

11202  
27.6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO " LA RAZA "  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

ANTAGONISMO DEL DIAZEPAM CON AMINOFILINA

*10.3.83*  
*[Signature]*

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA  
P R E S E N T A  
DRA. SUSANA BERTHA FERREIRO LEON  
MEXICO, D. F. 1983

**TESIS CON  
FALLA FE ORGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## ANTAGONISMO DEL DIACEPAM CON AMINOFILINA

Dra. Susana Bertha Ferreiro León \*

Dr. Jorge Alberto Arenas Aréchiga \*\*

Dr. Ramón Mario Calderón Mancera \*\*\*

Dr. Raúl Camacho Castillo +

Psic. María Del Carmen Montero A. ++

El diacepam ( 7- cloro-1,3-dihidro-1,metil-5 fenil -2H 1,4 benzodiazetín-2 ona ) tranquilizante menor del grupo de las benzodiazepinas, es un fármaco utilizado con frecuencia en anestesiología debido a sus propiedades ansiolíticas , amnésicas, hipnóticas, anticonvulsivantes y como coadyuvante de los inductores endovenosos<sup>1,2,3</sup>.

En no pocas ocasiones la duración de los efectos sedantes del diacepam sobrepasa a la del procedimiento<sup>4</sup> ; este hecho ha despertado la inquietud por encontrar un antagonista efectivo. De los intentos que se han realizado al respecto, destaca el uso de fisostigmina<sup>4</sup> y la naloxona<sup>5</sup> entre

-----  
\* Médico Residente de 2o. año de Anestesiología H.E.C.M.R.

\*\* Médico Adscrito. Departamento Anestesiología H.G.O. No3

\*\*\* Médico Adscrito. Departamento Anestesiología H.E.C.M.R.

+ Médico Jefe del Servicio de Anestesiología H.G.O. No. 3

++ Psicóloga Adscrita. Depto. Psicología H.G.O. No. 3

otros.

En 1981, J. Stirt<sup>6</sup> reportó un caso de sobredosificación de diacepam, en el cual se lograron revertir sus efectos-depresores mediante la administración de aminofilina. Este reporte provocó polémica entre diversos investigadores<sup>7</sup>, sin embargo, hasta el momento no se ha llevado a cabo una investigación dirigida a corroborar el antagonismo del diacepam con dicho medicamento.

La aminofilina pertenece al grupo de las metilxantinas y es la sal etilendiamina de la teofilina (1,3-dimetilxantina) y se ha empleado desde 1902<sup>8</sup> como broncodilatador. Los efectos estimulantes de la teofilina sobre el Sistema Nervioso Central no han sido investigados cuidadosamente, debido en parte a que estas acciones se han observado sólo como efecto secundario en el tratamiento del asma bronquial.

Las metilxantinas también actúan estimulando los centros respiratorios bulbares, efecto utilizado en ciertos estados fisiopatológicos como la respiración de Cheyne-Stokes, la apnea de los recién nacidos pretérmino y en los estados en que la respiración se ha deprimido por efectos de ciertas drogas como los barbitúricos y los opiáceos<sup>9</sup>. Las metilxantinas parecen aumentar la sensibilidad de los centros bulbares a las acciones estimuladoras del CO<sub>2</sub>.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron veintiseis pacientes del sexo femenino , sometidas a procedimientos laparoscópico-ginecológicos con fines de diagnóstico o de esterilización.

Fueron incluidas pacientes con edades comprendidas entre los 15 y los 45 años, valoradas con estados físicos 1 y 2 de acuerdo a la Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (A.S.A.) a quienes se fijó un período previo de ayuno por un mínimo de 8 horas.

Se consideraron como criterios de no inclusión la existencia de patología agregada a niveles cardiovascular, respiratoria, renal o hepática. Por la naturaleza del estudio se consideraron excluyentes las patologías neurológicas y psiquiátricas, así como la ingesta habitual o reciente de psicofármacos.

Para homogeneizar a la distribución de los fármacos administrados no se incluyeron pacientes con obesidad mayor del 20 % de sus pesos ideales. A su llegada al quirófano, a todas las pacientes se les canalizó una vena periférica del antebrazo derecho y se les ministró una solución de dextrosa al 5% . Se monitorizaron las siguientes funciones vitales: frecuencia y profundidad respiratoria (clínicamente y por auscultación cada cinco minutos ), tensión arterial por medios auscultatorios (esfigmomanómetro Tyco) cada cin

co minutos ; frecuencia cardíaca y actividad eléctrica cardíaca por medio de un osciloscopio marca Nihon Khoden modelo Life Scope , empleando la derivación DII de manera continua.

Se aplicó la Prueba Gestáltica Visomotora de Bender (B.G.) en todos los casos con el objeto de determinar el nivel de atención , coordinación motora , amnesia y sedación. Esta prueba consiste en que la paciente reproduzca una serie de 9 figuras sencillas impresas en tarjetas que le son mostradas en forma secuencial por el examinador y se mide el tiempo en el que desarrolla esta prueba ; la que se complementó al pedirle a cada paciente que reprodujera las figuras de memoria.

Las pruebas fueron aplicadas en tres fases , con dos etapas cada una ( A y B ). La Etapa A consistió en la copia de la figura a la vista y la Etapa B dependía de la memoria.

El estudio incluyó las siguientes fases: Fase 1 o "basal", previa a la instalación del bloqueo peridural, Fase 2 diez minutos después de la administración del diacepam , y Fase 3 , treinta minutos después de la administración de diacepam. En todas las fases se incluyó la etapa de memoria.

A cada una de las pacientes se les instaló un catéter peridural por punción inter-espinosa entre la última vérte-

bra torácica y la primera lumbar, mediante la técnica de Sicard-Dogliotti . A través del catéter peridural se ministró lidocaína al 1.5 % con epinefrina con una dosis de 1.5- mililitros por metámera por bloquear de acuerdo al esquema de Bromage<sup>10</sup> . Se calculó la dosis para bloquear cinco metámeras o dermatomas en todos los casos.

Mediante números aleatorios se integraron dos grupos, de 13 pacientes cada uno, y se consideró como "Grupo I" el grupo control y "Grupo II" el grupo problema.

Al terminar el procedimiento quirúrgico, se ministró a las pacientes una dosis de 300 microgramos de diacepam por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa . A las pacientes del Grupo I no se les ministró aminofilina y a las pacientes del Grupo II se les ministró 1 miligramo de aminofilina por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa . La dosis calculada se diluyó con el objeto de que en cada mililitro se tuvieran 12.5 mg. del medicamento y se ministró en 20 segundos, 15 minutos después de la aplicación del diacepam o sea 15 minutos antes de realizar la prueba.

Los resultados fueron sometidos a un análisis estadístico mediante la prueba de "t de Student".

## RESULTADOS

En el Cuadro 1 se indican los datos correspondientes a la edad, peso, y escolaridad.

La dosis promedio de lidocaina fué de 223 miligramos para el Grupo I y de 207 miligramos para el Grupo II (p 0.10), mientras que la dosis de diacepam en el primer grupo fué de 15 miligramos y de 17 para el Grupo II (p 0.025). La dosis promedio de aminofilina que se utilizó en el Grupo II fué de 58 miligramos . Cuadro 2 . Los datos correspondientes a la tensión arterial media y frecuencia cardíaca antes y después de administrar la aminofilina se indican en la Figura I.

Las pacientes del Grupo I realizaron la Prueba Guestálica Visomotora durante la Fase 1 o basal en 7 minutos y las del Grupo II en 6 minutos . (p 0.10). En la Fase 2 (10 minutos después del diacepam), la prueba fué realizada por las pacientes de ambos grupos en el mismo tiempo: diez minutos y en la Fase 3, las pacientes del Grupo I requirieron 8 minutos para realizar el estudio, mientras que las del Grupo II ( aminofilina ) necesitaron únicamente 4.(p 0.001).  
Figura II.

En la etapa de memoria y durante la fase basal , las pacientes de ambos grupos reprodujeron como promedio 4 figuras (p 0.10 ) . En la Fase 2 las pacientes del Grupo I recordaron dos figuras y las del Grupo II, 3 figuras (p 0.10) durante la Fase 3 las pacientes del Grupo II recordaron un número significativamente mayor (6 figuras) que las del Gruo



po II ( aminofilina ) necesitaron únicamente 4. (p 0.001).  
Figura II.

En la etapa de memoria y durante la fase basal , las pacientes de ambos grupos reprodujeron como promedio 4 figuras (p 0.10) . En la Fase 2 las pacientes del Grupo I recordaron 2 figuras y las del Grupo II, 3 figuras (p 0.10). Durante la Fase 3 las pacientes del Grupo II recordaron un número significativamente mayor (6 figuras) que las del Grupo I (3 figuras) (p 0.001). Por otro lado, se evaluó en forma clínica el tiempo para despertar después de administrar la dosis de diacepam, de acuerdo con el acatamiento de órdenes verbales. Las pacientes del Grupo I requirieron más de 30 minutos y las del Grupo II tuvieron un promedio de 19. La diferencia fué estadísticamente significativa (p 0.001). Figura III).

En la Fase 1, el análisis psicodinámico de la prueba reveló que las pacientes no presentaban daño orgánico ( no había desorganización de la "Gestalt"). En esta Fase se observó que el 23 % de las pacientes de los dos grupos presentaban datos de inmadurez y se registraron datos de labilidad emocional en el 15 % del Grupo I y en el 23 % del Grupo II. Durante la Fase 2, el 85% de las pacientes del Grupo I y el 77 % del Grupo II mostraron una desintegración total de la "Gestalt"; mientras que en la Fase 3 únicamente el 8 % de

las pacientes del Grupo I tuvieron reintegración de la "Gestalt" mientras que en el 84% persistió dicha desintegración por otro lado, en las pacientes del Grupo II el 69% se reintegraron satisfactoriamente mientras que hubo mejoría en el 31% restante. Ninguna de las pacientes del Grupo II permaneció con desintegración de la "Gestalt". Cuadro 4.

#### DISCUSION

Los resultados obtenidos hacen evidente la acción inhibidora de la aminofilina sobre los efectos del diacepam, lo que apoya las observaciones de Stirt (1981)<sup>8</sup>.

Los dos grupos de pacientes son comparables, la única diferencia que resultó estadísticamente significativa es la que se refiere al peso, que fué ligeramente mayor para el Grupo II; este factor no afecta los resultados puesto que los fármacos fueron dosificados en razón de miligramos por unidad de peso corporal; puesto que no se registraron diferencias significativas entre las dosis de diacepam para los dos grupos, se puede decir que los efectos de este medicamento son similares. No se produjeron alteraciones importantes en las funciones vitales que fueron monitorizadas, lo que permite calificar el método de sedación y de inhibición como seguro.

Debido a la diversidad de efectos del diacepam, no bas

tan los parámetros físicos para valorar la acción sobre las funciones superiores del Sistema Nervioso Central. El instrumento que empleamos para la valoración de tales funciones fué la Prueba Guestáltica Visomotora de Bender (B.G.).

La función guestáltica visomotora es una función fundamental; está asociada con la capacidad del lenguaje y con diversas funciones de la inteligencia (percepción visual, habilidad motora manual, memoria, conceptos temporales espaciales y capacidad de organización y representación); por lo mismo, es posible medir el nivel de integración de la función guestáltica visomotora por la copia de las figuras guestálticas<sup>11</sup>.

En la Figura II se aprecia que el tiempo necesario para la resolución de la prueba aumenta de 7 hasta 10 minutos, un incremento promedio de 3 minutos (42%), debido al efecto "desintegrador" del diacepam; este tiempo permanece alterado en la Fase 3 para el grupo control, mientras que el grupo que recibió aminofilina reduce su tiempo promedio a niveles inferiores al basal, demostrando una mejor integración psicomotora.

Se aprecia un resultado similar en la etapa de memoria ya que ambos grupos tuvieron un rendimiento similar en las dos primeras Fases; sin embargo, en la Fase 3, el Grupo II demuestra un nivel de memoria anterógrada inmediata supe-

rior al del Grupo I, y además superior a su propio nivel basal, lo cual demuestra el antagonismo del efecto de amnesia anterógrada del diacepam.

El tiempo que tardaron las pacientes en despertar fué significativamente mayor para el Grupo I, con un promedio de 30 minutos para el grupo, superior en todos los casos; para el Grupo II el promedio fué de 19 minutos ( se midió el tiempo a partir de la administración de diacepam ). Fué evidente el papel de la aminofilina sobre el despertar de las pacientes del Grupo II, ya que en estas pacientes se requirió un promedio de 4 minutos después de la ministración de la aminofilina.

El hecho más interesante fué la diferencia en los resultados de la interpretación psicodinámica de las pruebas, puesto que las pacientes que habían tenido un desempeño similar para ambos grupos en las dos primeras fases, en la última mostraron rendimientos definitivamente diferentes. Así mientras que en el Grupo Control el 84 % de las pacientes permanecía en desintegración total, el 8% en desintegración leve y sólomente el 8 % se había reintegrado adecuadamente; en el grupo que recibió aminofilina no se captó ninguna paciente con desintegración total, el 31 % tuvieron desintegración leve y el 69% se reintegraron en forma adecuada

Como ha sido demostrado por diferentes investigadores,

en especial Phillis y Siemens<sup>12</sup>, el diacepam aumenta la liberación de adenosina al bloquear su recaptura dentro de las células neuronales y gliales, la depresión de la liberación de acetilcolina es consecuencia de los niveles aumentados de adenosina extracelular<sup>13</sup>. La adenosina también deprime la liberación de monoaminas, a partir de las terminaciones nerviosas centrales y periféricas, por lo que es de esperarse un efecto depresor de las benzodiazepinas sobre la liberación del transmisor en dichas uniones<sup>9,13</sup>.

Estos efectos de las benzodiazepina, junto con una potenciación de las acciones del ácido gamma-aminobutírico, pudieron ser responsables de sus acciones ansiolítica, anti convulsiva y relajante muscular.

En el modelo experimental de Phillis<sup>12</sup>, se demostró que la teofilina revierte la depresión de la liberación de acetilcolina causada por el diacepam. En el animal no tratado con diacepam, aumenta la liberación de acetilcolina y la frecuencia de disparo de las neuronas previamente deprimidas por diacepam, lo que se atribuye a un efecto de antagonismo de la teofilina sobre la adenosina.

De acuerdo a los trabajos previos el punto de confluencia del diacepam y la aminofilina parece estar en un receptor para las purinas, aunque el efecto directo de liberación cortical causado por la teofilina parece ser el resul-

tado de acciones diversas a distintos niveles del Sistema Nervioso Central. La teofilina aumentaría la velocidad de la liberación de acetilcolina al antagonizar la acción de presora de la adenosina endógena, lo que produce un efecto de excitación, recuperación o de alerta.

Las metilxantinas son capaces de movilizar el calcio y favorecer la liberación de transmisor lo que explicaría la liberación cortical cerebral de acetilcolina producida por la aminofilina. La movilización del calcio producida por la aminofilina en las terminaciones nerviosas, demuestra que es una manifestación adicional de sus acciones antagonistas de la adenosina e implica que la adenosina estabiliza al calcio en las terminaciones nerviosas.

#### CONCLUSIONES

La aminofilina, a la dosis utilizada en este estudio demostró tener propiedades antagonistas sobre el diazepam y no produjo efectos indeseables sobre las pacientes. Existen bases para indicar la aminofilina en casos de intoxicación accidental o intencional por diazepam.

#### RESUMEN

Se estudiaron veintiseis pacientes a quienes se les efectuó laparoscopia con fines de esterilización o diagnós-

tico. Se dividieron en dos grupos de 13 casos cada uno . En todos los casos se registraron las variaciones hemodinámicas: frecuencia cardíaca y tensión arterial (basal y trans-anestésicas).

Se evaluó el efecto del diacepam y la inhibición del mismo con aminofilina, mediante la Prueba Guestáltica Visomotora, en la Etapa Basal y bajo los efectos del diacepam y de la aminofilina. En el Grupo II, en el cual se administró aminofilina, se observó evidencia del antagonismo del diacepam con la aminofilina.

#### SUMMARY

Twenty-six female patients scheduled for laparoscopy were studied. They were divided into two similar groups of 13 women each. Heart rate and blood pressure were monitored before, during and after the i.v. dose of aminophylline. The effects of diazepam and aminophylline were evaluated , throughout the Bender Visomotor Gestaltic Test, both during basal conditions and under the actions of diazepam and aminophylline.

The patients who received aminophylline ( Group II ) , showed a clear evidence of the aminophylline-induced inhibition of the diazepam effects.

REFERENCIAS

- 1.- Goodman, A.; Gilman, A.: Las bases farmacológicas de la terapéutica; Editor: Alfred Goodman; Editorial Médica Panamericana, México, 1981, Páginas 302,355-365.
- 2.- Aromaa, U.; Korttila, K.; Tammisto, T.: The role of diazepam and fentanyl in the production of balanced anaesthesia. Acta Anaesth. Scand., 1980, 24, 35-40.
- 3.- Korttila, K.; Tarkkanen, L. y cols.: The influence of intramuscularly administered pethidine on the amnesic effects of intravenous diazepam during intravenous regional anaesthesia. Acta Anaesth. Scand., 1981, 25, 323-327.
- 4.- Biswai, A.V.; Stanley, T.H. y cols.: Reversal of diazepam induced postanaesthetic somnolence with physostigmine. Anesthesiology 1979; 51:256-259.
- 5.- Jordan, C.; Lehane, J.R.; Jones, J.G.: Respiratory depression following diazepam; reversal with high-dose naloxone. Anesthesiology, 1980; 53:293-298.
- 6.- Stirt, J.: Aminophylline is a diazepam antagonist. Anesth. Analg. 1981; 60:767-768.
- 7.- Stirt, J.: Aminophylline is a diazepam antagonist? Letter. Survey of Anesth. 1982; 26:214.
- 8.- Stirt, J.; Stuart, F.: Aminophylline. Anesth. Analg. 1981; 60:587-598.



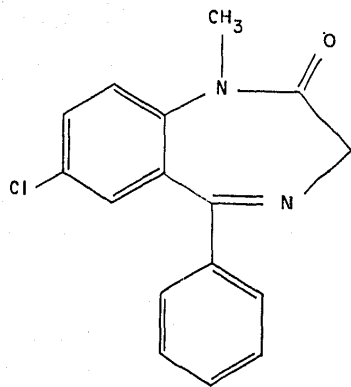
9.- Goodman,A.; Gilman,A.: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editor: Alfred Goodman. Editorial Médica Panamericana,México,1981, páginas 587-598.

10.- Bromage,P.R.: Epidural analgesia. Editor: Pilip R. Bromage; W.B. Saunders Company,Philadelphia,1978;página 295.

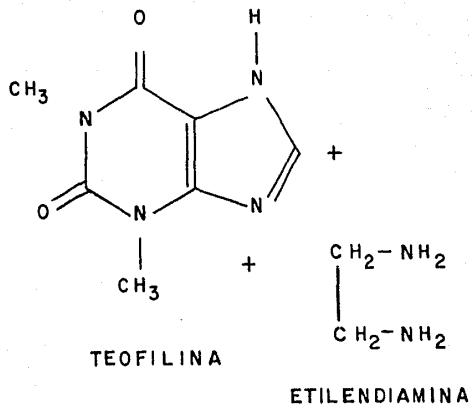
11.- Bender,L.: Test Gestáltico Visomotor. Uso y aplicaciones clínicas.(B.G.). Editor: Laretta Bender,Editorial - Paidós, Buenos Aires, 1969. Páginas 9-17.

12.- Phillis,J.W.; Siemens,R.K.: Effect of diazepam on adenosine and acetylcholine release from rat cerebral cortex: further evidence for a purinergic mechanism in action of diazepam. Br. J. Pharmac. : 1980;70:341-348.

13.- López C.,J.; Pastrana, J.; Pérez,L. : Los receptores benzodiazepínicos a nivel del Sistema Nervioso Central. (Tesis). Hospital de Especialidades,Centro Médico "La Raza" ; México, 1982.



**DIACEPAM**



CUADRO 1

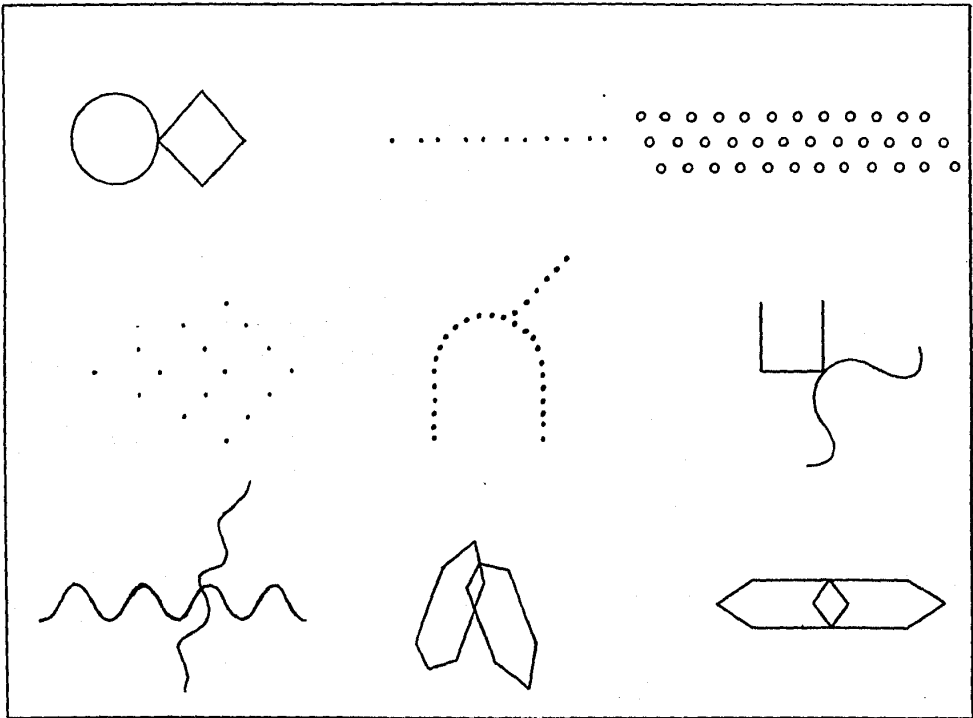
## EDAD, PESO Y ESCOLARIDAD POR GRUPOS

GRUPO	EDAD ( AÑOS )	PESO ( Kgs )	ESCOLARIDAD ( AÑOS )
I (n=13)	26 ± 5	53 ± 7	8 ± 4
II (n=13)	29 ± 6	58 ± 4	7 ± 5

DOSIS EN MILIGRAMOS DE LIDOCAINA  
DIACEPAM Y AMINOFILINA

GRUPO	LIDOCAINA	DIACEPAM	AMINOFILINA
I (n=13)	223 ± 42	15 ± 2	—
II (n=13)	207 ± 44	17 ± 1	58 ± 4

FIGURAS GUESTALTICAS



CUADRO 3

PRUEBA GESTALTICA VISOMOTORA

FASE 1	ETAPA A	ANTES DEL BLOQUEO PERIDURAL	
	ETAPA B	MEMORIA	
FASE 2	ETAPA A	10 MINUTOS DESPUES DE DIACEPAM	
	ETAPA B	MEMORIA	
FASE 3	ETAPA A	GRUPO I	30 MINUTOS DESPUES DE DIACEPAM
		GRUPO II *	
	ETAPA B	MEMORIA	

\* AMINOFILINA ( 15 MINUTOS ANTES )

CUADRO 4

PRUEBA GUESTALTICA VISOMOTORA  
( INTERPRETACION PSICODINAMICA )

GRUPO	SIN DESINTEGRACION ( % )	DESINTEGRACION LEVE ( % )	DESINTEGRACION TOTAL ( % )	FASE
I SIN II MEDICAMENTOS	100 % 100 %	— —	— —	I CONTROL
I CON II DIACEPAM	7 % 8 %	8 % 15 %	85 % 77 %	2 15 MINUTOS
I DIACEPAM II DIACEPAM + AMINOFILINA	8 % 69 %	8 % 31 %	84 % —	3 30 MINUTOS



FIGURA I

TENSION ARTERIAL MEDIA Y FRECUENCIA CARDIACA  
POR FASES Y GRUPOS

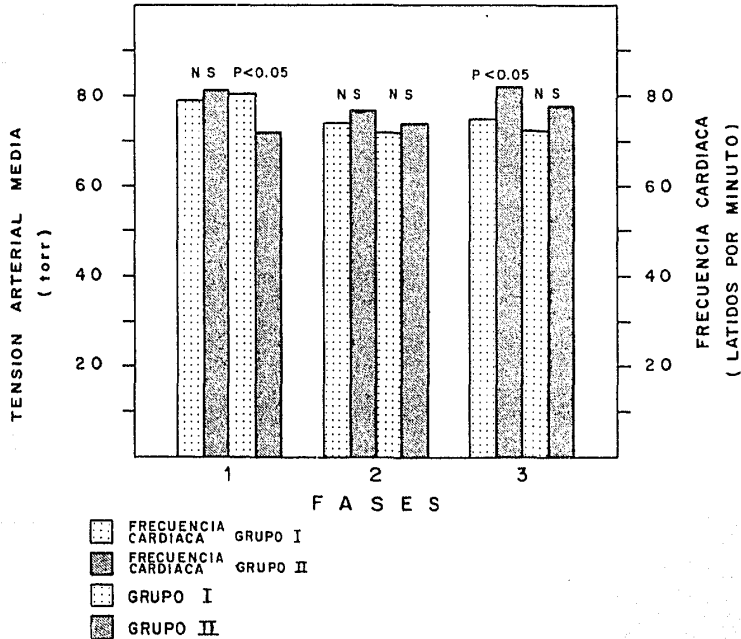


FIGURA II

TIEMPO EMPLEADO EN REALIZAR LA PRUEBA

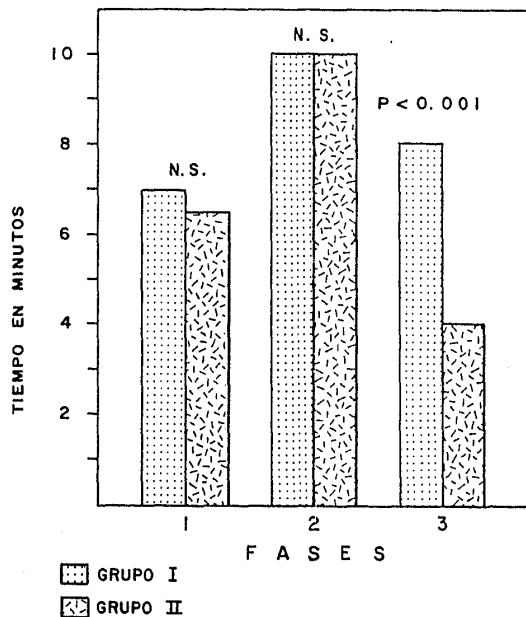
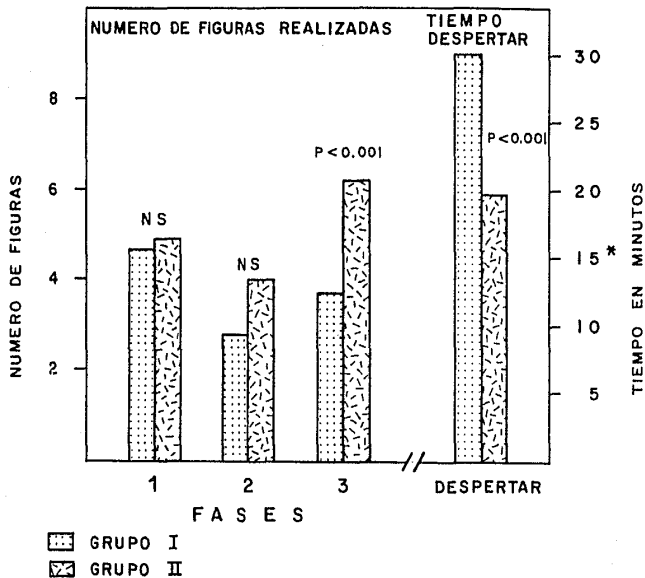
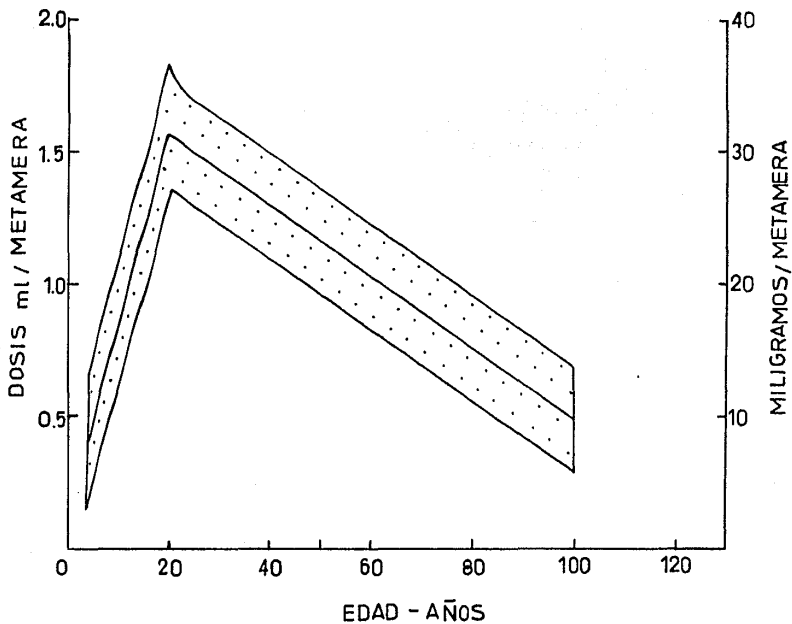


FIGURA III  
 FIGURAS REALIZADAS DE MEMORIA Y  
 TIEMPO PARA DESPERTAR



ESTA TESIS NO DEBE  
 SER PRESTADA SIN  
 LA AUTORIZACION DE LA BIBLIOTECA

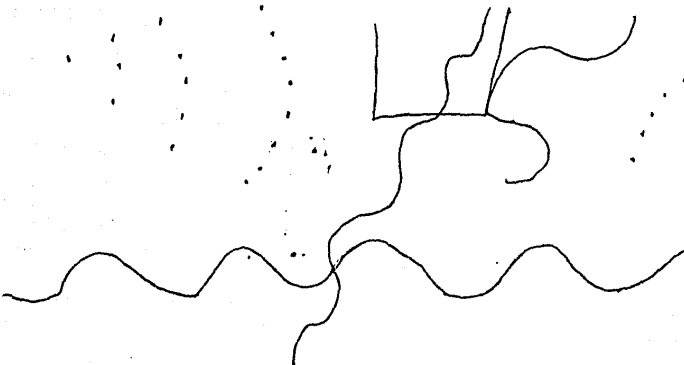
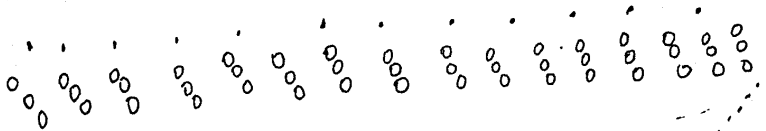
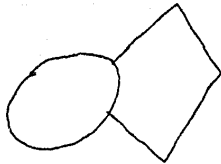
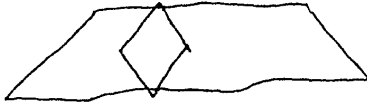
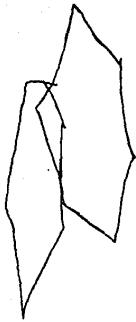
RELACION EDAD -DOSIS DE LIDOCAINA

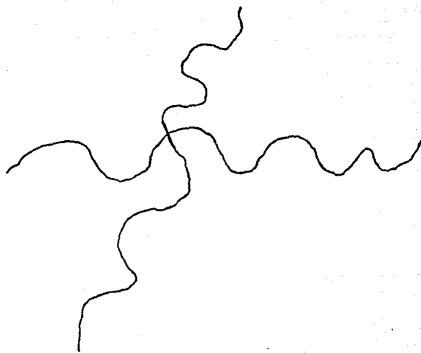
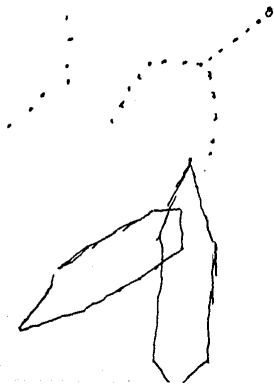
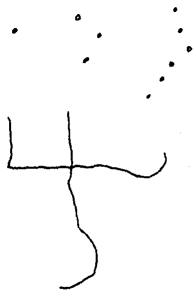
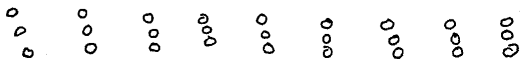
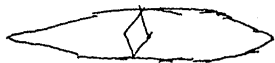


Bromage, P.R.: Epidural analgesia, 1978

# FASE 1

GRUPO I





GRUPO II  
**FASE 1'**

# FASE 2

GRUPO I



# FASE 2'

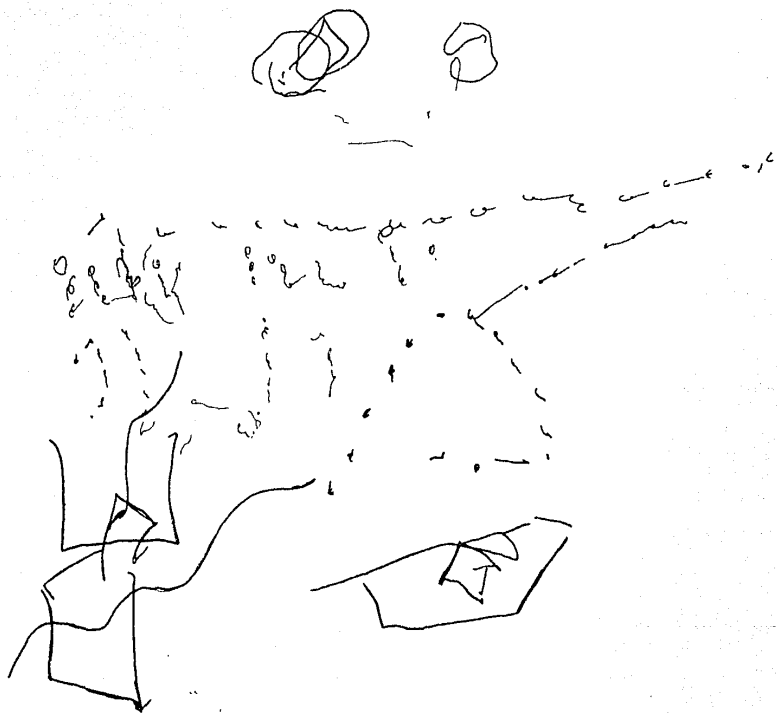
GRUPO II

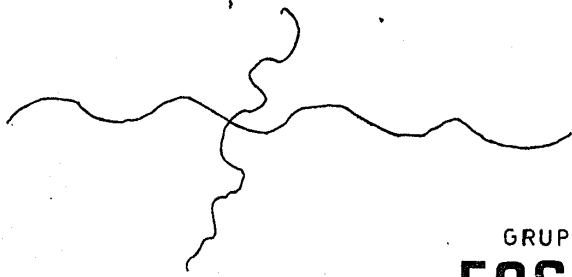
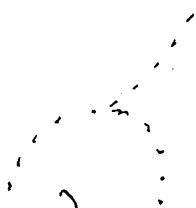
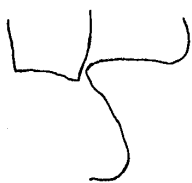
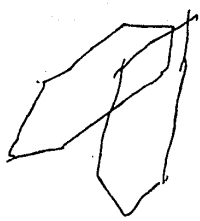
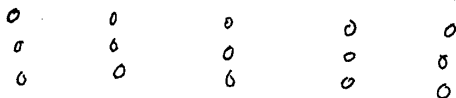
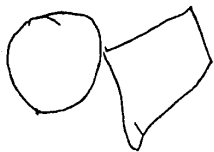




# FASE 3

GRUPO I





GRUPO II  
**FASE 3'**