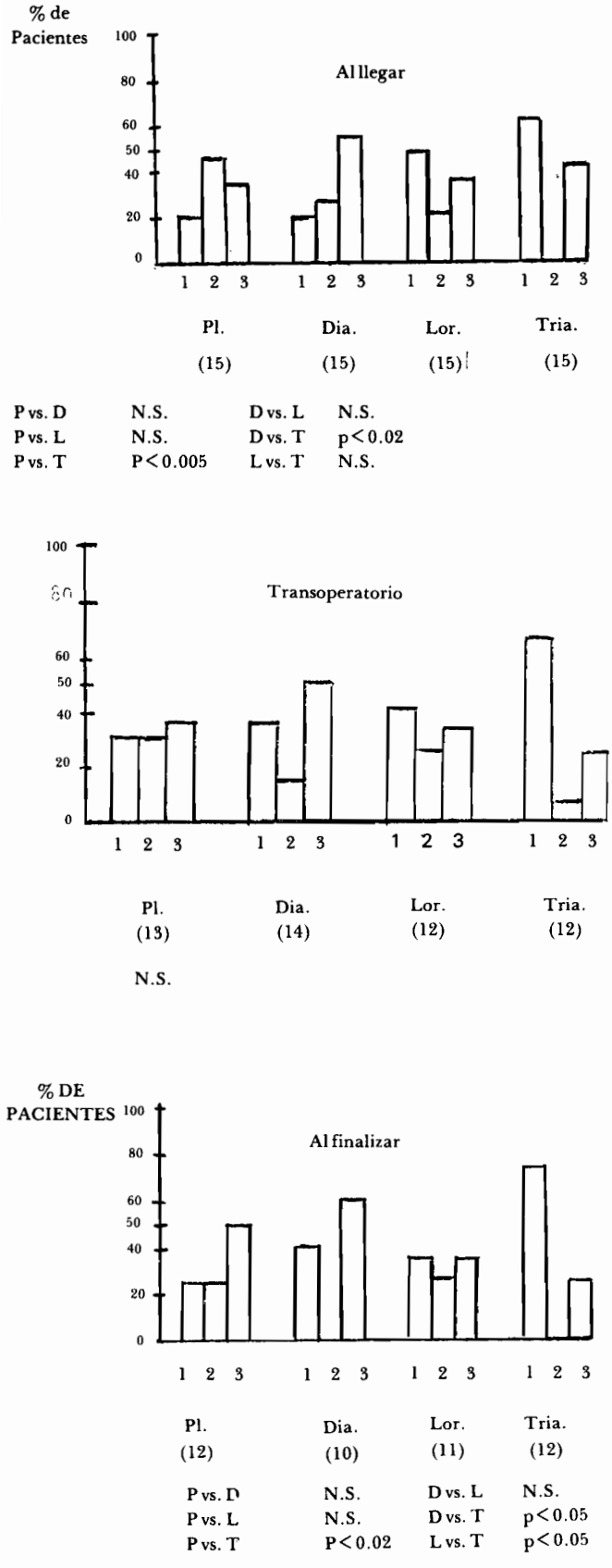


Figura 5. Sedación en quirófano.

núa siendo la del grupo del triazolam, con diferencias significativas con los otros grupos.

La presencia de fantasías catastróficas únicamente se reportó a la llegada a quirófano en un caso con lorazepam y otro con triaozolam; éstas se calificaron de regulares y no se volvió a reportar ningún caso más.

A su llegada a quirófano, un enfermo para los grupos de diazepam y triazolam y tres para el de lorazepam presentaron excitación psicomotriz. Durante el trans, se presentó en dos con diazepam y tres con lorazepam y al finalizar únicamente en uno con lorazepam.

La valoración post-operatoria que incluye: actividad muscular, respiración, circulación, estado de conciencia y color, se presenta en el cuadro VII; la puntuación fue muy similar para los cuatro grupos.

CUADRO VII
VALORACION DE CONDICIONES GENERALES POSOPERATORIAS (ESCALA DE ALDRETE[30])

	Placebo	Diazepam	Lorazepam	Triazolam
Clasificación	9.17 ± .58	9.5 ± .53	9.18 ± .98	9.25 ± .97

N.S.

DISCUSION

Según Beecker y Lasagna,[31,32] las respuestas subjetivas pueden cuantificarse de acuerdo al empleo de metodología apropiada. En el presente estudio doble-ciego comparativo al azar, controlado con placebo, encontramos que en el 75% de los pacientes, la medicación preanestésica fue útil, lo cual nos habla de la importancia de la visita preanestésica en el paciente pre-quirúrgico.

La calidad del sueño durante la noche previa a cirugía fue superior en el grupo de triazolam, seguido del lorazepam en cuanto a mayor número de horas de sueño, inducción más rápida del mismo, menor número de despertares nocturnos y profundidad del sueño. El número de despertares nocturnos fue mayor en el grupo de diazepam, aún en comparación al placebo; sin embargo es necesario hacer notar que en el grupo de diazepam hubo mayor incidencia de patología genitourinaria que pudiera haber ocasionado urgencia urinaria y, por lo tanto, obligar al paciente a despertarse.

En cuanto al efecto sedante en quirófano fue notoria la mayor tranquilidad en los pacientes que recibieron triazolam, principalmente en comparación con el placebo y diazepam. Este efecto se notó tanto a la llegada del paciente a quirófano como en el transoperatorio y al final de la cirugía.

La valoración en la sala de recuperación, utilizando la escala de Aldrete, fue similar en los cuatro grupos.

Como efectos secundarios, solamente un paciente reportó mareos en el grupo de lorazepam.

Considerando a los dos fármacos con mejores resultados, el efecto hipnótico del triazolam en pacientes insomnes ya se ha descrito ampliamente.[20-29] Con respecto a su uso como medicación preanestésica, nuestros resultados concuerdan con lo reportado en la literatura con el uso de triazolam en preanestesia.

Portela lo encontró superior al diazepam y placebo en todos los parámetros de sueño la noche previa a cirugía.[33] La latencia de sueño fue significativamente menor en comparación con flurazepam.[34] Heinz encontró que 0.25 de triazolam son equivalentes a 2 mg. de flunitrazepam.[35]

Respecto al lorazepam es conocido su efecto sedante ansiolítico[16-19, 36, 38] y también existen reportes en donde se demuestran las ventajas de utilizarlo en vez del diazepam.[16]

Por otro lado, es importante mencionar que durante el transoperatorio, en quince pacientes (25%) se cambió la técnica regional por anestesia general. En cinco casos, la razón fue por presentar excitación psicomotriz y en los diez restantes por analgesia deficiente, seis en fase temprana y cuatro en la tardía. Estos datos hablan de técnica regional deficiente o bien de que no se utilizó el anestésico y la dosis en forma adecuada. Pocos estudios han mencionado las fallas debidas al uso de técnicas epidural o subaracnoidea; recientemente se reportó un 17% de fallas en bloqueo subaracnoideo en un hospital universitario,[39] lo cual es alto y parecido a los hallazgos de este estudio.

En base a nuestros resultados, podemos concluir que la adecuada visita preanestésica, así como el empleo de un hipnótico-sedante tipo triazolam o lorazepam, facilitará la calidad del sueño del paciente prequirúrgico, aliviando la ansiedad lógica del stress operatorio.

REFERENCIAS

1. Matta B, Franco A E, Le Zotte L E, Rudzik A D, Veldkamp W: *Comparison of triazolam, flurazepam and placebo as hyptnotic agents in predurgical patients.* Curr Ther Res 1974; 16:958-963.
2. Schwartz J, Kramer M, Roth F: *Triazeolam: a new benzodiazepine hypnotic and its effect on mood.* Curr Ther Res 1974; 16:964-970.
3. Bossier D: *Double blind study of triazeolam in surgical patients.* Acta Ther 1977; 3:257-268.
4. Wassenaar W, Laucee W J, Galloon S; Gale G D: *The measurement of anxiety in the pre-surgical patient.* Br J Anaesth 1977; 49: 605-609.
5. Hare S A: *A comparison of three benzodiazepine hypnotics as oral preanesthetic medication.* S Afr Med J 1975; 49:1884-1887.
6. Greenblatt D J, Shader R I: *Benzodiazepines (I)* N Engl J Med 1974; 291:1011-1015.
7. Greenblatt D J, Shader R I: *Benzodiazepines (II)* N Engl J Med 1974; 291:1239-1243.
8. Sepinwall J, Cook L: *Mechanism of action of the benzodiazepines.* Fed Proc 1980; 39:3024-3026.
9. Bellantuno C, Toqueni J G, Garanttini S: *Benzodiazepines: clinical pharmacology and therapeutic use.* Drugs 1980; 19:195-219.
10. *Committee on the review of Medicines. Systematic review of the Benzodiazepines.* Brit Med J 1980; 910:29.
11. Sellers E M: *Clinical pharmacology and therapeutics of Benzodiazepines.* Can Med Assoc J 1978; 118:1533-1538.
12. Rudzir A D, Hester J B: *The Benzodiazepines.* Raven Press, New York. 1973; 285-297.
13. Assaf R A E, Dundee J W, Gamble J A S: *The influence of the route of administration on the clinical action of diazepam.* Anaesthesia 1975; 30:150-154.
14. Clarke P R F, Eccenley P S, Frisby J P, Thomton J A: *The amnesic effect of Diazepam (valium).* Br J Anaesth 1970; 42:690-693.
15. Dundee J W, Haslett W H K: *The Benzodiazepines.* Br J Anaesth 1970; 42:217-234.
16. Galloon S, Gale G D, Lancee W J: *Comparison of Lorazepam and diazepam as premedicants.* Br J Anaesth 1977; 49:1265-1269.
17. Gale G D, Galion S: *Lorazepam as a premedication.* Can Anaesth Soc J. 1976; 23:22-5.
18. Greenblatt D J, Joyce T H: *Clinical Pharmacokinetics of lorazepam.* Clin Pharm Ther 1977; 21:222-225.
19. Kauto J: *Benzodiazepines as oral premedicants.* Br J ANaesth 1981; 53:1179-1182.
20. Eberts F S: *Comparative metabolisms of triazolam, a new sedative-hypnotic in rat, dog and man.* Pharmacologist 1974; 16:196-199.
21. Pakes G G, Brogden R N, Heel R C, Speight T M, Avery G S: *Triazolam: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in patients and insomnia.* Drugs. 1981; 22:81-110.
22. Eberts F S, Philopoulos B S, Renieke L M, Ulick R W: *Triazolam disposition.* Clin Phar Ther 1981; 29:81-93.
23. Nicholson A N, Stone B M: *Activity of the hypnotics flunitrazepam and triazolam in man.* Br J Clin Pharm 1980; 9:187-194.
24. Fernandez Guardiola A, Jurado J L, Solis H: *The effect of Triazolam on insomnic patients using a laboratory sleep evaluation.* Curr Ther Res 1981; 29:950-958.
25. Phillips C T, Wilson R D: *Comparative studies of cardiopulmonary effects of two parenteral benzodiazepines.* Fed Proc 1974; 33:510.
26. Phillips C T, Wilson R D: *A comparison of Triazolam and penthotal as an induction agent in dogs.* Fed Proc 1974; 33:509.
27. Fabre L F, Gross L, Pasigajen V, Metzler C: *Multiclinica double-blind comparison of triazolam and flurazepam for seven nights in outpatients with insomnia.* J Clin Pharm 1977; 17:402-409.
28. Kitagawa H, Kurosawa S, Sekine S, Yakoshima T: *Metabolism of 8-chloro-6-(0-chlorofenil)-1-metil-4H-triazolo-(4, 3a)(1, 4) benzodiazepine.* Triazolam, a new cen ral depressant. II Identification of Metabolites in rats, and dogs. Xenobiotica 1979; 9:429-439.
29. Blumenthal M, Byring R, Korsula K: *Comparison of Nitrazepam 5 mg with Triazolam 0.5 Mg. in young psychiatric insomniac inpatients.* Acta Psych Scand 1980; 62:519-524.
30. Aldrete J A: *A preanesthetic recovery score.* Anesth Analg 1970; 49: 924-929.
31. Beekcer H K: *Measurement of subjetive responses: Quantitative effects of drugs.* London. 1959. Oxford University Press.
32. Lasagna L: *A study of Hypnotic drugs in patients with chronic disease Comparative efficacy of placebo; methaprylon, meprobamate, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital.* J Chron Dis 1956; 3:122-133.
33. Portela J L: *Comparative study between triazolam and diazepam in pre-anesthetic medication.* J du Medicu 1984; 114:178-183.
34. Knapp R B, Boyd E L, Linsenmeyer G and Linet O I: *Evaluation of*

Triazeolam, Flurazepam and Placebo as Hypnotic agents in pre-surgical patients. Curr Ther Res 1978; 23:230-235.

35. HEINZL H, AZHAUSEN C H, BAHLER V AND GEHRER H: *Comparative effects of triazolam (Halcion) and Flunytrazepam (Rohypnol) in a double-blind cross-over trial during pre-operative medication.* Schweiz Med Woch 1980; 110:1745-1748.

36. RAMIREZ A J, ROMO F: *Estudio de la dosis eficaz de Lorazepam como medicación preanestésica.* Rev Inv Clin 1977; 29:289-293.

37. RAMIREZ A J, WHIZAR V, CRUZ C, ELIZONDO J: *A comparison of intravenous lorazepam and diazepam as endoscopic premedication.* Gastrointestinal Endoscopy 1977; 24:80-83.

38. RAMIREZ A J, WHIZAR V: *Lorazepam inyectable como premedicación en anestesia general. Efectos sedantes y seguridad comparada con Diazepam.* Rev Inv Clin 1979; 31:369-376.