

ALPRAZOLAM COMPARADO AL CLOBAZAM Y PLACEBO EN PACIENTES AMBULATORIOS ANSIOSOS *

Aitor CASTILLO ** César SOTILLO ** Javier MARIATEGUI **

PALABRAS CLAVE: *Alprazolam. Clobazam. Placebo. Benzodiazepinas. Pacientes ambulatorios ansiosos. Estudios comparativos.*

KEY WORDS : *Alprazolam. Clobazam. Placebo. Benzodiazepines. Anxious outpatients. Comparative studies.*

En este estudio a doble ciego se comparó alprazolam, clobazam y placebo para el tratamiento de pacientes ambulatorios con trastorno de ansiedad generalizada. Al término del tratamiento, los tres grupos mejoraron significativamente sin mostrar diferencias entre ellos. Sin embargo, ambos grupos con fármacos activos mejoraron mucho más al término de la primera semana, a diferencia del grupo placebo. No fue posible hallar alguna diferencia entre alprazolam y clobazam en las evaluaciones de eficacia, pero el alprazolam alcanzó un resultado consistentemente mejor comparado al placebo en algunas evaluaciones. Aunque las benzodiazepinas comparten muchas propiedades comunes, es necesario identificar grupos de pacientes seleccionados que puedan ser ayudados por compuestos específicos o aún placebo.

ALPRAZOLAM COMPARED TO CLOBAZAM AND PLACEBO IN ANXIOUS OUTPATIENTS

In this double-blind study we compared alprazolam, clobazam and placebo for the treatment of outpatients suffering from generalized anxiety disorder. At the end of treatment, the three groups were significantly improved without showing differences among them. However, both active-drug groups were much improved at the end of the first week in contrast to the placebo group. We were unable to find any difference on efficacy evaluations between alprazolam and clobazam, but alprazolam reached a consistently better outcome on some ratings compared to placebo. Although benzodiazepines share many common properties, it is necessary to identify selected groups of patients that can be helped by specific compounds or even placebo.

* Trabajo publicado en idioma inglés en *Neuropsychobiology* 18: 189-194 (1987)

** Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado - Hideyo Noguchi", Universidad Peruana Cayetano Heredia y Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

INTRODUCCION

El alprazolam es una triazolo-benzodiazepina caracterizada por la incorporación de un anillo triazolo en la estructura benzodiazepínica básica, y por otro lado, el clobazam es una benzodiazepina en la cual uno de los átomos de nitrógeno del anillo diazepínico ha sido cambiado hacia el anillo benzénico y ubicado en posición 5 (Greenblatt y Shader, 1982).

Las propiedades ansiolíticas del alprazolam y clobazam han sido demostradas en varios ensayos clínicos (Cohn, 1981; Brogden et al., 1980). Aunque sus propiedades clínicas son similares, el alprazolam tiene aparentemente un efecto más consistente sobre los ataques de pánico y un probable efecto en algunos pacientes deprimidos (Chouinard et al., 1983; Fabre Mc Lendon, 1980).

El alprazolam es la más potente de las benzodiazepinas disponibles actualmente y tiene una potencia diez veces mayor que el diazepam (Rickels 1982) y cerca del doble de potencia que el clobazam (Gerhards 1979).

Hasta donde sabemos, sólo existe un estudio (Perez-Rincón y Trujillo, 1985) que compara el alprazolam con clobazam y demuestra que ambas drogas alcanzan tanto una eficacia terapéutica cuanto un perfil de efectos secundarios similares. En la medida que aumenta, aparentemente sin fin, el número de compuestos ansiolíticos, resulta de la mayor importancia llevar a cabo estudios comparativos entre ellos. Así, por ejemplo, en el Perú existen

actualmente 19 benzodiazepinas diferentes en el mercado para prescripción médica. Nosotros consideramos que es de interés tanto teórico cuanto práctico establecer las ventajas y desventajas en el uso clínico de estos diversos compuestos ansiolíticos (Castillo, 1984).

METODO

Selección de pacientes

Los pacientes fueron seleccionados de la población de pacientes ambulatorios que buscan asistencia psiquiátrica en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi" en Lima, Perú.

Los pacientes que participaron en el estudio fueron varones y mujeres no grávidas o que no tuvieran la posibilidad de gestación durante el período de tratamiento, entre los 18-50 años de edad, en tratamiento ambulatorio por trastorno de ansiedad generalizada de por lo menos un mes de duración, de acuerdo a los criterios del DSM-III. Se exigió que los pacientes tuvieran un puntaje de 18 en la Escala de Evaluación de la Ansiedad de Hamilton (HARS) de 14 ítems. La participación fue voluntaria y se obtuvo su consentimiento verbal luego de la explicación acerca de la naturaleza del estudio. Se excluyeron los pacientes con ansiedad secundaria a otros trastornos mentales, enfermedades severas de origen orgánico determinado a través del examen médico y las pruebas de laboratorio, alcoholismo, o abuso de drogas. También se excluyeron a los pacientes con

hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas o aquéllos bajo tratamiento con drogas psicotrópicas u otras con acción sobre el SNC.

Procedimiento

Los pacientes fueron evaluados a través del examen físico, historia médica, antecedentes psiquiátricos, HARS y exámenes de laboratorio. También se registraron los efectos secundarios en un listado de síntomas. Aquellos síntomas que aparecieron o empeoraron durante el tratamiento fueron considerados efectos secundarios.

Una vez que los pacientes reunieron los criterios de inclusión y exclusión tuvieron un período de lavado de 7 días y recibieron cápsulas de placebo tres veces al día. Ellos fueron evaluados nuevamente al término del período de lavado, y si continuaban siendo aptos completaban las evaluaciones de la línea base que incluía el HARS, impresiones globales del médico (¿Qué tan enfermo mentalmente está el paciente? y ¿Qué tanto ha cambiado la condición del paciente?), impresiones globales del paciente (¿Cómo se siente desde que está tomando el fármaco?), y el registro de medicación y signos vitales. Posteriormente, los pacientes fueron evaluados del mismo modo luego de la 1a, 2a, 4a, y 8va semanas del tratamiento.

El reporte de evaluación del fármaco (¿Cuál fue el efecto terapéutico de la droga? y ¿Cuánto lo ayudó la medicación?), las evaluaciones de laboratorio y el examen físico fueron completados al término del estudio.

Cada medicación fue preparada en cápsulas idénticas a aquellas usadas durante el período del lavado y rotulada separadamente para cada paciente. Las cápsulas con fármaco activo contenían 0.5 mg de alprazolam y 10 mg de clobazam.

El diseño del estudio fue a doble ciego asignándose al azar alprazolam, clobazam o placebo. Se forzó la aleatoriedad de modo tal que en cada grupo consecutivo de 6 pacientes hubieran 2 en cada grupo de tratamiento. Se usó un régimen de dosis flexible, 1 ó 2 cápsulas tres veces al día, haciéndose los ajustes de acuerdo a la respuesta del paciente. Esto permitió reducir la dosis a 1 cápsula dos veces al día si aparecían efectos secundarios molestos luego de la 2da. semana de tratamiento.

Los médicos llevaron a cabo una cuidadosa indagación sobre la ingesta de las cápsulas y se contaron todas las cápsulas devueltas para comparar la medicación ingerida con la prescrita.

A los pacientes se les dejó continuar con sus dietas regulares y el uso de los cigarrillos estuvo permitido. Los pacientes fueron advertidos sobre el uso del alcohol y otras drogas activas a nivel del SNC, excepto en caso de emergencia.

Procedimiento estadístico

La comparación de la eficacia medida con el HARS fue analizada usando el análisis de varianza de doble cola con mediciones repetidas de las evaluaciones semanales de la severidad de los síntomas.

Se usó la prueba U de Mann-Whitney para el análisis de las im-

presiones globales del médico, las impresiones globales del paciente y la comparación de la eficacia entre los grupos en tratamiento. Los datos demográficos, psiquiátricos y de efectos secundarios fueron analizados usando la prueba del chi cuadrado. Para los pacientes que abandonaron el estudio antes de completar el tratamiento se usó el análisis del punto final.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Fueron reclutados 98 pacientes en el estudio, 32 fueron asignados a alprazolam, 33 a clobazam y 33 al placebo. Solamente se excluyeron del análisis de los resultados a dos pacientes, uno porque se perdió en el seguimiento antes de completar la primera semana de tratamiento y una que fue retirada del estudio por embarazo.

Las características demográficas, médicas y antecedentes psiquiátricos de la población se presentan en el Cuadro No 1.

CUADRO No. 1

Análisis de las características de la población: demográfica, psiquiátrica, y antecedentes médicos

	Alprazolam (n = 31)	Clobazam (n = 32)	Placebo (n = 33)
Edad promedio, años	27.5	30.1	27.6
Sexo Hombres	13	13	17
Mujeres	18	19	16
Estado marital			
Soltero	17	11	18
Casado	14	21	15
Promedio de años de estudio	9.8	10.6	9.7
Peso promedio, kg	56.1	61.2	58.5
Talla promedio, cm.	156	159.5	161.1
Enfermedad física previa			
Si	13	15	13
No	18	17	20

Ingesta regular de fármacos no psiquiátricos			
Si	4	3	5
No	27	29	28
Consumo promedio de café o té Tazas/día			
	1.2	1.1	1.1
Consumo promedio de cigarrillos Total/día			
	0.4	0.1	0.6
Estrés precipitante			
Ausente	6	3	5
Probablemente presente	18	17	21
Definitivamente presente	7	12	7
Curso de la enfermedad			
Constante	20	26	26
Intermitente	11	6	7
Inicio de los síntomas			
Menos de 6 meses	10	13	12
Más de 6 meses	21	19	21
Tratamiento previo con psicofármacos			
Si	27	24	27
No	4	8	6
Respuesta al último psicofármaco			
Pobre	5	4	12
Regular	17	16	10
Malo	5	4	5
Actitud hacia el psicofármaco			
Negativa	1	4	2
Positiva	29	26	29
Indiferente	1	2	2
Expectativa para recibir la medicación del estudio			
Si	31	30	31
No	0	2	2
Pacientes evaluables			
Completaron tratamiento	28	25	24
Separados por inefectividad de medicación	1	4	7
Perdidos al seguimiento después de una semana	2	3	2

Los tres grupos de tratamiento no se diferenciaron significativamente en todas estas variables.

Eficacia

Al término del estudio los tres grupos mostraron una notable mejoría, a partir de la línea base en el HARS, impresiones globales del médico (¿Qué tan enfermo mentalmente está el paciente?) y las impresiones globales del paciente (¿Cómo se siente desde que está to-

mando la medicación?). Al término del estudio no hubo diferencias significativas entre los tres grupos.

En el HARS, ambos fármacos activos alcanzaron una mejoría estadísticamente significativa a la semana de tratamiento en comparación al placebo, pero en las subsecuentes evaluaciones solamente el grupo con alprazolam mantuvo la diferencia con el grupo placebo a la 4a. semana de tratamiento (Ver figura No. 1).

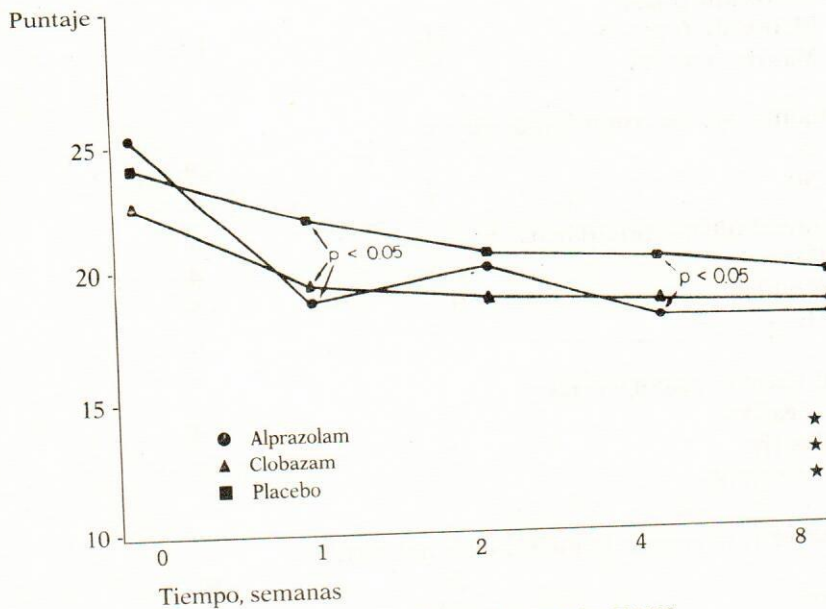


Fig. 1 Puntaje total promedio HARS
 ★ Mejoría significativa con cada fármaco desde la semana 0 ($p < 0.01$)

En el Cuadro No 2 se describe los puntajes promedios alcanzados por los tres grupos en los conglomerados de síntomas físicos y psíquicos del HARS. Puede observarse que ambos fármacos activos disminuyeron significativamente los síntomas en el conglomerado somático en contraste a lo síntomas psíquicos, lo cual coincide con otros reportes en la literatura.

Disminuyó la severidad de la an-

siedad durante el curso del ensayo de acuerdo a las impresiones globales del médico (¿Qué tan enfermo mentalmente está el paciente?). Los pacientes estuvieron marcadamente ansiosos antes del tratamiento con mejoría subsecuente hasta ansiedad leve luego de 8 semanas de tratamiento. El alprazolam fue más efectivo que el placebo en la disminución de los síntomas de ansiedad en la semana 1 y 4 (Fig. No 2).

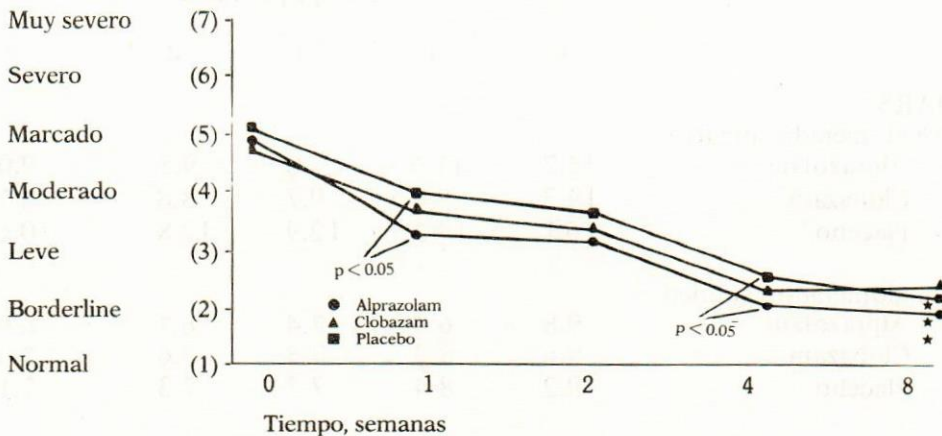


Fig. 2 Impresiones Globales del Médico
¿Qué tan enfermo mentalmente está el paciente?
Mejoría significativa con cada fármaco
desde la semana 0 ($p < 0.05$)

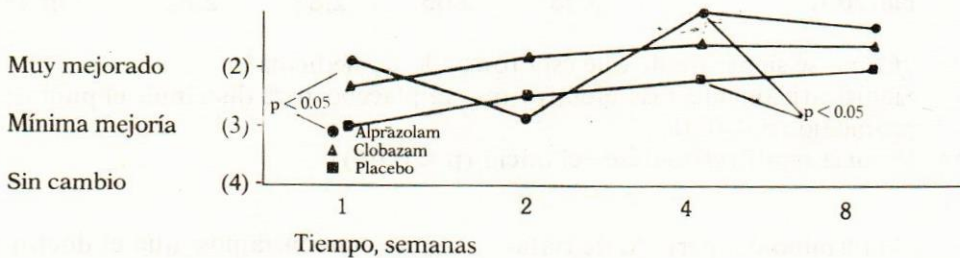


Fig. 3 Impresiones Globales del Médico
¿Cuánto ha cambiado el paciente?

Los puntajes promedios en las impresiones globales del médico (¿Cuánto ha mejorado el paciente con el tratamiento?), sólo mostró u-

na diferencia significativa a la 1a. y 4a. semanas, como se observa en la Fig. No. 3.

En las impresiones globales del paciente (¿Cómo se siente desde que esta tomando la medicación?) observamos un progresiva mejoraría de mínima mejoría hasta muy

mejorado al final del estudio, con una tendencia de los fármacos activos a ser superiores, pero sin alcanzar significado estadístico (Cuadro No. 2).

CUADRO No. 2

Puntajes promedio en los conglomerados HARS y las Impresiones Globales de los pacientes

	Tiempo, semanas				
	0	1	2	4	8
HARS					
Conglomerado somático					
Alprazolam	15.7	11.0 *	11.0	9.5	9.0
Clobazam	14.3	9.7 *	9.7	8.8	8.7
Placebo	16.1	14.3	12.9	12.8	10.6
Conglomerado psíquico					
Alprazolam	9.8	6.9	7.4	6.7	6.9
Clobazam	9.6	8.3	7.8	7.6	7.0
Placebo	9.2	8.4	7.7	7.3	7.1
Impresiones Globales del Paciente 1					
Alprazolam	3.61	2.67	2.77	2.22	2.51**
Clobazam	3.43	2.66	5.53	2.30	2.40**
Placebo	3.48	3.03	2.82	2.62	2.61**

1 ¿Cómo se siente desde que esta tomando la medicina?

* Significativamente más efectivo que el placebo para disminuir el puntaje promedio ($p < 0.01$)

** Mejoría significativa desde el inicio ($p < 0.05$)

Al término del período de tratamiento, el Reporte de Evaluación del Fármaco, utilizando las preguntas "¿Cuál fue el efecto terapéutico del fármaco?" (evaluada por el médico) y "¿Cuánto lo ayudó la medicación?" (evaluada por el pa-

ciente) encontramos que el doctor creyó que el efecto terapéutico fue de moderado a marcado en el 72 o/o de los pacientes tratados con placebo. De otro lado, el 69 o/o de los pacientes del grupo alprazolam manifestaron que el fármaco los ha-

bía ayudado en grado moderado a marcado, en comparación al 62 o/o de los pacientes que tomaban clobazam y el 63 o/o en tratamiento con placebo.

Los efectos secundarios fueron los esperados. Los pacientes con placebo reportaron un total de 251 efectos secundarios, mientras que aquellos con alprazolam y clobazam reportaron 239 y 240 respectiva-

mente. Estos resultados se presentan en el Cuadro No 3, independientemente de si el investigador los consideró o no como relacionados al tratamiento farmacológico. Se juzgó que los pacientes presentaban efectos secundarios sin perturbación de sus actividades normales en la mayoría de casos y no requirieron ninguna intervención terapéutica especial.

CUADRO No. 3

Total de efectos secundarios reportados +

EFECTOS SECUNDARIOS	Alprazolam		Clobazam		Placebo	
	n	o/o	n	o/o	n	o/o
Somnolencia	20	64.5	19	63.3	10	34.4 **
Aumento de peso	16	51.6	15	50.0	12	41.3
Apetito aumentado	12	38.7	16	53.3	13	44.8
Amnesia	12	38.7	13	43.3	9	31.0
Nausea/vómito	8	25.8	11	36.6	12	41.3
Cefalea	9	29.0	8	26.6	10	34.4
Fatiga	5	16.1	11	36.6	11	37.9
Sequedad de boca	11	35.4	5	16.6	10	34.4
Apetito disminuido	11	35.4	9	30.0	6	30.6
Mareo	7	22.5	8	26.6	11	37.9
Diarrea	8	25.8	8	26.6	8	27.5
Tremor	8	25.8	5	16.6	11	37.9
Debilidad muscular	7	22.5	6	20.0	10	34.4
Pérdida de peso	11	35.4	5	16.6	6	20.6
Cambios en la libido	6	19.3	9	30.0	6	20.6
Estreñimiento	9	29.0	8	26.6	3	10.3
Taquicardia/palpitaciones	7	22.5	6	20.0	7	24.1
Insomnio	8	25.8	1	3.3	10	34.4*
Visión borrosa	2	6.4	7	23.3	9	31.0 **
Irritabilidad	2	6.4	6	20.0	9	31.0 **
Otros	60		64		68	
Total	239		240		251	

* $p < 0.01$; ** $p < 0.05$.

+ Más de un efecto secundario podía ser reportado por el paciente.

Los efectos secundarios fueron generalmente concordantes con los reportes en la literatura, pero no pudimos confirmar la proposición de que el clobazam no produce somnolencia (Gerhards, 1979).

El efecto secundario más frecuente fue somnolencia, que significativamente fue más común en ambos grupos con medicación activa que en aquel con placebo. Hubo tres efectos secundarios más que alcanzaron significancia estadística: (1) insomnio, que fue más frecuente en los pacientes con placebo y alprazolam que en aquellos con clobazam; (2) nublamiento de la visión que significativamente fue reportado más por los pacientes con placebo y clobazam que aquellos con alprazolam (3) irritabilidad, que fue más frecuente en los grupos con placebo y clobazam que en el grupo con alprazolam. El promedio de la dosis total diaria ingerida por los pacientes fue 2.04 mg. (4.09 cápsulas) de alprazolam y 43.60 mg. (4.36 cápsulas) de clobazam. El promedio del número total de cápsulas ingeridas diariamente por los pacientes con placebo fue 4.72. Solamente en muy pocos casos se detectó el incumplimiento del tratamiento en cada grupo pero, en conjunto, se consideró que no afectó los resultados del estudio. El examen físico y las evaluaciones de laboratorio no revelaron anormalidades significativas durante el curso de tratamiento.

DISCUSION

Nuestros datos indican que tanto el alprazolam como el clobazam disminuyen en mayor grado la ansiedad que el placebo en la primera

semana de tratamiento. En adición, el alprazolam fue significativamente mejor que el placebo en las tres escalas de medición, especialmente la HARS y las impresiones globales del médico (¿Qué tan enfermo mentalmente está el paciente? y ¿Cuánto ha mejorado el paciente con el tratamiento?), donde alcanzó diferencia estadística a la 1a. y 4a. semanas.

Aunque la mayoría de los estudios de benzodiazepinas hallan que la mejoría substancial se da en la primera semana, y que no ocurre mejoría adicional mensurable posteriormente, aún si se aumenta la dosis (Rickels, 1982), nosotros sí apreciamos que aumentado la dosis al final de la 2a. semana se produjo una mejoría en la respuesta clínica que fue evidente con el alprazolam. Sin embargo, parece que los efectos de las benzodiazepinas tienden a disminuir después de las primeras 2-4 semanas de tratamiento como lo han sugerido Kahn et al, (1981). El análisis ulterior de los datos del HARS utilizando el análisis de conglomerado, halló que la mejoría inicial de ambos fármacos activos es predominante en el grupo somático de los síntomas de ansiedad (Cuadro No 2). Esto coincide con los hallazgos de investigaciones previas en el sentido de que aquellos pacientes ansiosos que responden a las benzodiazepinas son aquellas con niveles altos de síntomas somáticos (Rickels, 1982).

Respuesta al placebo

Quedamos muy impresionados por la buena mejoría observada en el grupo placebo. El efecto del fármaco fue sólo marginalmente supe-

rior al placebo, y virtualmente todos los pacientes del estudio mostraron una considerable mejoría clínica.

Quisiéramos comentar sobre el ambiente del estudio. Nuestro Instituto tiene una excelente reputación académica, clínica, y científica en la comunidad, y está ubicado en un país en desarrollo. Observamos que la mayoría de los pacientes participantes en el estudio tuvieron grandes expectativas acerca de la posibilidad de mejoría. La atmósfera de investigación proporcionó a los pacientes un sentimiento de soporte y seguridad. Adicionalmente, mantuvimos una buena relación con ellos y les brindamos una razonable psicoterapia de apoyo.

Se ha demostrado que la motivación y relación médico-paciente juegan considerable rol en la respuesta al placebo (Gibbons y Hormuth, 1981). Además, nuestros pacientes fueron generalmente limitados socialmente, con una larga historia de síntomas de ansiedad, y las

investigaciones previas hallaron que estas características demográficas se asocian a diferencias no significativas entre el fármaco y el placebo (Downing y Rickels, 1978).

Es interesante señalar que, aunque nosotros eliminamos a los que respondieron al placebo con el período de lavado, aquellos que fueron asignados subsecuentemente al placebo presentaron una considerable mejoría durante el período de las 8 semanas de tratamiento activo.

Esto sugiere que el efecto no fue justamente un efecto psicológico transitorio de haber recibido una cápsula. Más bien, es el tipo de efecto que tiene lugar con el transcurso del tiempo tal como sucede a través de una relación psicoterapéutica, o la que deviene de las características inherentes a una situación terapéutica. Realmente podríamos especular que por alguna de estas razones, existiría una respuesta placebo inusualmente alta en los países en desarrollo.

REFERENCIAS

1. Brogden, R.N.; Heel, R.C.; Speight, T. M.; Avery, G.S.; (1980). Clobazam: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in anxiety. *Drugs* 20; 161-178.
2. Castillo, A. (1984). Nuevas benzodiazepinas. *Diagnóstico*, Lima 14; 14-17.
3. Chouinard, G.; Annable, L. Fontaine, R.; Solyom, L.: (1983) Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind placebo controlled study. *Pharmacological Bull.* 19: 115-116.
4. Cohn, J.B.; (1981) Multicenter double blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam, and placebo in clinically anxious patients. *J. clin. Psychiatry.* 42: 347-351.
5. Downing, R.V.; Rickels, K.: (1978) Nonspecific factors and their intention with psychological treatment in pharmacotherapy, pp. 1419-1428 in Lipton, DiMascio, Killam, *Pharmacology; a generation of progress*, Raven Press. N. Y.

6. Fabre, L.F.; McLendon, D.M. (1980) A double blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with imipramine and placebo in primary depression. *Curr. Ther. Res.* 27: 474-482.
7. Gerhards, F. (1979) Neuropharmacological profile of clobazam, a new 1.5 benzodiazepine. *Dr. J. Clin. Pharmacol.* 7: suppl. pp. 23-24.
8. Gibbons, F.; Hormuth, S.E. (1981) Motivational factors in placebo responsiveness. *Psychopharmacol. Bull.* 17: 77-79.
9. Geenblatt, D. J.; Shader, R. (1982) New anxiolytics: are they really new. *Psychopharmacol. Bull.* 18: 58-61.
10. Kahn, R.; McNair, D.; Covi, L.; Downing, R. W.; Fisher, S.; Lipman, R.S.; Rickets, K.; Smith, V. K. (1981) Effect of psychotropic agents on high anxiety subjects. *Psychopharmacol. Bull.* 17:97-100.
11. Pérez-Rincón, H.; Trujillo A. (1985) Alprazolam en ansiedad: estudio comparativo con clobazam. *Compendium de investigaciones clínicas latinoamericanas* 5: 3-7.
12. Rickels, F. (1982) Benzodiazepines in the treatment of anxiety *Am J. Psychother.* 36: 358-370.

Dirección Postal:
Av. Benavides 264 - 203 — Lima 18

REFERENCIAS

Gerhards, F. (1979) Neuropharmacological profile of clobazam, a new 1.5 benzodiazepine. *Dr. J. Clin. Pharmacol.* 7: suppl. pp. 23-24.

Gibbons, F.; Hormuth, S.E. (1981) Motivational factors in placebo responsiveness. *Psychopharmacol. Bull.* 17: 77-79.

Geenblatt, D. J.; Shader, R. (1982) New anxiolytics: are they really new. *Psychopharmacol. Bull.* 18: 58-61.

Kahn, R.; McNair, D.; Covi, L.; Downing, R. W.; Fisher, S.; Lipman, R.S.; Rickets, K.; Smith, V. K. (1981) Effect of psychotropic agents on high anxiety subjects. *Psychopharmacol. Bull.* 17:97-100.

Pérez-Rincón, H.; Trujillo A. (1985) Alprazolam en ansiedad: estudio comparativo con clobazam. *Compendium de investigaciones clínicas latinoamericanas* 5: 3-7.

Rickels, F. (1982) Benzodiazepines in the treatment of anxiety *Am J. Psychother.* 36: 358-370.

Fabre, L.F.; McLendon, D.M. (1980) A double blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with imipramine and placebo in primary depression. *Curr. Ther. Res.* 27: 474-482.