

11202.  
19-88



**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital Central Norte de Concentración  
Nacional de Petróleos Mexicanos

**INFLUENCIA DE HALOGENADOS EN LA  
REVERSION DE FLUNITRAZEPAM CON  
AMINOFILINA (Halothane - Enflurane)**

**TESIS DE POSTGRADO**

Que para obtener el título de:  
**ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

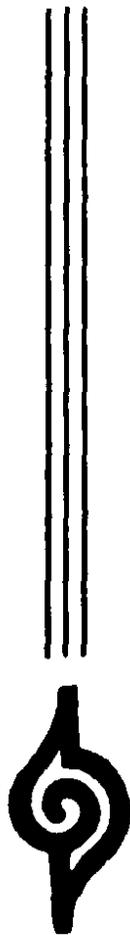
**P r e s e n t a :**

**Dr. Ignacio Javier Ruiz Ramírez**

México, D. F.

**TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN**

1987





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# INDICE

	<u>PAGINA.</u>
INTRODUCCION . . . . .	1
MATERIAL Y METODO. . . . .	6
RESULTADOS . . . . .	10
DISCUSION . . . . .	16
REFERENCIAS . . . . .	40

## INTRODUCCION

No obstante que las benzodiazepinas no fueron sintetizadas específicamente para ser empleadas en anestesiología, y de no ser un modelo ideal de anestésico, ellas han encontrado un gran espacio en el campo de la anestesia clínica. Las benzodiazepinas representan el único grupo de drogas que pueden ser empleadas en diferentes situaciones por su alto margen de seguridad.

La primera descripción de éstas drogas la refiere Randall y colaboradores en 1961<sup>1</sup> para ser usada como agente en la medicación pre anestésica por su efecto sedante, ansiolítico y tranquilizante. A partir de ésta fecha y durante tres décadas han estado presentes en anestesiología aprovechando de sus propiedades farmacológicas como son: tranquilizante, amnésica, relajación muscular central, anticonvulsivante e hipnótica<sup>2,3,4</sup>.

Las benzodiazepinas representan un grupo de drogas relativamente nuevas de la familia de los psicotrópicos que producen efectos principalmente a nivel del sistema nervioso central deprimido o modificando procesos mentales o emocionales y en menor grado alteran la fisiología de otros órganos o sistemas.

En un principio las benzodiazepinas se integraron farmacológicamente en el grupo de tranquilizantes o ataráxicos, de ahí que algunas técnicas anestésicas reciban el nombre de ataranalgesia (benzodiazepina mas morfínico). El término ataráxico lo describe Fabing en 1955 y se designa como "producción de paz en la mente y libre de confusión".

Hasta la fecha se han sintetizado más de 2000 benzodiazepinas y en el campo de la anestesia solo tienen importancia clínica pocas de ellas, de éstas se han aprovechado su neurofarmacología en los diferentes periodos de la anestesia. Se han propuesto esquemas para clasificar las propiedades farmacocinéticas de éstas drogas, aunque ninguna explica adecuadamente todas las similitudes y diferencias. Se han tomado como parámetros su potencia, vida media de eliminación y vías metabólicas, así Sellers y Greenblat<sup>5,6</sup> las han dividido en de acción prolongada (Flunitrazepam), acción intermedia (Lorazepam) y de acción corta (Medizolam).

Los derivados de acción prolongada muy a menudo generan metabolitos activos con una vida media mayor que la droga primaria, éstos causan efectos residuales, especialmente después de altas dosis. Estos efectos persisten ma-

por tiempo en niños, ancianos y pacientes en mal estado<sup>7</sup>. - Las drogas no causan verdadera anestesia general por lo que se combinan con otros depresores del sistema nervioso central (Halogenados, Morfínicos, Barbitúricos, etc.).

Las benzodiazepinas se absorben rápidamente o en forma lenta, se ligan a la albúmina de las proteínas plasmáticas en un rango que oscila desde un pequeño porcentaje hasta un 99%. Hay una rápida captación por la sustancia gris del encéfalo, seguida de una fase más lenta de redistribución en la sustancia blanca; ésta farmacocinética se complica con una recirculación entero-hepática y elevación de la droga a nivel plasmático con retorno de efectos clínicos. Su toxicidad es baja, sin embargo, es de esperarse una serie de efectos secundarios de diversos grados como mareo, aumento del tiempo de reacción, incoordinación motora, ataxia, deterioro de las funciones mentales y psicomotoras, desorganización del pensamiento y otros como cefalea, visión borrosa, náuseas y en su uso crónico en algunas ocasiones deterioro de la función sexual y hematológica. Por otra parte pueden causar efectos paradójicos como ansiedad, irritabilidad, euforia, inquietud, alucinaciones, paranoia, ideas suicidas, etc. El uso crónico puede provocar abuso y dependencia<sup>8</sup>.

Altas dosis administradas antes o durante el parto pueden causar hipotermia, hipotonía y ligera depresión respiratoria en el recién nacido; finalmente al diazepam se le ha citado como teratogénico causando labio y paladar hendido.

Antes del conocimiento de los receptores benzodiazepínicos y de sus drogas antagonistas específicas<sup>9</sup>, se utilizaron una serie de sustancias para desplazar a las benzodiazepinas de la membrana de las células nerviosas en los casos de sobredosificación, intoxicación o de aparición de efectos colaterales exagerados como los mencionados anteriormente. Estas sustancias recibieron en principio el nombre de antidotos y forman un grupo compuesto por estimulantes del sistema nervioso central, analépticos respiratorios, drogas anticolinesterásicas y antagonistas de los morfínicos. En la actualidad los que se siguen utilizando son la Fisostigmina<sup>10,11</sup>, la Naloxona<sup>12,13</sup> y la Aminofilina<sup>14,15</sup>, ésta última es estimulante del sistema nervioso central, de los centros respiratorios bulbares y del sistema cardiovascular.

El conocimiento exacto de la ruta metabólica de la aminofilina, así como el mecanismo de acción sobre las benzodiazepinas a nivel del sistema nervioso central<sup>16</sup>, nos -

motivó para analizar el antagonismo del Flunitrazepam con Aminofilina, así como la influencia de dos anestésicos halogenados (Halothane y Enflurane) sobre el despertar en una muestra de pacientes sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos.

## MATERIAL Y METODO

De la población que se atiende quirúrgicamente en el Hospital Central de Concentración Nacional de Pemex, se tomó una muestra de población de 36 pacientes al azar sin distinción de edad, sexo y peso; con estado físico que comprendió del I al III, según valoración del riesgo anestésico-quirúrgico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA). El tiempo anestésico fue de 60 a 300 minutos con promedio aritmético de 166.66 minutos, y el tiempo quirúrgico de 30 a 275 minutos con promedio aritmético de 132.16 minutos. A todos los pacientes se les efectuó una evaluación pre anestésica 24 h. antes del estudio para la valoración del estado físico y condiciones clínicas obtenidas del expediente clínico. Quedaron fuera del estudio aquellos pacientes con alteraciones del sistema nervioso central, antecedentes de ingesta crónica o reciente de tranquilizantes o depresores del sistema nervioso central o periférico, alteraciones hepáticas o renales y alcohólicos crónicos. Ningún paciente recibió drogas como medicación pre anestésica.

Al llegar a la sala de operaciones se les valoró su estado de conciencia según la escala de Pandit: (4) paciente vigil, (3) vigil con tendencia al sueño, (2) dormido y-

despierta con facilidad, (1) dormido y despierta con estímulo importante y (0) no despierta con ningún estímulo; además, se les monitorizó para el registro de sus parámetros clínicos: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial por los métodos convencionales durante los diferentes períodos de la anestesia (basal, inductivo, transanestésico y post anestésico) cada 5 minutos.

Se eligió una técnica de anestesia general balanceada induciendo por vía endovenosa las siguientes drogas: Flunitrazepam 40 mcg/kg de peso, Fentanyl 5 mcg/kg., Bexilato de Atracurio 400 mcg/kg. Inmediatamente bajo mascarilla facial se administró O<sub>2</sub> al 100% inicialmente en forma asistida y posteriormente controlada hasta caer el paciente en apnea. Previa laringoscopia directa se realiza intubación endotraqueal con sonda de acuerdo al diámetro de la tráquea de los pacientes.

En éste momento, para el mantenimiento anestésico se dividió la muestra de población en dos subgrupos. Al subgrupo A de 18 pacientes se les administró Halothane a concentraciones variables con oxígeno al 100% en un circuito anestésico tipo Bain para niños y semicerrado para adultos, bajo ventilación manual controlada.

Al otro subgrupo (B) se les administró Enflurane en iguales condiciones de administración del anestésico y ventilación.

Además se les administró a ambos subgrupos Fentanyl de 2 a 3 mcg/kg. y Basilato de Atracurio 300 mcg/kg. en bolos a dosis respuesta por vía endovenosa.

Al finalizar el procedimiento quirúrgico se retiró el gas anestésico para la emersión anestésica y retorno de la ventilación. Cuando se observó efecto residual del relajante muscular o del morfínico, se revirtió el efecto con los antagonistas específicos (Atropina-Neostigmina y Naloxona). En éste momento se procedió al antagonismo del Flunitrazepam con Aminofilina a dosis de 3-4 mg/kg de peso corporal, dosis única.

Ya extubado el paciente se procedió a la evaluación de las siguientes pruebas<sup>17,18</sup>: I.- Estado de conciencia (como en la evaluación inicial); II.- Respuesta verbal: (1) ninguna, (2) incomprendible, (3) inapropiada, (4) confusa, (5) orientada; III.- Prueba de orientación: (1) no respuesta, (2) desorientado totalmente, (3) orientado solo en espacio, (4) orientado solo en tiempo, (5) excelente orientación en ambas esferas; IV.- Prueba de apertura de -

los ojos: (1) ninguna, (2) al dolor, (3) al llamar y (4) espontánea.

Todas las pruebas se analizaron durante los diferentes periodos del post anestésico cada 5 minutos hasta la recuperación total de los pacientes. Los resultados fueron evaluados por métodos estadísticos. También se calificó el índice de Aldrete, y los cambios hemodinámicos; todos en forma comparativa de ambos subgrupos.

## RESULTADOS

Se analizaron los resultados obtenidos siempre en forma comparativa de los efectos subjetivos y hemodinámicos de ambos grupos (Halothane y Enflurane) antes y después del antagonismo por Aminofilina.

En el cuadro I se observa la recuperación del estado de conciencia en forma comparativa en el periodo post anestésico, en donde el grupo del Halothane muestra una recuperación más rápida; sin embargo, al comparar los valores obtenidos mediante prueba  $\chi^2$  encontramos una  $P > 0.05$  lo cual explica que las diferencias no tienen significancia estadística. Su representación gráfica se observa en la Figura 1.

En relación a la respuesta sobre la apertura de los ojos, en el Cuadro II se observa su comportamiento, de tal manera que la recuperación en el grupo del Halothane es más rápida prácticamente en todos los tiempos registrados; sin embargo, al final de los 120 minutos el valor máximo lo alcanzó el Enflurano. Estas variables al ser analizadas mediante pruebas de  $\chi^2$  dió una  $P > 0.05$ , que no tiene significancia estadística. El reflejo gráfico se observa en la Figura 2.

En el Cuadro III la recuperación sobre la respuesta verbal se logró más pronto en el grupo del Halothane hasta los 45 minutos, mientras que en los dos últimos tiempos fue para el grupo del Enflurano; su comportamiento al efectuar  $\chi^2$ , no demostró significancia estadística en ambos grupos con  $P > 0.05$ . En el Histograma de la Figura 3 se observa su representación.

Finalmente, dentro del análisis de los parámetros de la respuesta subjetiva, se evaluó la recuperación de la orientación, con valores elevados en el grupo del Halothane hasta los 60 minutos, ya que el grupo Enflurane a los 120 minutos logró obtener una franca orientación. La prueba  $\chi^2$  al analizar ambos grupos no mostró significancia estadística con una  $P > 0.05$ . Su comportamiento gráfico se aprecia en la Figura 4.

Se determinó la respuesta hemodinámica en forma exhaustiva a la influencia primeramente de los anestésicos halogenados y posteriormente a la Aminofilina en los diferentes periodos de la anestesia.

La frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica se analizaron tanto por grupo como al comparar a ambos grupos en sus respuestas cardiovasculares.

En el Cuadro V se hace análisis estadístico del grupo Halothane en los diferentes períodos de la anestesia mediante  $t$  de Student. Se observa que en los tres primeros períodos (basal, inductivo y trans anestésico) las diferencias en los latidos cardiacos no tienen significancia estadística con una  $P > 0.05$ ; mientras que en post anestésico inmediato y mediato se observa un incremento hasta de 16.39 latidos cardiacos en relación con el período basal, que sí tienen significancia estadística, y ésta elevación es debida al efecto cardiomimético de la Aminofilina, con una  $P < 0.05$ . Más tarde en el post anestésico tardío, hay retorno de la frecuencia cardíaca a los valores basales, en que éstas diferencias no tienen significancia estadística con  $P > 0.05$ .

Del mismo modo, en el Cuadro VI, se efectuó el análisis estadístico de la frecuencia cardíaca en los diferentes períodos de la anestesia para la muestra del grupo al que se le administró Enflurane. Se observa en forma semejante al grupo Halothane, cómo durante el acto operatorio no existen modificaciones importantes en éste parámetro, no obstante, al administrar Aminofilina para el antagonismo de la benzodiazepina, se observa un incremento hasta de 13.59 latidos durante el período post anestésico en relación al período basal; estas modificaciones al ser analiza

das mediante prueba t, mostraron significancia estadística con una  $P < 0.05$  y son debidas al efecto cardiovascular de esta Xantina.

En el Cuadro VII se muestran en forma comparativa los promedios aritméticos de la frecuencia cardíaca en los diferentes períodos de la anestesia de ambos grupos y observamos que durante el acto anestésico, ésta variable se mantiene estable bajo la influencia de las drogas administradas, sin embargo, no tienen influencia en la modificación de los latidos en relación a sus cifras basales de uno y otro grupo. También se puede observar en el post anestésico que ambos grupos tuvieron modificaciones de este parámetro en los períodos del post anestésico y que ya fueron comentados al ser evaluados mediante prueba t. Ahora en este cuadro se trató de comparar si realmente existen diferencias entre un grupo y otro mediante prueba  $\chi^2$ , y el resultado no mostró significancia estadística con una  $P > 0.05$ . La representación gráfica de la frecuencia cardíaca por ambos grupos se muestra en la Figura 5.

La presión arterial sistólica fue el otro parámetro evaluado en relación a los efectos hemodinámicos. En el Cuadro VIII se observa su comportamiento en relación al grupo de Halothane en los diferentes períodos de la anestesia

sia. Esta variable mostró significancia estadística con  $P < 0.05$  primero en el periodo inductivo y trans anestésico en relación con el periodo basal con un detrimento hasta de 8.33 mm Hg, en contraste a lo observado en los periodos del post anestésico con incremento de 3.61 mm Hg en relación con el periodo basal, mostrando con prueba t una  $P < 0.05$  con significancia estadística.

En el Cuadro IX, mediante prueba t, se analizó el comportamiento de la presión arterial sistólica en los diferentes periodos de la anestesia del grupo al que se le administró Enflurane. Las variaciones manifiestas en los diferentes periodos comparados con el periodo basal tuvieron significancia estadística con  $P < 0.05$  encontrando en el periodo inductivo un descenso máximo hasta de 19.73 mm-Hg por influencia de los fármacos.

En el Cuadro X al realizar por medio de prueba  $\chi^2$  la comparación de los promedios aritméticos de ambos grupos (Halothane y Enflurane), no encontramos significancia estadística en el universo de valores con una  $P > 0.05$ . Su representación gráfica se observa en la Figura 6.

Respecto al análisis de los fármacos empleados en esta técnica anestésica, además de los administradores duran

te la inducción (Flunitrazepam 0.04 mg., Citrato de Fentanyl 0.005 mg y Besilato de Atracurio 0.4 mg., todos por kg de peso corporal), se efectuó un promedio de las drogas - utilizadas durante la técnica anestésica y que se aprecia en el Cuadro XI.

De la muestra global, solamente requirieron de antagonistas para el relajante muscular dos pacientes con - Neostigmina-Atropina y cinco para el morfínico a base de - Clorhidrato de Naloxona a 2 mcg/kg de peso.

Como último índice de recuperación post anestésica - se evaluó la calificación de Aldrete, la cual se muestra - en el Cuadro XII; las diferencias en ambos grupos no tuvieron significancia estadística con una  $P > 0.05$ .

## DISCUSION

En la actualidad las benzodiazepinas constituyen uno de los grupos más numerosos en sustancias; esto ha hecho que su farmacocinética y farmacodinamia sea variada, sin embargo, siguen conservando sus principios fundamentales. Se ha descubierto su mecanismo de acción, así como, de sus antagonistas específicos a nivel de sus receptores.

Una de las inquietudes en relación a estas drogas, es la persistencia de sus acciones farmacológicas (hipnosis, amnesia), tanto de la droga primaria como de sus metabolitos en el post anestésico; pacientes demasiado "dormidos", sedados, etc., que han hecho que el médico se preocupe por antagonizar estos efectos. En un principio, en forma, se utilizaron "antídotos" o antagonistas no específicos; algunos con éxito y otros que cayeron en desuso por no presentar efecto. En este momento, se siguen utilizando en países que no cuentan con los antagonistas específicos, tales sustancias son la Aminofilina, Fisostigmina, Naloxona.

Las aportaciones sobre las rutas y mecanismo de acción de las Benzodiazepinas a través del GABA (ácido gamma-aminobutírico) en el sistema nervioso y su comportamiento-

con los receptores específicos han dilucidado parcialmente el antagonismo de estas sustancias no específicas (Aminofilina, Fisostigmina, Naloxona). Por otra parte, Hunke-ler, Mohler<sup>19</sup> y Darragh<sup>20</sup>, a partir de 1981 inician una serie de trabajos con el descubrimiento de los antagonistas selectivos de las benzodiazepinas tanto de las Imidazobenzodiazepinas como del grupo de las beta carbolinas por Feld y Hoffman<sup>21</sup>.

Se le considera a Stirt J<sup>14</sup>, el pionero en la investigación sobre el antagonismo del Diazepam con aminofilina; desde 1981 publicó su primer trabajo clásico "Aminophylline is a diazepam antagonist"; y hasta la fecha sobre este tóxico han salido decenas de revisiones ya con otras benzodiazepinas, algunas concluyentes con bases firmes y otras que han tenido fracasos en la reversión como es el caso con el mismo diazepam, midazolam<sup>22</sup>, etc. Conocemos actualmente el mecanismo de estas respuestas paradójicas y es por esto que al realizar los protocolos de investigación las muestras deben ser bien seleccionadas con criterios de exclusión.

La aminofilina pertenece al grupo de las xantinas, es una dioxipurina, estimulante del sistema nervioso central, centros respiratorios bulbares y sistema cardiovascu

lar. Produce inhibición de la fosfodiesterasa, enzima - que cataliza la hidrólisis del AMP cíclico provocando su - acumulación y que actúa como mediador o "segundo mensajero" intracelular<sup>16</sup>. Esta inhibición se debe al antagonismo - competitivo de la aminofilina a las acciones de la adenosina.

Las Benzodiazepinas potencian la depresión inducida - por la adenosina en la corteza cerebral, aumentan la liberación de adenosina y sus metabolitos y deprimen la liberación de acetilcolina de la corteza cerebral. La aminofilina suprime éste efecto.

Las purinas son moduladores de los receptores benzodiazepínicos, son un común precursor de la adenosina que - incrementa la despolarización eléctrica o química del cerebro, son ligaduras endógenas que interactúan con estos receptores en condiciones fisiológicas<sup>23</sup>. Por eso, los derivados de las purinas incluyen a las metilxantinas.

Para dar veracidad al antagonismo de la aminofilina - sobre las benzodiazepinas se han utilizado una serie de - pruebas con objeto de determinar el nivel de atención, - coordinación motora, amnesia y sedación. Así, se han incluido la prueba Gueústaltica visomotora de Bender<sup>24</sup>, Pan-

# ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

19

dit-Aldrete<sup>25</sup>, Wilcox<sup>26</sup>, etc.; de las cuales se concluye - mediante análisis estadístico la acción inhibitoria de la - aminofilina sobre los efectos benzodiazepínicos.

Nuestros resultados se basaron en parámetros como - estado de conciencia, apertura de los ojos, respuesta verbal, orientación y cambios hemodinámicos; el efecto de reversión muestra significancia estadística ante los valores transoperatorios y post anestésicos, a pesar de que en este estudio se utilizó como benzodiazepina al Flunitrazepam, los tiempos de recuperación son semejantes a los obtenidos por Mendoza<sup>25</sup>, Ferreiro<sup>24</sup>, Arvidson<sup>26</sup> en los que ellos utilizaron diazepam. La dosis de aminofilina que ellos utilizaron en bolos osciló de 1-3 mg/kg de peso.

En éste estudio el objetivo primario fue el de evaluar la influencia de los agentes anestésicos utilizados - en la técnica anestésica. En forma particular dos halogenados (Halothane y Enflurane), que sí tienen cambios significativos con la edad, peso, sobre el coeficiente de partición sangre/gas<sup>27</sup>. La mayoría de los estudios únicamente han realizado este antagonismo bajo procedimientos en el - que se usan técnicas anestésicas regionales (Montaño<sup>23</sup>, - Sleigh<sup>22</sup>, Mendoza<sup>25</sup>, Arvidson<sup>26</sup>). Esta muestra, cuando se compararon ambos halogenados en la mayoría de pruebas psi-

cométricas, las diferencias no tuvieron significancia estadística, indicando que los porcentajes tanto del Halothane (0.84% como del Enflurane (1,3%) no son capaces de modificar la respuesta en la recuperación.

Normalmente el Flunitrazepam, Halothane y Enflurane provocan un descenso de la frecuencia cardíaca y tensión arterial a un 10% de su basal y las resistencias periféricas en un 17%<sup>28,29,30</sup>, lo que fue compatible con éste trabajo. Por otra parte el Atracurio y el Fentanyl tienen una mínima influencia en los parámetros hemodinámicos.

Los resultados de los pacientes que requirieron antagonismo para los efectos del morfínico o del relajante, no tuvieron influencia en las evaluaciones psicométricas. Esto quedó demostrado en las calificaciones del índice de Aldrete de nuestro trabajo a las obtenidas en estudios de Moreno, Montaña, Mendoza, siendo satisfactoria con una  $P > 0.05$ , sin secuelas de sedación.

Como conclusión exponemos que la aminofilina demuestra tener propiedades de reversión sobre las benzodiazepinas sin provocar efectos indeseables a las dosis utilizadas. Por otra parte queda demostrado que la influencia de anestésicos tanto locales como generales no tienen repercu

sión en el tiempo de recuperación de los pacientes. Así, mientras no existan en el mercado nacional los nuevos antagonistas específicos para benzodiazepinas, la aminofilina y otras sustancias afines pueden seguir utilizándose como antidotos de las benzodiazepinas.

CUADRO I

EVALUACION ESTADISTICA DEL ESTADO DE CONCIENCIA  
EN LOS DIFERENTES TIEMPOS DEL PERIODO POSTANESTESICO

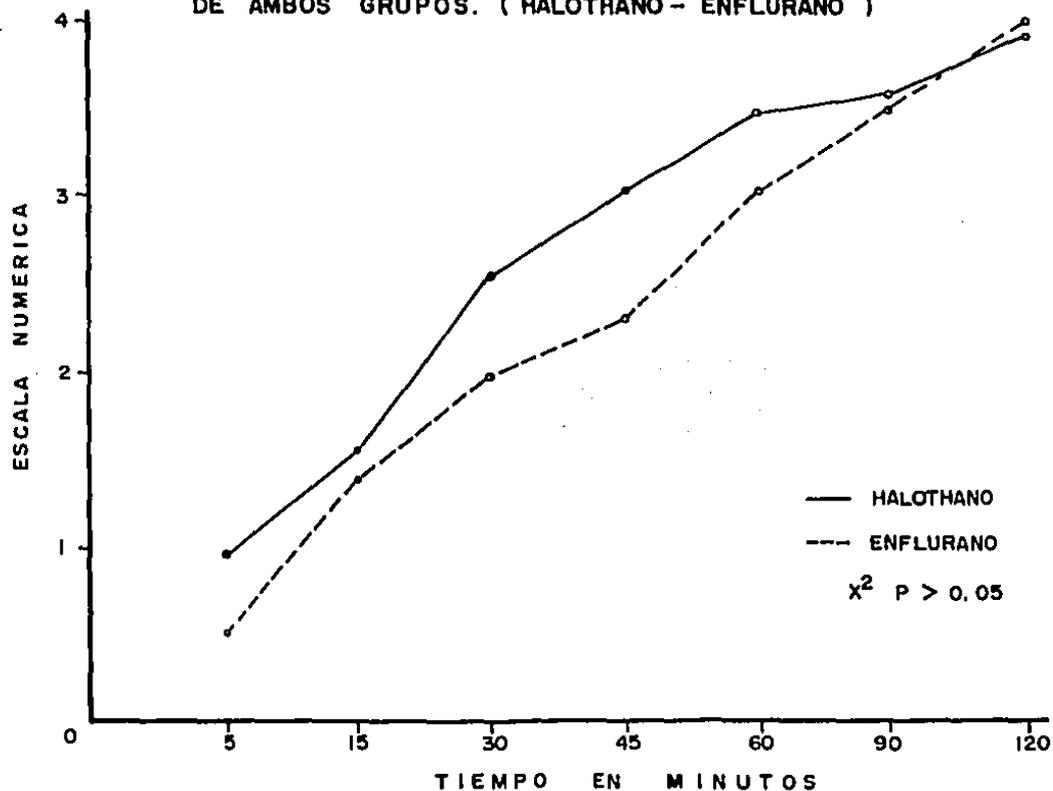
SUB GRUPOS	TIEMPO EN MINUTOS							PROBABILIDAD
	5	15	30	45	60	90	120	
HALOTHANE	0.94	1.52	2.52	3.0	3.41	3.52	3.70	P > 0.05
ENFLURANE	0.5	1.3	1.9	2.3	3.1	3.5	3.9	

N = 18

$\bar{x}$   $x^2$

FIGURA I

ANALISIS DE LA RECUPERACION DEL ESTADO DE CONCIENCIA  
DE AMBOS GRUPOS. ( HALOTHANO - ENFLURANO )



## CUADRO II

EVALUACION ESTADISTICA DE LA APERTURA DE LOS OJOS EN LOS  
DIFERENTES TIEMPOS DEL PERIODO POST ANESTESICO.

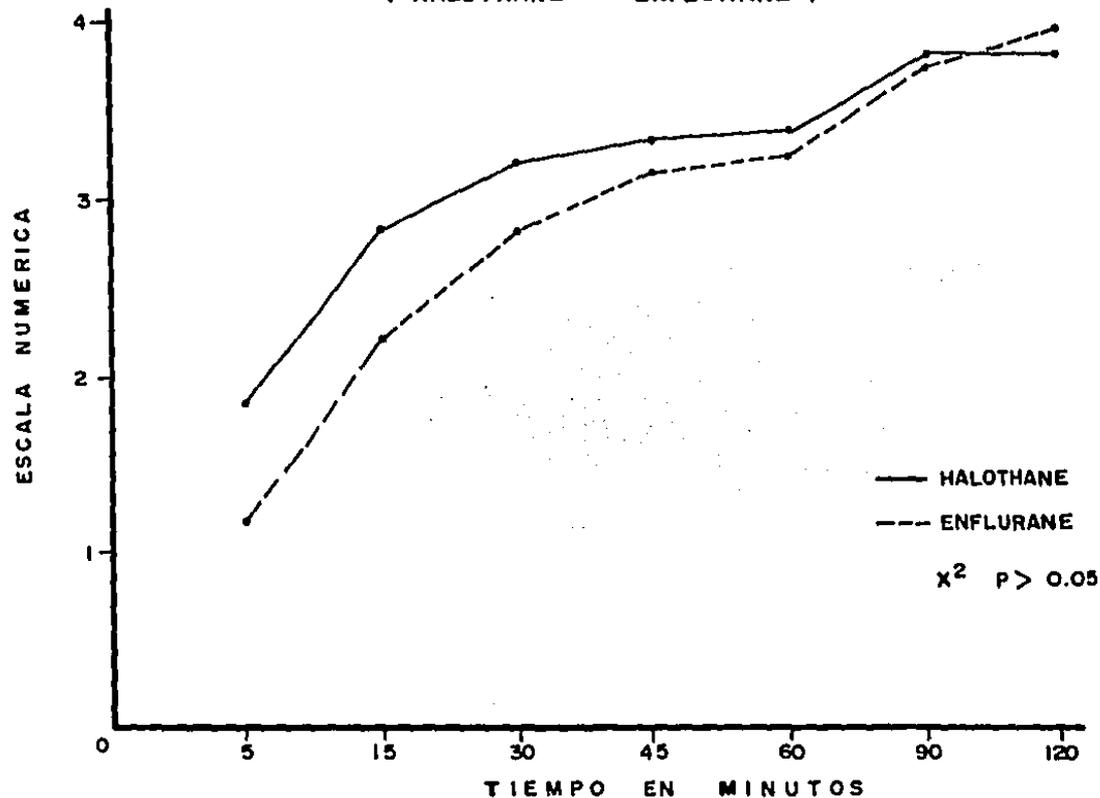
SUB GRUPOS	TIEMPO EN MINUTOS							PROBABILIDAD
	5	15	30	45	60	90	120	
HALOTHANE	1.87	2.81	3.25	3.31	3.37	3.87	3.87	P > 0.05
ENFLURANE	1.3	2.3	2.8	3.2	3.3	3.8	4	

N = 18

$\bar{x}$   $x^2$

FIGURA 2

ANALISIS DE LA APERTURA DE LOS OJOS EN AMBOS GRUPOS  
( HALOTHANE - ENFLURANE )



CUADRO III

EVALUACION ESTADISTICA DE LA RESPUESTA VERBAL EN LOS  
DIFERENTES TIEMPOS DEL PERIODO POSTANESTESICO.

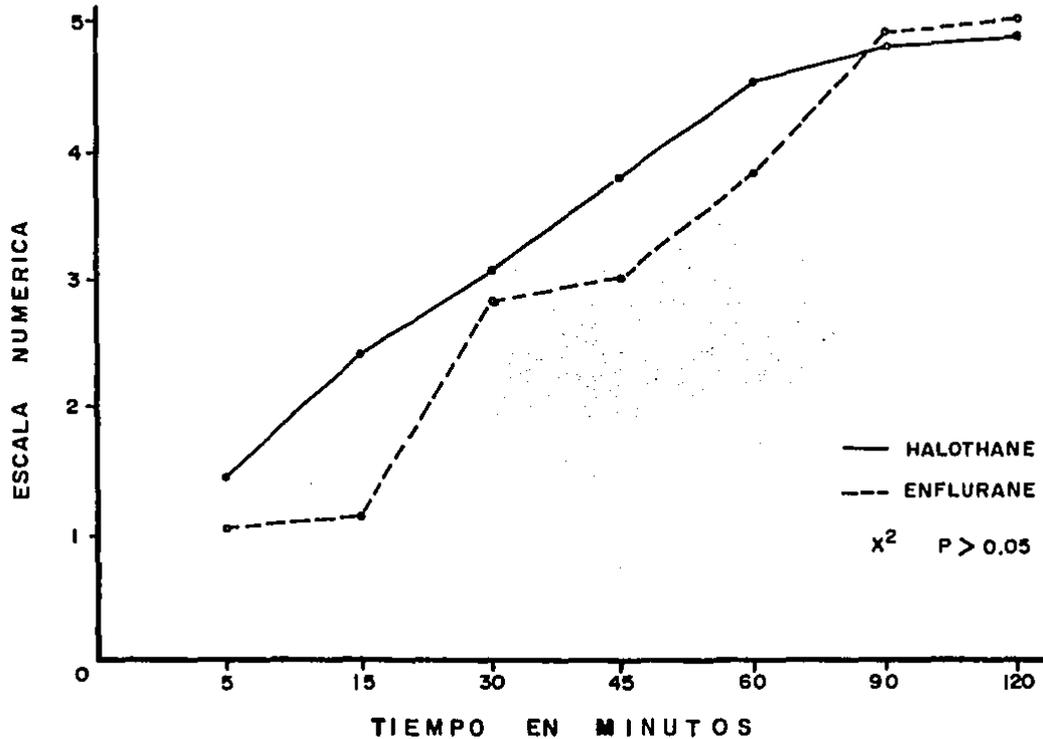
SUB GRUPOS	TIEMPO EN MINUTOS							PROBABILIDAD
	5	15	30	45	60	90	120	
HALOTHANE	1.47	2.35	3.11	3.70	4.41	4.70	4.76	P > 0.05
ENFLURANE	1.1	1.7	2.7	3.0	3.8	4.9	5	

N = 18

$\bar{x}$   $x^2$

FIGURA 3

REPRESENTACION GRAFICA DEL ANALISIS ESTADISTICO DE LA RESPUESTA VERBAL EN AMBOS GRUPOS. ( HALOTHANE - ENFLURANE )



CUADRO IV

EVALUACION ESTADISTICA DE LA ORIENTACION EN LOS DIFERENTES TIEMPOS DEL PERIODO POST ANESTESICO.

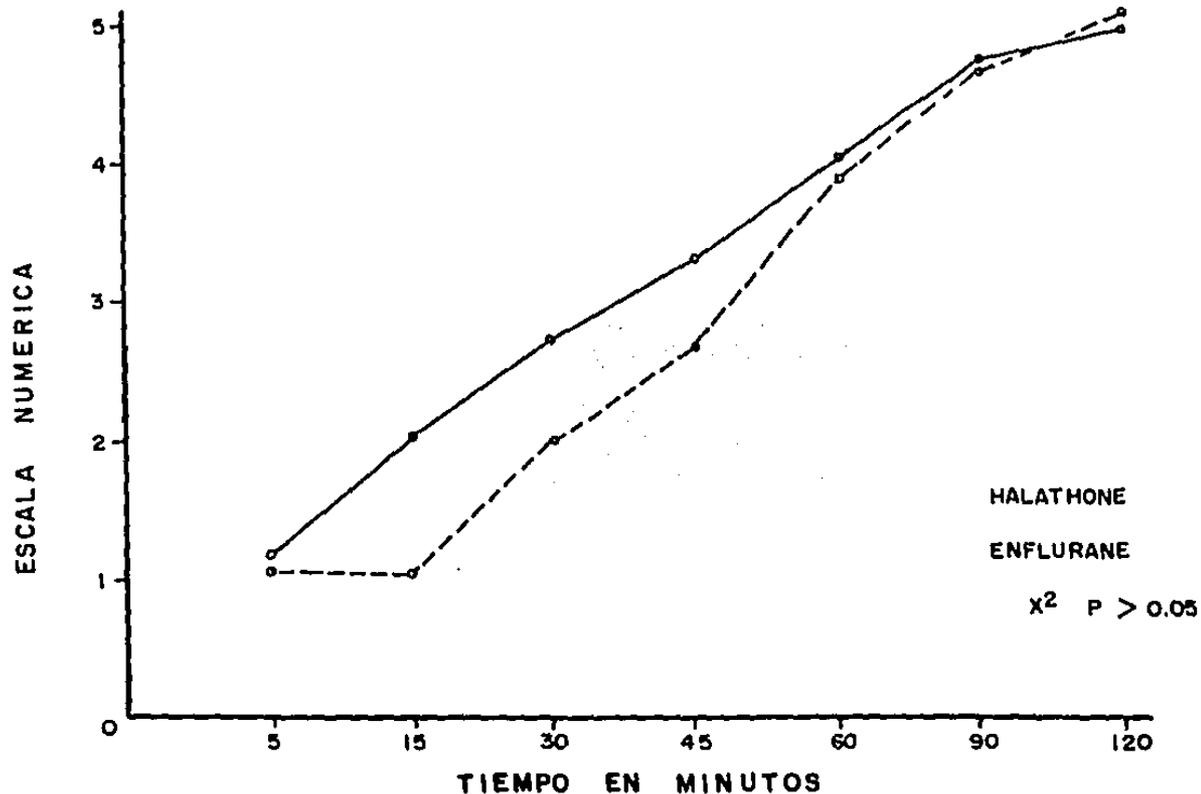
SUB GRUPOS	TIEMPO EN MINUTOS							PROBABILIDAD
	5	15	30	45	60	90	120	
HALOTHANE	1.18	2.0	2.62	3.25	4.0	4.62	4.68	P > 0.05
ENFLURANE	1.06	1.3	2.0	2.6	3.9	4.6	5	

N = 18

$\bar{x}$      $x^2$

FIGURA 4

EVALUACION ESTADISTICA DE LA ORIENTACION EN LOS DIFERENTES PERIODOS DEL POSTANESTESICO.



## CUADRO V

ANALISIS ESTADISTICO DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE LA ANESTESIA ( HALOTHANE )

PERIODOS DE LA ANESTESIA .	PROMEDIO ARITMETICO	DESVIACION STANDAR	ERROR STANDAR	PROBABILIDAD
BASAL	86.44	± 21.44	± 5.05	
INDUCTIVO	88.22	± 16.45	± 3.87	P > 0.05
TRANSANESTESICO	88.43	± 16.88	± 3.98	P > 0.05
POST ANESTESICO INMEDIATO	102.83	± 16.10	± 3.79	P < 0.05
POST ANESTESICO MEDIATO	97.77	± 16.12	± 3.80	P < 0.05
POST ANESTESICO TARDIO	86.94	± 13.97	± 3.29	P > 0.05

N = 18  $\bar{x}$  DS

T de STUDENT

CUADRO VI

ANALISIS ESTADISTICO DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE LA ANESTESIA ( ENFLURANE )

PERIODOS DE LA ANESTESIA	PROMEDIO ARITMETICO	DESVIACION STANDAR	ERROR STANDAR	PROBABILIDAD
BASAL	79.33	± 12.46	± 2.93	
INDUCTIVO	74.61	± 14.42	± 3.40	P < 0.05
TRANSANESTESICO	77.18	± 20.21	± 4.76	P > 0.05
POST ANESTESICO INMEDIATO	90.16	± 13.05	± 3.07	P < 0.05
POST ANESTESICO MEDIATO	92.83	± 18.57	± 4.37	P < 0.05
POST ANESTESICO TARDIO	84.83	± 11.56	± 2.72	P < 0.05

N = 18  $\bar{X}$  DS

T de STUDENT

## CUADRO VII

ANALISIS ESTADISTICO DE LA COMPARACION DE LOS PROMEDIOS ARITMETICOS DE LA FRECUENCIA CARDIACA. HALOTHANE Y ENFLURANE

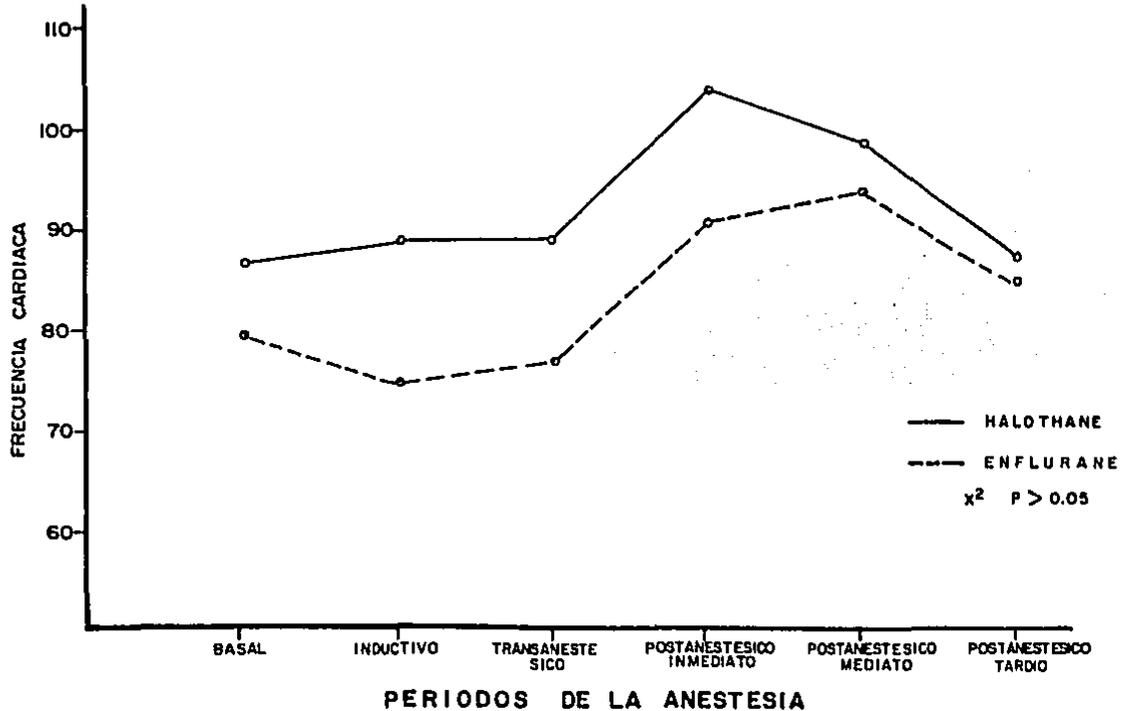
PERIODOS DE LA ANESTESIA	PROMEDIO ARITMETICO HALOTHANE	PROMEDIO ARITMETICO ENFLURANE	PROBABILIDAD
BASAL	86.44	79.33	P > 0.05
INDUCTIVO	88.22	74.61	P > 0.05
TRANSANESTESICO	88.43	77.18	P > 0.05
POST ANESTESICO INMEDIATO	102.83	90.16	P > 0.05
POST ANESTESICO MEDIATO	97.77	92.83	P > 0.05
POST ANESTESICO TARDIO	86.94	84.83	P > 0.05

N = 18

$\chi^2$

FIGURA 5

ANALISIS ESTADISTICO DE LA COMPARACION DE LOS PROMEDIOS ARITMETICOS DE LA FRECUENCIA CARDIACA ( HALOTHANE - ENFLURANE )



## CUADRO VIII

ANALISIS ESTADISTICO DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA EN LOS  
DIFERENTES PERIODOS DE LA ANESTESIA ( HALOTHANE )

PERIODOS DE LA ANESTESIA	PROMEDIO ARITMETICO	DESVIACION STANDAR	ERROR STANDAR	PROBABILIDAD
BASAL	116.66	± 24.94	± 5.88	
INDUCTIVO	108.33	± 18.96	± 4.47	P < 0.05
TRANSANESTESICO	110.22	± 14.94	± 3.52	P < 0.05
POST ANESTESICO INMEDIATO	120.27	± 15.06	± 3.55	P < 0.05
POST ANESTESICO MEDIATO	119.44	± 13.74	± 3.24	P < 0.05
POST ANESTESICO TARDIO	117.77	± 15.98	± 3.76	P > 0.05

N = 18  $\bar{X}$  DS

T de STUDENT

## CUADRO IX

ANALISIS ESTADISTICO DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA EN LOS  
DIFERENTES PERIODOS DE LA ANESTESIA ( ENFLURANE )

PERIODOS DE LA ANESTESIA	PROMEDIO ARITMETICO	DESVIACION STANDAR	ERROR STANDAR	PROBABILIDAD
BASAL	117.5	± 21.16	± 4.99	
INDUCTIVO	97.77	± 16.33	± 3.85	P < 0.05
TRANSANESTESICO	101.9	± 11.27	± 2.65	P < 0.05
POST ANESTESICO INMEDIATO	111.66	± 18.28	± 4.31	P < 0.05
POST ANESTESICO MEDIATO	116.11	± 20.04	± 4.72	P > 0.05
POST ANESTESICO TARDIO	113.05	± 12.78	± 3.01	P < 0.05

N = 18  $\bar{x}$  DS

T de STUDENT

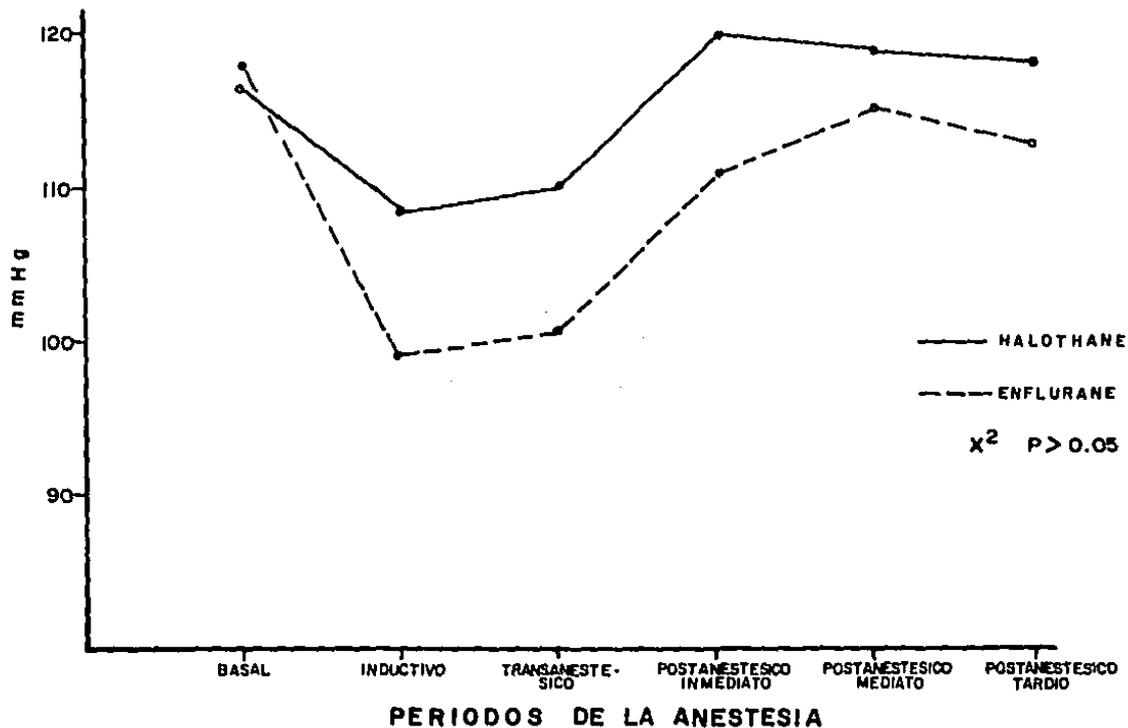
**CUADRO X**

**ANALISIS ESTADISTICO DE LA COMPARACION DE LOS PROMEDIOS ARITMETICOS DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA. HALOTHANE Y ENFLURANE**

PERIODOS DE LA ANESTESIA	PROMEDIO ARITMETICO HALOTHANE	PROMEDIO ARITMETICO ENFLURANE	PROBABILIDAD
BASAL	116.66	117.5	$P > 0.05$
INDUCTIVO	108.33	97.77	$P > 0.05$
TRANSANESTESICO	110.22	101.9	$P > 0.05$
POST ANESTESICO INMEDIATO	120.27	111.66	$P > 0.05$
POST ANESTESICO MEDIATO	119.44	116.11	$P > 0.05$
POST ANESTESICO TARDIO	117.77	113.05	$P > 0.05$

FIGURA 6

ANALISIS ESTADISTICO DE LA COMPARACION DE LOS PROMEDIOS ARITMETICOS DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA ( HALOTHANE - ENFLURANE )



## CUADRO XI

PROMEDIO ARITMETICO DE FARMACOS UTILIZADOS DURANTE  
LA ANESTESIA DE AMBOS GRUPOS.

DROGA	GRUPO HALOTHANE	GRUPO ENFLURANE	CARACTERISTICA
HALOGENADO	0.84	1.3	%
FENTANYL	5.19	3.74	mcg/Kg/hr.
ATRACURIO	0.39	0.37	mcg/Kg/hr.

N = 18

$\bar{x}$

CUADRO XII

EVALUACION ESTADISTICA DEL INDICE DE ALDRETE EN LOS  
DIFERENTES TIEMPOS DEL PERIODO POST ANESTESICO.

SUB GRUPOS	TIEMPO EN MINUTOS							PROBABILIDAD
	5	15	30	45	60	90	120	
HALOTHANE	8.1	8.8	9.2	9.5	9.6	9.6	9.8	P > 0.05
ENFLURANE	8.1	8.6	8.7	8.9	9.3	9.6	9.8	

N = 18

$\bar{x}$   $x^2$

## REFERENCIAS

- 1.- RANDALL L O; HEISSE G A, SCHALLEK W, BAGDON R E. BANZIGER R, BORIS A, MOE R A, ABRAM W B: Pharmacological - and clinical studies on valium a new psycoterapeutic - agents of the benzodiazepina class. Currents Therapeutic Research. 1961; 3:405-425.
- 2.- TOELER M L: The clinical use of diazepam in anxiety - states and depression. Journal of Neurology and Psychiatry. 1962; 3:568-572.
- 3.- DU CAILAR J, RIQU J, BELLANGER A, GROLLE U D: Utilitation the diazepam in premedication. Annals the Anesthesiology Francaise. 1964; 5:706.
- 4.- STOWNER J, ENDRESEN R: Diazepam in intravenous anesthesia. Lancet 1965; 2:1298.
- 5.- SELLERS E M: Clinical pharmacology and therapeutics of benzodiazepinas. Can Med. Assoc. J. 1978; 118:1533-1538.

- 6.- GREENBLATT D J, DIVOLL M, ABERNETHY D R: Clinical pharmacokinetics of the new benzodiazepines. Br J Clin. - Pharm. 1983;16:11-16.
- 7.- HOVI-VIANDER M, AALTONEN L, KANGAS L, KANTO J: Flunitrazepam as an induction agent in elderly poor-risk patients. Acta Anaesth Scand 1982; 26:507-510.
- 8.- KANTO J, KLOTZ U: Intravenous benzodiazepines as anaesthetic agents pharmacokinetics and clinical consequences. Acta Anaesth Scand 1982; 26:554-569.
- 9.- VILLAREJO D M: Receptores de benzodiazepinas. Rev.Mex. Anest. 1985; 8:185-186.
- 10.- NILSSON E, HIMBERG J J: Phisostigmine for post operative somnolence after diazepam-Nitrous Oxide anesthesia. Acta Anesth Scand 1982; 26:9-14.
- 11.- GHONEIM M M: Antagonism of diazepam by physostigmine.- Anesthesiology 1980; 52:372-380.

- 12.- BELL E F: The use of Naloxona in treatment of diazepam poisoning. The Journal of Pediatrics 1985;87:803-804.
- 13.- THEODORA D: Naloxona attenuates the anxyolytic action of diazepam in man. Life Sciences 1982; 31:1833-1836.
- 14.- STIRT J: Aminophylline is a diazepam antagonist. - Anesth Analg. 1981; 60:767-768.
- 15.- MEYER B H, WEIS O F, MULLER F: Antagonism of diazepam by Aminophylline in healthy volunteers. Anesth Analg - 1984; 63:900-902.
- 16.- STIRT J, SULLIVAN S: Aminophylline. Anesth Analg -- 1981;60:587-602.
- 17.- PANDIT S K, DUNDEE J W, KEITY S R: Amnesia studies - with intravenous premedication. Anaesthesia. 1971; 26:421-429.
- 18.- CLARKE P R F, ECCERSLEY PS, FRISBY JP, THOTNTON JA: - The amnesic effect of diazepam (valium) Brit. J. Anaesth. 1970; 42:690-697.

- 19.- HUNKELER W, MOHLER H, PIERI L, POLC P, BONETTI E P: -  
Selective antagonists of benzodiazepines. Nature 1981;  
290:514-516.
- 20.- DARRAGH A, LAMBE R, SCULLY M, BRICK I: Investigation -  
in man of efficacy of a benzodiazepine antagonist Ro -  
15-1788.  
The Lancet 1981;4:8-10.
- 21.- FELD J, HOFFMAN W E, BAUGHMAN V, COOK J, MILETICH J, -  
ALBRETCH R: Reversal of cerebrovascular and metabolic-  
effects of flurazepam with a benzodiazepine antagonist,  
3-Hidroximethyl-beta-carboline.  
Anesthesiology 1983;59:A332.
- 22.- SLEIGH J W: Failure of Aminophylline to antagonize Mi-  
dazolam sedation. Anesth Analg 1986;65:540.
- 23.- MONTANO R A, DECTOR J T, PASTRANA M JL, MARTINEZ M G,-  
PEREZ T L: Modificaciones en el EEG al antagonizar dia-  
zepam y Flunitrazepam con Aminofilina. Rev Mex Anest.-  
1984; 7:67-75.

- 24.- FERREIRO LSB, ARENAS AJA, CALDERON MRM, CAMACHO CR, -  
MONTERO AMC: Antagonismo del diazepam con Aminofilina-  
(Tesis) Hospital de Especialidades, Centro Médico "La-  
Raza", México 1984.
- 25.- MENDOZA R JA, DIAZ G GH, MORENO ACR: Efecto de la ami-  
nofilina sobre la hipnosis producida por el diazepam.-  
Rev Mex Anest. 1984; 7:77-80.
- 26.- ARVIDDSON SB, EKSTROM JB, MARTINELL SAG, NIEMAND: Ami-  
nophylline antagonises diazepam sedation. The Lancet -  
1982; 25:1467-1468.
- 27.- LERMAN J, WILLIS MM, GREGORY GA, EGER EI: The effect-  
of age on the solubility of volatile anesthetics in -  
blood. Anesthesiology 1983; 59:A300.
- 28.- TOBON N RA, PINEDA DMV: Reversión de los efectos clíni-  
cos del diazepam en el post anestésico en el paciente-  
pediátrico (Tesis). Hospital de Pediatría, Centro Mé-  
dico Nacional. IMSS. México 1986.

29.- HOVI-VIANDER M, AALTONEN L, KANGAS L, KANTO J: Flunitrazepam as an induction agent in elderly, poor risk - patients.

Acta Anaesth Scand 1982; 26:507-510.

30.- NALDA FMA: Nuevos fármacos y sus posibilidades. De la Neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica. Edit.- Salvat. México D.F. Segunda edición 1980:165-252.