



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO
Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores



Hospital General del Centro Médico Nacional
Instituto Mexicano del Seguro Social

**"BENZODIAZEPINAS, TENDENCIAS CLINICAS Y
FARMACOLOGICAS RECIENTES EN ANESTESIOLOGIA"**

Para obtener el Título en
LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA

p r e s e n t a

DRA. ANA JOSEFA CORTES VAZQUEZ

Director de Tesis
Dr. Mario V. Pineda Diaz
Hospital de Pediatría C.M.N.

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



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.

**PROCOLO PARA LA REVISION BIBLIOGRAFICA SOBRE
EL TEMA DE BENZODIAZEPINAS.**

I N D I C E

TITULO DEL PROYECTO.	I
AREA ESPECIFICA DEL PROYECTO	II
PERSONAS QUE PARTICIPAN.	III
FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA	IV
A).- FUNDAMENTACION PERSONAL.	
B).- FUNDAMENTACION PROFESIONAL.	
C).- FUNDAMENTACION BIOPSICO-SOCIAL.	
1.- BIOLÓGICO.	
2.- PSICOLÓGICO.	
3.- SOCIAL.	
OBJETIVOS.	V
A).- OBJETIVO PRIMARIO.	
B).- OBJETIVO SECUNDARIO.	
HIPOTESIS DE TRABAJO	VI
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	VII
CRITERIOS.	VIII
ORGANIZACION	IX
INTRODUCCION	X
ANÁLISIS.	XI
SINTESIS.	XII
BIBLIOGRAFIA DEL PROYECTO.	XIII
CRONOGRAMA.	XIV

I

" BENZODIAZEPINAS, TENDENCIAS CLINICAS Y FARMACOLOGICAS
RECIENTES EN ANESTESIOLOGIA".

II

AREA ESPECIFICA DEL PROYECTO

Se encuentra proyectada en el terreno farmacológico ubicada específicamente en el campo de los tranquilizantes menores utilizados en los diferentes aspectos de la anestesia.

III

PERSONAS QUE PARTICIPAN

ASESOR: DR. MARIO V. PINEDA DIAZ

ADSCRIPCION: HOSPITAL DE PEDIATRIA, C.M.N.

DRA. ANA JOSEFA CORTES VAZQUEZ

RESIDENTE DEL 2o. AÑO DE LA ESPECIALIDAD

DE ANESTESIOLOGIA, HOSPITAL GENERAL, C.M.N.

IV

FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA

A). Fundamentación personal, durante varias décadas las benzodiazepinas han sido utilizadas por el médico anestesiólogo en los diferentes periodos de la anestesia; como sedante operatorio, inductor y de mantenimiento en el periodo perioperatorio y como tranquilizante en el postoperatorio, así como en otras áreas médicas.

Consideramos actualizar sus diferentes componentes farmacológicos en vista de su gran uso, que en ocasiones es indiscriminado, desconociendo algunos aspectos debidos a su sobreconfianza al mencionarse "libre de efectos indeseables", - por otra parte el conocer nuevos avances en el mecanismo de acción, recientes adquisiciones prometen avances importantes - en el campo médico quirúrgico.

B). Fundamentación profesional, el hecho de que el anestesiólogo maneja una gama muy amplia de medicamentos en su uso clínico, es importante el conocimiento exacto de cada uno de ellos ya que es el responsable directo de dichos efectos benéficos o adversos, de tal forma que de ello dependerá el éxito ante un evento quirúrgico.

C). Fundamentación Bio-Psico-Social

- 1.- Biológico, el hombre ha buscado agentes químicos para modificar los efectos del stress y las sensaciones de incomodidad, tensión, ansiedad y disforia durante toda la historia conocida, por lo que es de interés en el campo de la medicina obtener cada día, nuevos avances en el uso de éstos medicamentos.¹

- 2.- Psicológico, el empleo de estas drogas en psiquiatría es particularmente útil en los estados de ansiedad, el diazepam es un hipnótico oral efectivo, en dosis altas produce sueño debido a su acción psicosedativa principalmente en pacientes que sufren grados ligeros a moderados de tensión y angustia. El oxazepam parece tener una acción similar al diazepam, pero su acción sedativa se acompaña de hipnosis. Con el nitrazepam el efecto hipnótico parece ser dominante y éste es tan efectivo en sujetos normales como en aquellos que sufren ansiedad.²

- 3.- Social, en esta época donde la población general, sufre de problemas emocionales por diferentes causas, se ha hecho necesario el uso de tranquilizantes menores para combatir la ansiedad, combinada a menudo con otras drogas, pudiendo causar abusos y drogadicción, por lo que se recomienda suspender la droga al primer signo de aumento de la dosis requerida, por lo tanto estos efectos adversos deben ser considerados en beneficios de la sociedad.³

OBJETIVOS

Al efectuar esta revisión bibliográfica se pensó en los siguientes objetivos:

A).- Objetivo primario.

Determinar las nuevas tendencias en cuanto a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinamia de las benzodiazepinas ya que el anestesiólogo busca un compuesto que alivie la ansiedad y produzca sueño superficial a dosis apropiadas.

B).- Objetivo secundario.

1.- Conocimiento bien definido de las benzodiazepinas así como las aportaciones que recientemente se han descubierto ampliando su campo de acción y técnicas de empleo.

2.- Valorar nuevos avances, trabajos clínicos y farmacológicos realizados en los últimos años sobre benzodiazepinas.

3.- Identificar el sitio de acción de las benzodiazepinas al interactuar con receptores específicos en la membrana de las células neuronales, estos receptores están acoplados a los receptores GABA y a las proteínas que contienen los canales de cloro, como parte de un complejo supramolecular, y los diversos compuestos que bloquean la acción de las benzodiazepinas actuando competitivamente sobre los receptores.⁴

4.- Prevenir el abuso, toxicidad, dependencia y efectos psicológicos desfavorables en aquellos pacientes que lo reciben.

5.- En base a estos conocimientos, proporcionar seguridad a los sujetos, ya que como sabemos tienen metabolitos activos que pueden perdurar en el torrente circulatorio después de haber sido administrados dependiendo de su tiempo de acción, con la posibilidad de revertir su efecto y evitar complicaciones en el postoperatorio.

6.- Por las múltiples aplicaciones clínicas de las benzodiazepinas, es motivo para efectuar nuevos trabajos de investigación que sirva a la sociedad para enriquecer sus conocimientos sobre estos fármacos.

VI

HIPOTESIS DE TRABAJO

Desconocer los conceptos actuales sobre las benzodiazepinas ante un evento anestésico nos da como consecuencia un manejo ineficaz sobre nuestros pacientes.

VII

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La administración de agentes anestésicos, siempre ha sido preocupación del médico, por las acciones depresoras o estimulantes que presenta en los diferentes órganos de la economía, - que van desde los mínimos tolerables hasta aquellos que pueden comprometer la vida de los pacientes. Así, al elegir un evento anestésico para un procedimiento quirúrgico se debe valorar el estado actual del paciente, tipo de intervención, duración, - abordaje y proveer seguridad a los pacientes en el postoperatorio.⁵⁻⁶ En los últimos años se han incrementado los reportes de los riesgos asociados con el uso de agentes anestésicos inhalatorios. Por lo cual ha tomado auge el empleo de nuevas técnicas con medicamentos intravenosos y haciendo un uso razonable de - ellas es una buena alternativa dentro del campo de la anestesia. Así, se ha incrementado la investigación hacia fármacos que - pueden proporcionar estos beneficios.⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰ El uso de las - benzodiazepinas en la práctica diaria de la anestesia han sido aceptadas por sus acciones ansiolíticas, sedativas, hipnóticas, relajantes musculares y anticonvulsivas. En muchos estudios - se ha 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.

Por consiguiente un enfermo atemorizado durante la intervención quirúrgica es un problema de manejo para el anesthesiólogo.

Las benzodiazepinas empleadas como medicación preanestésica tienen la capacidad por sus propiedades de tranquilizar al paciente y que llegue a la sala de operaciones cooperador y sin angustia.¹¹

Otro punto de interés, es el tratar de antagonizar el efecto adverso de los agentes y en los últimos años en el grupo de las benzodiazepinas esto ha sido posible gracias al descubrimiento de receptores que al entrar en unión con sustancias específicas contrarrestan la acción de las drogas evitando complicaciones en el postoperatorio.¹²⁻¹³

VIII

CRITERIOS

1.- Selección:

a).- Información primaria.- Por el tipo de trabajo a realizar será a través del Index Medicus de diferentes artículos de revistas bibliográficas.

b).- Información secundaria.- Se realizará por medio de libros de texto de anestesiología sobre el tema correspondiente.

IX

ORGANIZACION

- CAPITULO I:** HISTORIA.- Evolución y génesis de las benzodiazepinas (Reseña histórica).
- CAPITULO II:** CLASIFICACION.- De acuerdo a su duración, mencionandolas de acuerdo a su importancia en anestesiología.
- CAPITULO III:** CARACTERISTICAS FISICO-QUIMICAS.- Núcleo farmacológico y su evolución molecular.
- CAPITULO IV:** FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA.
- CAPITULO V:** TOXICIDAD.
- CAPITULO VI:** ACCIONES EN EL ORGANISMO.
- CAPITULO VII:** USOS CLINICOS.
- CAPITULO VIII:** MECANISMO DE ACCION DE LOS RECEPTORES BENZODIAZEPINICOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.
- CAPITULO IX:** ANTAGONISTAS NO ESPECIFICOS DE LAS BENZODIAZEPINAS.
- CAPITULO X:** ANTAGONISTAS ESPECIFICOS DE LAS BENZODIAZEPINAS.

INTRODUCCION

Desde su introducción en la práctica médica en 1960, las benzodiazepinas se emplean comunmente por sus propiedades terapéuticas y baja toxicidad. Una droga sedante que disminuye la actividad, modera la excitación y calma a su receptor. Una droga hipnótica produce somnolencia y facilita la iniciación y el mantenimiento de un estado de sueño que se asemeja al sueño natural y del que es fácil despertar al paciente. La sedación hipnosis farmacológica y anestesia total se considera generalmente como nada mas que profundidad creciente de una continua depresión del sistema nervioso central, en realidad todas las drogas sedantes e hipnóticas poseen la propiedad de producir anestesia general, con una excepción importante, las benzodiazepinas.¹ Poseen un espectro farmacológico similar que les permite reducir la ansiedad, además de producir sedación, relajación muscular, amnesia y efecto anticonvulsivo, aunque existe muchas semejanzas entre ellas, las mismas son difíciles de caracterizar como clase. Sin embargo, se supone generalmente que todas ejercen las mismas acciones cualitativas y tienen los mismos mecanismos de acción, aunque existen diferencias cuantitativas en su espectro farmacodinámico. Las benzodiazepinas se agrupan entre los psicotrópicos por su influencia en la conducta del ser humano ya que inhibe sus fun-

ciones anímicas (psicolépticos). El sustrato anatómico y fisiológico de la conducta afectiva se empezó a comprender a partir de la publicación W. Papez en 1937 quien consideró que había estructura en el sistema nervioso central directamente responsable de la actitud anímica del individuo; en el cual está involucrado el sistema límbico que actúa e imprime a las funciones anímicas las características personales de cada individuo, requiere la existencia de sustancias endógenas, las cuales se denominan neurotransmisores que al interactuar con este sistema tienen como resultado la conducta humana. 14

Los medicamentos o sustancias exógenas capaces de interactuar con los neurotransmisores y que influyen en las estructuras nerviosas relacionadas con la vida afectiva de las personas se conocen como psicotrópicos.

Los recursos farmacológicos del anesthesiólogo están constituidos por más de un 90% por drogas capaces de interferir con los neurotransmisores. Las benzodiazepinas fueron aceptadas pronto en la terapia del anesthesiólogo y en la actualidad le son indispensables.

Es importante conocer su mecanismo de acción, teorías de los receptores benzodiazepínicos, agonistas y antagonistas, así como sus nuevas propiedades terapéuticas algunas de ellas benéficas y otras adversas, interacción medicamentosa,

y cambios continuos en su estructura química principalmente en la posición 7 que es virtualmente indispensable para su actividad típica, la potencia biológica incrementada en la posición 2, y es reducida en las posiciones 3 y 4 cuando son substituidas por los grupos metilo hidroxí y cuando hay substituciones en la posición 1 incrementa su actividad.⁸⁻¹⁵ Es nuestro propósito que este trabajo de revisión sobre -- las benzodiazepinas sea útil para todas aquellas personas -- interesados en el conocimiento de los cambios continuos de estos medicamentos.

XI

ANALISIS

Se realizarán las traducciones correspondientes de la información primaria, en la cual se analizarán las diferentes opiniones de diversos autores que manejan artículos de revistas de tipo experimental y clínico; en base a resúmenes y discusiones expuestos por los mismos y se obtendrán conclusiones personales las cuales se aplicarán al proyecto. -- Se complementará ésta revisión bibliográfica por medio de -- la información secundaria y se elaborarán resúmenes de ésta.

XII

SINTESIS

Se recopilará ésta información por medio de fichas de trabajo las cuales se organizarán sistemáticamente dándole un orden de acuerdo a su importancia.

BIBLIOGRAFIA QUE APOYA EL PROYECTO

- 1.- Goodman, G.A.; Goodman, L.A.; Gilman, A.; Las bases farmacológicas de la terapéutica. Sexta Edición, Editorial Médica panamericana. México, D.F. 1981. Pág. 344-441
- 2.- Garattini, M.D.; Mussini, M.D.; Randall, L.O.; The benzodiazepines. Editorial Raven press books. Tomo I. New York, 1973.
- 3.- Villarejo, D.M.; Receptores de benzodiazepinas. Rev. Mex. - Anest. 8:4 Oct-Dic. 1985. Pág. 185.
- 4.- Dundee, J.W.; Abuse of benzodiazepines. Br.J. Anest. 1983-55. Pág. 1-2.
- 5.- Clarke, P.; Eccersley, P.; Frisby, J.; Thornton, J.; The amnesic effect of valium. British J. Anaesth 1970; 42:690.
- 6.- Burrows, G.D.; Norman, T.R.; Psychotherapeutic drugs: Important adverse reactions and interactions. Drugs 1980;20 - Pág. 485-493.
- 7.- Greenblatt, D.J.; Divoll, M.; Abernethy, D.R.; Clinical - pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. Clinical - pharmacokinetics. 1983;8. Pág. 233-252.
- 8.- Gemperle, M.; Kapp, W.; Midazolam and anaesthesia. Br. J.- Clin. Pharmac. 1983;16. Pág. 187S-190S.
- 9.- Amrein, R.; Eckert, M.; Haefele, H.; Pharmacokinetic and - clinical considerations in the choice of a hypnotic. --- Br. J. Clin. Pharmac. 1983;16. Pág. 5S-10S.
- 10.- Dundee, J.W. Belfast, Ir.; The benzodiazepines: Where next ? Br. J. Anest. 1983; 55:4. Pág. 261-262.
- 11.- Islas, V.J.; Astorga, J.; Triazolam en la medicación pre-anestésica comparación con diazepam, lorazepam y placebo. Rev. Mex. Anest. 1985;8. Pág. 91-97.

- 12.- Hunkeler, W.; Moular, H.; Pieril, H.; Selective antagonist of benzodiazepines. Nature. 1981;290. Pág. 514-516.
- 13.- Darragh, A.; Lamber, Scully, M.; Investigación in man- of the efficacy of a benzodiazepine antagonist, ----- RO 15-1788. The lancet 1981;2. Pág. 8-10.
- 14.- Moreno, A.C.; Torres, V.L.; Diazepam, neurotransmisores- y receptores benzodiazepínicos. Revisión bibliográfica. Rev. Mex. Anest. Epoca II 3:4, 1980. Pág. 239-243.
- 15.- Gerecke, M.; Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. Br. J. Clin. Pharmac. 1983;16. Pág. 11S-16S.

CAPITULO I

HISTORIA

EVOLUCION Y GENESIS DE LAS BENZODIAZEPINAS (RESEÑA HISTORICA).

Desde la antigüedad, se han usado pociones para provocar el sueño. La historia y el "folklore" nos ofrecen ejemplos de usos siniestros y románticos de láudano y varias hierbas para producir estupor y permitir así el libre juego o las transformaciones mágicas. Las pociones eran usadas también para sedación e hipnosis.¹

En la historia de la fisioactividad de las drogas el descubrimiento de nuevos compuestos denominados benzodiazepinas fue el resultado de un esfuerzo desafortunado para sintetizar una quinazolona. Cuando se logró sintetizar ésta (metacoalona)²⁻⁴ se encontró que era un sedante de poca acción. Otro intento fue aquel que se logró al querer reducir la tensión muscular por lo que se pensó que las drogas relajantes musculares podrían ser útiles, la mefenesina derivada del propandiol, es un relajante muscular, con cierta acción tranquilizante pero de carácter inconstante y fugaz, debido a su rápida inactivación por oxidación de los grupos oxidrilos. Se trató entonces de bloquear dichos radicales mediante la esterificación con ácido

carbámico y así nació el meprobamato, que es una droga de moderna acción tranquilizante.

Históricamente el clorhidrato de clordiazepóxido (el ingrediente activo del Librium) fué el primer miembro de la clase de benzodiazepina que se sintetizó a mediados de 1950 por Sternbach y Reeder (1961). Este compuesto fue el origen de un gran número de drogas terapéuticamente usadas dentro de la clase de las benzodiazepinas. Las pruebas en animales indicaron que el clordiazepóxido tenían interesantes propiedades de relajación muscular - anti-estricnina y bloqueadora de los reflejos espinales. También se produjo la "domesticación" de muchas especies de animales, - con dosis mucho menores que las necesarias para producir ataxia o hipnósis cuantificada.³

Este efecto "amansador" en los monos llevó al ensayo clínico de las drogas en el hombre para inhibir la ansiedad. Randall usó en clinica humana el clordiazepóxido para combatir la ansiedad, amnesia anterógrada, hipnósis, crisis convulsivas y proporcionar relajación muscular.¹⁻⁵

Observándose un efecto psicoestimulador asociado con sensación de bienestar, aumento de la actividad social, productividad verbal, apetito y reducción de la ansiedad. Las propiedades anticonvulsivante de éste medicamento fueron reconocidas por Kaim y Ronsenstein (1960) quienes demostraron un aumento en el umbral de las convulsiones.

El diazepam (ingrediente activo del Valium) otro miembro de la clase de las benzodiazepinas se encontró que tenía fuertes propiedades sedantes, anticonvulsivas y ansiolíticas. El oxazepam (ingrediente activo del serax) se introdujo más tarde como tranquilizante moderado seguido del flurazepam (ingrediente activo del dalmene) un hipnótico.

El desarrollo de las benzodiazepinas ha sido descrito por Sternbach (1978-1979-1980) y después de varios años de investigación clínica y farmacológica se logró la síntesis de benzodiazepinas halogenadas, que incluyen en su núcleo químico átomos de fluor y cloro, lo que constituye un progreso real respecto al diazepam que por más de 10 años fue la benzodiazepina representativa. Se han sintetizado más de 2,000 benzodiazepinas las cuales poseen las mismas propiedades farmacológicas antes mencionadas, clasificándolas de acuerdo a su tiempo de duración, en corta, mediana y larga duración de acción.⁶⁻⁷

Los primeros estudios farmacológicos y clínicos con el diazepam fueron efectuados en Europa y estaban orientados hacia su investigación en psiquiatría.

Sus propiedades útiles en los estados de ansiedad y tensión fue causa de su aplicación como mediación preanestésica, posteriormente hubo informe de la experiencia de este medicamento en la neuroleptoanalgesia y apuntaron su valor como agente inductor y desde entonces adquirió una creciente aceptación.⁶

CAPITULO II

CLASIFICACION

Se han propuesto muchos esquemas para clasificar las propiedades farmacológicas de diversas benzodiazepinas, varias revisiones han correlacionado las actividades químicas, farmacológicas y clínicas (Sternbach, 1964; Svenson y Gordon 1965; -- Zbinden y Randall 1967, Schallek 1968). Las pruebas de análisis para la actividad sedativa, relajante muscular, antiagresiva y anticonvulsiva en ratas, gatos, monos cinomolgus y monos ardilla presentan amplias variaciones en potencia. Aunque ningún método de clasificación explica adecuadamente todas las similitudes y diferencias entre las drogas, la principal como ya se mencionaba es su potencia. Al parecer la clasificación mas útil se basa en su vida media de eliminación y al metabolismo en sus diferentes vías (oxidación contra conjugación). Otra clasificación a groso modo es de alta potencia de 0.25 a 3 mg. por día, de potencia media de 3 a 15 mg./día y de baja potencia de 20 mg./día o más. Estas pruebas realizadas en la relajación muscular en el gato y la actividad antipentilenetetrazol en el ratón. Scheckel y Boff 1968 utilizaron los mismos datos en humanos.

Otra clasificación es de largo, mediano y corto plazo que en un principio fue aplicada a los barbitúricos; está ahora -- siendo aplicada a las benzodiazepinas.

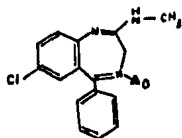
Otra clasificación las divide en aquellas drogas con efecto tranquilizante primario y aquellas con efecto hipnótico primario.

En el campo de la anestesia tienen importancia como drogas que causan depresión del sistema nervioso central relacionado con la dosis, y su empleo se encuentra limitado principalmente para algunas de ellas con efectos hipnóticos y sedativos potentes en su uso para la premedicación, incluyéndolos en la inducción anestésica.

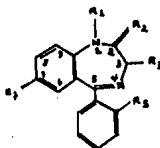
En cualquier otro campo de la medicina las drogas deben ser escogidas en relación a las necesidades del paciente.

Se han sintetizado más de 2,000 benzodiazepinas y más de 100 han probado ser útiles en la práctica clínica. A continuación exponemos las más frecuentemente usadas, ⁹⁻¹¹ nuevos compuestos, esquematizando las diferencias de sus radicales de allí -- sus propiedades particulares en cada uno de ellos.

CLASIFICACION DE LAS BENZODIAZEPINAS



Clorodiazepóxido



Metacualona

De acción ultra-corta	R1	R2	R3	R5	R6	R7	R8	N1
Midazolam					-F		-Cl	
Triazolam	1-2 anillo Triazol			-Cl		-Cl		CH3
Brotizolam					-Cl		Br	
De acción corta								
Metacualona	Ver arriba							
Fluracepam	- C ₂ H ₄ -N (CH ₂ H ₅) ₂				-F		-Cl	
Loracepam			Oh	-Cl			-Cl	
Halacepam							-Cl	CH ₂ CF ₃
Bromazepam							-Br	
De acción intermedia								
Nitrazepam						NO ₂		
Diazepam	- CH ₃						- Cl	
Alprazolam							- Cl	CH ₃
Temazepam							- Cl	CH ₃
Lormetazepam						-Cl	- Cl	
Medazepam							- Cl	
De acción corta intermedia								
Clotiazepam						-Cl	-CH ₃ -CH ₂	-CH ₃

De acción prolongada	R1	R2	R3	R5	R6	R7	R8	N1
Clordiazepóxido						- C1		
Clobazam						- C1		CH3
Ketazolam								
Cloracepato			-COOK			- C1		
Oxacepam			- OH			- C1		
Clonacepam				- C1		- NO2		
Pracepam	CH2					- C1		
Flunitrazepam		CH3		F1		NO2		

CLORHIDRATO DE CLORDIAZEPOXIDO.

El clorhidrato de clordiazepóxido se convierte en el metabolito N-desmetilado RO 5-0883 en el hombre y en otras especies (Schwartz - y Postma, 1966) y también en el lactam RO 5-2092, (Koechlin y cols.- 1965) el principal metabolito encontrado en la sangre es el - - - - RO 5-0883.

El RO 5-2092 aparece con la administración crónica del clordiazepóxido. Ambos metabolitos que se excretan por la orina en el hombre.

En el sistema nervioso central los metabolitos muestran la misma actividad que el componente original en cuanto a su efecto anti--convulsivo de relajación muscular y antiagresivo. Otros componentes--hidroxifenólicos sustituidos son el RO 7-2932 (4-hidroxi) y RO 20-26 46 (9-hidroxi) no fueron muy activos como sedantes o anticonvulsivos. 2-6-7-12

DIAZEPAM.

Se ha demostrado que el diazepam se metaboliza en el hombre y-- en el perro mediante la N-desmetilación a RO 5-2180 y mediante hi--droxilación en la posición 3 a RO 5-5345 y por N-desmetilación más

3-hidroxilación en oxazepam (schwartz 1965). Las dosis orales aisladas del diazepam en el hombre produjeron niveles en san gre que declinaron a las 24 hrs., pero las dosis diarias y - repetidas causaron gradualmente niveles de elevación, el metabolito N-desmetil RO 5-2180 es el principal metabolito que apareció después de 24 hrs. y en dosis diarias persistió por mas tiempo que el medicamento original así como después de - su retiro.

En ratones el diazepam y sus 3 metabolitos se midieron- en el cerebro de los estudios de Coutinho y cols. 1970. De-- mostrando que la actividad antipentilene-tetrazol parece ser paralela a la caída de RO 5-2180. Los niveles de oxazepam si guieron siendo elevados durante 24 hrs. mientras que la acti vidad antipentilene-tetrazol y la concentración del N-desmetil. declinó a las 12 hrs. Se observó una larga duración de oxaze pam en el cerebro probablemente por la duración del N-desme- til.

El metabolito RO 5-2180 tiene igual actividad al diaze- pam en su relación como relajante muscular, sedante y anti-- agresivo y en menor toxicidad en ratones. El RO 5-5345 fue - similar en su perfil al diazepam,. El oxazepam, el principal producto de excreción mostró menos actividad que el diazepam como relajante muscular en gatos, con menor efecto antiagre- sivo y menos tóxico en pruebas efectuadas en ratas.

El RO 7-2900 es muy activo como sedante y anticonvulsivante en las pruebas de relajación muscular los metabolitos fueron más débiles que el diazepam en el gato y en el monocinmolgus, la domesticación fue mayor con el RO 5-2180 que con el diazepam.⁵⁻⁶⁻⁹⁻¹²

MEDAZEPAM

El medazepam es rápido y ampliamente metabolizado en el hombre, el perro y la rata. Después de su administración oral se encuentra en la sangre así como sus metabolitos desmetil medazepam (RO 5-2925)-diazepam y el N-desmetildiazepam RO 5-2180. El producto 3-hidroxioxazepam es excretado en la orina., y todos tuvieron actividad similar al medazepam. El RO 5-2180 es un metabolito común del medazepam y el diazepam en el hombre, el perro y la rata. El diazepam es un metabolito del medazepam en el hombre y la rata, el diazepam es más potente que el medazepam en todas las pruebas, pero mostró menos descordinación muscular en la prueba de barra de rotación.⁶⁻¹²

Parece que el RO 5-2180 y el diazepam pueden contar con actividad mayor que el medazepam en diversas especies.

FLURAZEPAM

El amplio metabolismo del flurazepam en el hombre y en el perro fue estudiado en 1970. Es rápidamente absorbido y metabolizado.

Sus metabolitos desmetilados RO 7-2431 y RO 7-1986 no difieren grandemente del diazepam, otros desaminados RO 7-2750 - el cual tiene una cadena lateral de alcohol N₁, es el principal metabolito del flurazepam en el hombre, y ha demostrado mayor actividad en las pruebas de pantalla. Los metabolitos - - N₁-desalquil RO 5-3367 y el RO 7-5205 y su producto 3 hidroxilado 1-3-12 también fueron más activos que el componente original.

NITRAZEPAM

Riedder, 1965 mostró que el nitrazepam es rápidamente absorbido en el hombre con niveles sanguíneos máximos de 4 hrs. - y una vida media de 7 hrs. se liga a las proteínas plasmáticas principalmente a la albúmina en un 87% con una fase de distribución, de 2 a 3 horas, y una vida media de eliminación de 7 a 30 hrs.

Los metabolitos principales son el 7 amino 5-3072 y el -- 7 acetil amino RO 5-3308. Se ha demostrado que los 7 amino no son activos, el 3-hidroxilado del nitrazepam RO 5-5191 tuvo una débil actividad sedante, relajante muscular y anticonvulsiva, así se puede decir que el nitrazepam y no sus metabolitos 1-7-12 es el que tiene la actividad farmacológica.

CLOBAZAM

El clobazam es un derivado de la 1,5-benzodiazepina utilizada como agente ansiolítico (Brogden y cols. 1980). Su principal vía metabólica en el hombre implica la remoción del grupo -N-1 metil, produciendo un metabolito activo a el desmetil clobazam, ambos pueden cuantificarse utilizando la cromatografía de gas con detección de captura de electrones.

El clobazam se absorbe rápidamente después de una dosis única en humanos, las máximas concentraciones se alcanza en un lapso de 2 hrs. después de la administración oral en ayuno, después de la fase de distribución se sucede la eliminación con una vida media normal de 10 a 50 hrs. en sujetos jóvenes sanos. La clasificación metabólica se ve reducida en la vejez, el volúmen aparente del clobazam es mayor en los hombres que en las mujeres y aumenta con la edad de ambos sexos. Se encuentra unido a la protefina con una fracción libre en el plasma del 10 al 13%.

Si se administra junto con el desayuno se disminuye la tasa de absorción pero no influye para su eliminación y clasificación metabólica total, se efectúa una oxidación hepática microscópica y en los pacientes con cirrosis su depuración está deteriorada, así como aquellos que están recibiendo inhibidores de enzimas. Las dosis múltiples del clobazam conduce a la acumulación de la droga de origen y su metabolito.¹²

HALAZEPAM

El halazepam se introdujo recientemente como ansiolítico en el uso clínico de la USA., su vía metabólica principal implica - la N-desalquilación produciendo el desmetildiazepam como producto principal metabólico y los resultados preliminares en los laboratorios sugieren que se clasifica rápidamente en el plasma - produciendo el desmetil diazepam como la principal sustancia activa. Debido a su larga vida de eliminación se puede anticipar -
6-12
que se acumula ampliamente durante las dosis múltiples.

ALPRAZOLAM

El alprazolam y el componente estrechamente relacionado, el triazolam son derivados triazolo de las benzodiazepinas. La principal vía metabólica implica la hidroxilación en cuanto menos - dos posiciones, pudiendo tener actividad farmacológica. Los metabolitos hidroxil no conjugados alcanzan la circulación sistémica - en cantidades residuales y son mínimos si es que tienen alguna - importancia clínica.

Se utiliza la cromatografía líquida de alta presión para su cuantificación. Cuando se administra dosis oral única a humanos, se alcanza concentraciones máximas de alprazolam en el plasma en un lapso de 2 hrs. después de la dosis. Su vida media es de 6 a 16 hrs. en voluntarios sanos, como en el caso de otras benzodiazepinas metabolizadas por oxidación, la vida media se prolonga -

en la vejez sin embargo ni la depuración ni la vida media se ven alteradas en forma significativa por la edad en las mujeres. La fracción libre en plasma es de aproximadamente el 30%, en dosis repetidas es altamente predecible en base a sus propiedades de dosis única, la acumulación es mínima por su vida media corta a intermedia. La vida media de la droga después de dosis múltiples es idéntica luego de dosis única.

12

TEMAZEPAM

El temazepam es un derivado 3-hidroxi benzodiazepina marcado principalmente como un agente hipnótico. Se metaboliza principalmente mediante conjugación en la posición 3 conduciendo a la producción de temazepam glucoronida como el principal metabolito, otra vía metabólica menor incluye al N-desmetilación para producir oxazepam seguido posteriormente por conjugación. La glucoronida de temazepam es el principal metabolito urinario. En Europa el temazepam se utiliza en una cápsula blanda de gelatina que no se puede comparar a la cápsula dura disponible en la USA (Fucella y cols. 1972, 1977). La absorción del temazepam de la cápsula blanda es razonablemente más rápida alcanzando sus concentraciones en un lapso de 1.5 hrs. después de la administración. La absorción con capa dura es lenta con concentraciones plasmáticas a las 2.5 hrs. por lo que con propósito de inducir el sueño debe administrarse 1 a 2 hrs. antes de acostarse en lugar de hacerlo inmediatamente en el momento de acostarse.

Su vida media de eliminación es de 8 a 24 hrs. con un promedio de 12 a 13 hrs. es mayor en las mujeres que en los hombres se liga a las proteínas con una fracción libre promedio del 2 - 7-12 al 4%.

A diferencia de las benzodiazepinas biotransformadas por oxidación, la clasificación del temazepam está influenciada mínimamente por la edad avanzada. Como en el caso del oxazepam y el lorazepam la coadministración de la cimetidina no altera significativamente el perfil cinético del temazepam, se puede anticipar que la cirrosis probablemente no influye significativamente en la disposición del temazepam. La administración repetida se correlaciona con el perfil de dosis única y se puede clasificar como intermedia.

LORMETAZEPAM

El lormetazepam es el N1-metil análogo del oxazepam o el 2 cloro análogo del temazepam. Su metabolismo está estrechamente ligado al temazepam se conjuga con el ácido glucorónico y es excretado en la orina como metabolito glucorónico. Las dosis terapéuticas bajas llevan a concentraciones máximas plasmáticas - después de dosis terapéuticas únicas, la vida media de eliminación es de 9 a 15 hrs. con valores de depuración de 180 a 300 ml. por minuto en los individuos de edad avanzada la depuración y la vida media se elevan en forma reducida, la disponibilidad-

sistémica del lormetazepam es completa en un 70 a 80% debido a su extracción hepática, se ha observado que en pacientes con insuficiencia renal avanzada la vida media no es distinta a la de la población sana, sin embargo su depuración metabólica aumenta 4 veces. Se recomienda disminuir las dosis para reducir la disponibilidad sistémica en éstos pacientes. ⁴⁻¹²

CLOTIAZEPAM

Como el brotizolam, es un derivado de la tienodiazepina.- Se metaboliza mediante desmetilación como por hidroxilación - conduciendo a derivados desmetil e hidróxi que parecen ser farmacológicamente activos. Su vida media está en el rango de corta a intermedia con valores normales entre las 5 y 15 hrs., la ligadura protéica es amplia con una fracción libre en el plasma de menos de 1%, se sabe poco de los factores que incluyen en el perfil farmacológico y de sus propiedades cinéticas durante sus dosis múltiples.

TRIAZOLAM

Se utiliza principalmente como hipnótico oral de vida media (Pakes y cols. 1981) es un triazol benzodiazepinico estrechamente relacionado con el alprazolam en su estructura química. La vía metabólica implica la hidroxilación en dos posiciones distintas, aunque los metabolitos pueden tener alguna actividad farmacológica aparece en el plasma en cantidades reducidas. Tienen una tasa intermedia de absorción después de la ad-

ministración oral y concentraciones plasmáticas una o dos horas después de su administración. La vida media de eliminación está en el rango de 1.5 a 5 hrs. en los individuos sanos. La disponibilidad sistémica del triazolam oral no se ha establecido sin embargo se puede anticipar que la droga puede tener biodisponibilidad incompleta debido principalmente a la extracción hepática. Su depuración se ve deteriorada en los ancianos manifestándose principalmente por un aumento en la disponibilidad plasmática mas que a un cambio en la vida media. La coadministración con cimetidina causa un aumento en la disponibilidad del triazolam sistémica, pero no altera su vida media. Se observan efectos similares cuando se coadministra el triazolam con isoniacida. La corta vida media de eliminación de éste componente sugiere que una dosis diaria no produce acumulación.

BROTIZOLAM

A semejanza del clotiazepam es un derivado de la tienodiazepina. No está evaluado su perfil metabólico en humanos pero - resultados preliminares sugieren que es metabolizado por una o - mas reacciones de oxidación. Las propiedades cromatográficas - del brotizolam se parecen estrechamente a aquellas del alprazolam y del triazolam, y se han utilizado exitosamente en la cuantificación de éste compuesto. Tiene una vida media de 2 a 7 hr. en los humanos sanos, el perfil cinético del brotizolam es independiente de la dosis, no hay disponible ningún otro dato ciné-

tico acerca de éste componente.

MIDAZOLAM

El midazolam (11) (8-cloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4-imidazol(1,5,-a)(1,4) benzodiazepina RO 21-3981. Fue sintetizada en 1976, por R.I. Fryer A. Walser quien describió algunos aspectos de la actividad estructural relacionadas con ésta droga. La molécula del midazolam ha sido mencionada como tener un nuevo sitio de acción, la base de éste imidazol es el anillo de nitrógeno, - que le permite ser una solución soluble en agua y ser preparada en solución acuosa inyectable bien tolerada, se estabiliza por - degradación hidrolítica, el nitrógeno en posición 2. Tiene un - pk de $6.25^{\pm} 0.1$ permitiendo la preparación de la sal con ácido - málico y láctico, los cuales son solubles en agua. Tiene un ph - de 3.5-4, y es muy bien tolerado cuando se administra por vía -- intramuscular o intravenoso en solución ácida como otras benzo-- diazepinas su existencia depende del equilibrio del ph con el - anillo abierto de la estructura a la que corresponde. El grupo - metilo en la posición 1 al ser fusionado por el anillo del imida zolam es responsable de su corta duración de acción, éste grupo es indispensable para su rápida oxidación por las enzimas del h_f 1-8- 13-15 gado. La dosis letal media (LD-50) es mayor a los 75 mg. por kg. en las ratas, y de 50 mg./kg. en los ratones. Con baja toxicidad solo en dosis muy altas, y a estas dosis la microscopía -

electrónica un aumento en la cantidad de grasa y ácidos mucopolisacáridos en los hepatocitos.

El midazolam como medicamento preanestésico es poco tóxico por lo tanto bien tolerado en ratas y perros en dosis de 1.2 a 0.5 ml./kg. de peso. No se mostraron efectos embriotóxicos ni teratogénicos, la mutagenicidad es negativa y la cancerogenicidad está en estudio.

La forma comercial del midazolam es de 5 mg. en un ml. de solución acuosa de hidroclicorido con un ph de 3.3 conteniendo del 80 al 85% anillos cerrados y del 15% al 20% anillos abiertos.

Cuando es disuelto en solución buffer de 7.4 a 37°C. los anillos son completamente cerrados con una vida media de 10 minutos. La base libre del midazolam es bastante liposoluble, su coeficiente de partición a un ph de 7.5 es de (P=475). La dosis empleada en diferentes estudios fue de 0.1 a 0.2 mg./kg. de peso.

En el adulto promedio se han administrado 5, 10, 15 y 20 mg. para lograr efecto sedativo, ansiolítico y disminuir las alteraciones en el sueño del paciente con insomnio.

16-17-18

Su eliminación media fue de 2.3 hrs. y su depuración total de 323 ml. por minuto, su volumen de distribución es rápidamente absorbida y sus niveles máximos aparecieron a los 30 minutos de administrada la droga, posteriormente 30% es eliminada por la orina en las siguientes 24 hrs. Las tres cuartas partes de la dosis forman el metabolito conjugado alfa-hidroxi-midazolam, químicamente no tiene actividad después de ser conjugado por el ácido

glucorónico, el otro metabolito es el 4-hidroximidazolam que es
12-20
inactivo y aparecen en la orina el 3% de la dosis.

En anestesia con midazolam intravenoso produce una disminu-
ción de la presión aórtica, diastólica y de llenado ventricular
izquierdo. El efecto sobre la frecuencia cardiaca no tuvo signi-
ficado.

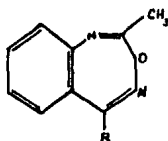
A altas dosis disminuye la ventilación y presión de oxígeno,
se concluye que tiene efecto depresor central que pueden -
15
acentuarse con la administración de analgésicos potentes.

Inhibe la secreción espontánea de ácido gástrico principal-
mente en las úlceras de stress, tiene acción anticolinérgica -
antihistamínica, H₁, y antiserotonínica.

CAPITULO III

CARACTERISTICAS FISICO QUIMICAS

En éste capítulo se presenta una breve revisión de nuestra investigación que finalmente condujo a la síntesis de las 1-benzodiazepinas farmacológicamente activas. El interés por estas drogas tranquilizantes se inició a mediados de los cincuentas, poco después de que este grupo de drogas probó ser de notable valor clínico. Al investigar tal grupo de componentes, se consideró una clase de heterociclos estudiados en las Universidades de Cracovia en Polonia (Aziewiczski y Sternbach, 1933 a 1935) cuya estructura química presentamos a continuación.



Al cual se le denominó 4-5-benzo-hepto-1,2,6-oxidiazinas, los cuales fueron obtenidos por cristalización y se esperaba que condujera a una multitud de variaciones y de transformaciones.

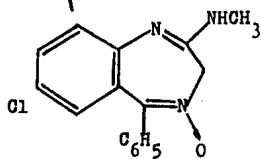
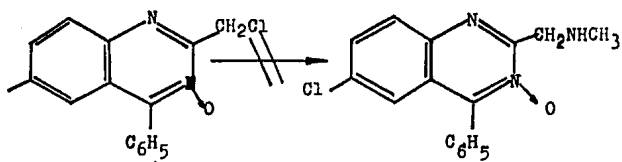
En 1955 se decidió sintetizar estos componentes y tratarlos con aminas los cuales producían productos con cadenas básicas laterales dando origen a las heptoxidiazinas de los tipos I y II. El oxígeno se eliminó con gran facilidad y los grupos que -

se formaron fueron quinazolonas.

Los resultados fueron bastantes diferentes cuando se utilizaron aminas primarias o amonio en la reacción de los componentes del tipo I, el primer producto de este tipo se obtuvo mediante el tratamiento del derivado de la quinazolona III con metilamina. El producto de reacción de acuerdo a lo encontrado por el Dr. Randall, propiedades interesantes como son las propiedades características de las benzodiazepinas y comparó sus resultados de éste nuevo componente con la del meprobamato, clorpromazina y fenobarbital.

En todas las pruebas el nuevo componente fue más potente que el meprobamato; en la mayoría de las pruebas sobrepasó al fenobarbital y en algunas fue mas activa que la clorpromazina.

Con un efecto tranquilizante en monos y una baja toxicidad (620 mg./kg.). Estas propiedades farmacológicas intensificaron las investigaciones clínicas e indicaron que no podía ser la fórmula substituída de la quinazolona 3-óxido y que se trataba de otra estructura completamente diferente. El anillo heterocíclico de 6 miembros presentado en la figura 1 había sufrido una transformación y el producto de reacción tuvo la fórmula III estructural y contenía un anillo nuevo de siete miembros.



CLORODIAZEPOXIDO

Por lo tanto concentramos esfuerzos en éste producto, se exploró completamente su farmacología y después de completar los estudios toxicológicos culminaron con la introducción en 1960 con el nombre genérico de clorhidrato de clordiazepóxido (Librium).

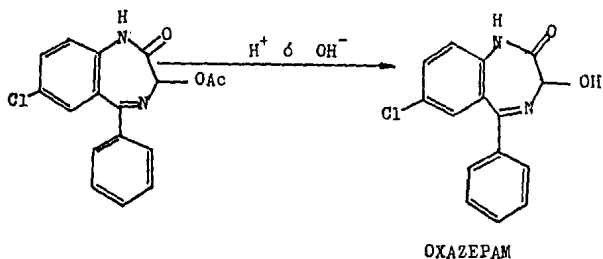
Ya que el clorhidrato soluble en agua, utilizado en estudios clínicos fue estremadamente áspero, investigamos otras formas que pudieran conducir a la preparación de un elixir farmacológico aceptable.

El derivado II acetyl altamente activo farmacológicamente hablando, se preparó en conexión con estos estudios, sin embargo los hallazgos de que al substituir la porción 2 se eliminó fácilmente mediante hidrólisis ácida. La descomposición de I se presentó lentamente a temperatura ambiente en una solución acuosa del clorhidrato.

Después de uno o dos días la solución se puso turbia y se formó el Lactam III, que es uno de los principales metabolitos del clordiazepóxido. Este Lactam III mostró la misma actividad farmacológica que I, y la transformación adicional de este producto consistió en la remoción del oxígeno N-óxido, el cual no tuvo efecto de detrimento sobre las propiedades farmacológicas, y al contrario pareció mejorarlas.

Los siguientes estudios se concentraron en la investigación de síntesis que produjeran los compuestos del tipo III y

Luego se emplearon en el estudio intensivo de los componentes tipo IV, las N-oxidasas del tipo III fueron más fácilmente accesibles - mediante el tratamiento con álcali de 2-cloro-metilquinazolina - N-óxidos del tipo I. Sufriendo un acomodo con cloruros ácidos o an hidrídicos ácidos, como se muestra en la figura siguiente.



Esta transformación dió la formación del derivado 3-acetoxi II el cual en la hidrólisis media produjo el derivado 3-hidroxi III - biológicamente activo. El hidroxí derivado III, se parece en su actividad al clordiazepóxido el cual fue introducido en 1965 por - Wyeth recibiendo el nombre genérico de oxazepam y está a la venta - en los Estados Unidos con el nombre de Serax, y en Alemania como - Adumbran y Praxiten.

Otra vía para la construcción del anillo de 7 miembros que se desarrolló consistió en el uso intermediario que el posea un potencial de glicina.

Una de las primeras benzodiazepinas que mostraron tener una actividad biológicamente muy elevada y un perfil farmacológico inte-

resante es el derivado 1-metil, que se sintetizó en 1959 y después de los estudios clínicos y toxicológicos adecuados recibió el nombre genérico de diazepam; se introdujo en 1963 bajo la marca de Valium.

INTERACCION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

Las propiedades interesantes de este nuevo componente dieron lugar a un amplio programa relacionado con la síntesis y el estudio de las propiedades biológicas de las 1,4-benzodiazepinas. Se han preparado mas de 2,000 1-4-benzodiazepinas de éste tipo, que incluyen a más de 1,000 benzodiazepinonas, la preparación incluyó la síntesis de casi 4,000 intermediarios y productos derivados. Uno de los primeros hechos que se hicieron evidentes cuando se investigó la interrelación estructura-actividad fue de primordial importancia los substituyentes en la posición 7. Solamente los componentes que portan un substituyente en esta posición fueron altamente activos.

Los substituyentes que capturan electrones generalmente suministran alta actividad, mientras que los grupos que ceden electrones disminuyen la actividad considerablemente. Puede observarse que el producto no substituido en 7 es muy débil; el derivado 7-fluor tampoco es muy potente, pero la potencia aumenta considerablemente con las propiedades de captura de electrones de los halógenos más densos, particularmente en los grupos-nitro y trifluorometil. Como se mencionó antes, el grupo metil -

liberador de electrones, presente en el último componente causa una disminución significativa de la actividad.¹³

La sustitución en el anillo C también jugó un papel importante; este se estudió mas ampliamente en los derivados 7-cloro y 7 -nitro. Los primeros componentes en prepararse fueron aquellos que portaban un sustituto en la posición para el anillo C.

Este cambio dió como resultado una desaparición de actividad casi completa, en contraste con la elevación de la actividad del componente I. Posteriormente se sintetizó un componente electrónicamente equivalente que substituye la posición orto y fue bastante activo, los derivados 7-nitro, bromo, ciano y -trifluorometil mostraron resultados bastantes análogos. Esto condujo a un intenso estudio del efecto de la substitución orto - en el anillo C. Se encontró que un átomo de fluor y cloro en ésta posición tenía un efecto positivo muy fuerte, mientras que - otros substituyentes no causaron ningún cambio significativo ni aún cuando diminuyó la actividad.⁷⁻¹³

Los substituyentes meta y para tuvieron un efecto indeseable, dos halógenos en el anillo C, en las posiciones orto causaron nuevamente alta actividad, como se observan en los derivados 2,6-difluoro y dicloro.

Otro efecto es la metilación de las benzodiazepinas en la posición 1. Un aumento en la actividad se presentó cuando se introdujo un grupo metil. El grupo nitro en la posición 7 mejora todas las características de actividad, el substituyente o fluor

en el anillo C y un grupo metil en la posición 1, da como resultado un componente extremadamente potente, posiblemente el derivado de las benzodiazepinas más activo en la actualidad. Es interesante notar que el componente 3 que porta un sustituyente liberador de electrones en la posición 7 muestra actividad baja y se vuelve activo después de la metilación.

Los productos que poseen más de una de las características que se sabe mejora la actividad casi siempre fueron más activos que los componentes que tenían solamente una de estas características.

Al estudiar los sustituyentes del metil en posición 1 se encontró que los sustituyentes más densos generalmente tenían un efecto en detrimento. Otro derivado "Metilamino-acetil" el cual es equipotente con el derivado metil del diazepam en las pruebas anticonvulsivas mientras que en las pruebas de sedación y relajación muscular son de 10 a 100 veces más débiles.

Se han sintetizado otro tipo de 1,4-benzodiazepinonas y fueron de particular interés los componentes que tenían los grupos amino del clordiazepóxido o la función carbonil presente en el diazepam, 2 hidrógenos en la posición 2.

Los componentes del grupo III fueron menos potentes que las benzodiazepinonas correspondientes. Uno de éstos productos el diazepam, se introdujo bajo el nombre de "Nobrium" y pese a su similitud metabólica con el diazepam parece presentar diferencias-

clínicas. La discusión se ha limitado a las benzodiazepinas con un grupo fenil en la posición 5 debido a que tales componentes fueron biológicamente más activos y además fueron más fácilmente accesibles.

No obstante todas las benzodiazepinas que deprimen el sistema nervioso central contienen un sustituyente 5-aril o 5-ciclohexenil, de modo que el término benzodiazepinas ha llegado a significar 5-aril, 1-4-benzodiazepina.

Una baja densidad electrónica en el nitrógeno 4 es común entre todas las benzodiazepinas útiles o promisorias. A pesar del estudio de la relación estructura-actividad no se pueden explicar hasta ahora los diferentes aspectos farmacológicos de las diversas benzodiazepinas excepto que el grupo 7-nitro aumenta la potencia anticonvulsivante.

CAPITULO IV

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

En términos farmacocinéticos, las benzodiazepinas pueden ser diferenciadas por el porcentaje de extensión de su aparición en la circulación sistémica, así como por el porcentaje de su metabolismo en el hígado y su distribución en el cuerpo humano.

En los últimos años no se han escatimado esfuerzos para clasificar y describir a las benzodiazepinas en bases de valores farmacocinéticos aislados y muchos de ellos se han dirigido a describir la duración de la acción de las benzodiazepinas en términos de la eliminación de su vida media. La declina-
ción en la concentración del plasma está atada a los diferen-
tes procesos de distribución de sustancia activa en los teji-
dos (reducción de concentración por dilución) al ser elimina-
dos por metabolismo. Para algunas benzodiazepinas la fase de
distribución juega un papel relativamente menor, pero para --
otros los procesos de distribución son la razón principal pa-
ra el rápido declinamiento de la concentración plasmática.
7-12

Puede observarse que la concentración plasmática cambia-
de acuerdo a la fase de eliminación lo que puede asumir que -
la duración de acción puede ser estimada de la eliminación de
la vida media, esto solo puede ser válido para unas pocas ben-
zodiazepinas, en realidad muchas otras ofrecen una fase de -

distribución prolongada la cual debe tomarse en cuenta.

Cuando se administra benzodiazepina por vía oral algunas se absorben en media a una hora y otras tardan mas de 6 hrs.- (velocidad de desintegración) la biodisponibilidad es relativamente constante en algunas preparaciones e irregular en --- otras. Cuando se administra por vía intramuscular las benzodiazepinas hidrosolubles se absorben bien, rasgo importante de efectividad para el tratamiento de emergencia del estado epiléptico y otro tipo de crisis convulsivas.

Todas las benzodiazepinas se ligan a la albúmina plasmática en grado de unión que varía desde un pequeño porcentaje como el flurazepam hasta casi el 99% en el diazepam. La unión tiene una fina correlación con su liposolubilidad. Hay una rápida captación por la substancia gris del encéfalo seguida de una fase más lenta de redistribución en la substancia blanca y en el tejido adiposo. En el hombre ésta fase lenta de distribución dura 11 min. a 12 hrs. según el compuesto, una vez terminada esta los volúmenes de distribución son muy grandes especialmente para las benzodiazepinas liposolubles.

Atraviesan la barrera placentaria y también se secretan en la leche humana.

La farmacocinética de las benzodiazepinas se complica con una aparente circulación enterohepática, en una primera fase hay probablemente una considerable secreción biliar de -

de la droga, horas después aumenta la concentración cuando la droga se reabsorbe y surgen los efectos farmacológicos sufriendo biotransformación en éste órgano a través de uno o dos mecanismos generales, la oxidación y la conjugación. La oxidación es medida por las enzimas microscópicas hepáticas e implica ya sea la hidroxilación alifática o la N-desmetilación.²¹

La mayoría siguen este camino, las restantes benzodiazepinas metabolizadas por conjugación poseen una substitución hidroxilo y se conjugan directamente con ácido glucorónico produciéndose metabolitos glucorosados solubles en agua que son farmacológicamente activos y se excretan en la orina. La velocidad de eliminación de las benzodiazepinas depende de los procesos antes mencionados lo que va a incluir en la disponibilidad de la droga en el humano, el efecto de la edad avanzada la cirrosis y la administración de inhibidores de enzima prolonga su vida media. La oxidación es la vía metabólica "suscceptible" y puede verse influenciada por muchos de estos factores sobre todo en pacientes que reciben cimetidina, isoniacida, etanol, anticonceptivos orales y disulfiram.¹²

En este capítulo se describe las vías mediante las cuales se metabolizan las 1,4-benzodiazepinas en los animales y en el hombre, la biotransformación del clordiazepóxido, diazepam, flurazepam y medazepam de amplio uso clínico poseyendo cada -

una características estructurales que no son compartidas por las otras, por lo que mencionaremos la biotransformación de ellas.

El diazepam es una droga ampliamente utilizada que sufre -- un proceso de N1-desmetilación para formar el N1-desmetildiaze-- pam y un proceso de C3-hidroxilación para formar N1-metiloraze-- pam. Estos dos metabolitos son luego C3-hidroxilados y N1-desme-- tilados respectivamente para formar un metabolito común conocido como oxazepam se conjugan con ácidos glucorónico para formar los glucoronidos respectivos. Aunque los metabolitos hidroxi-- lados del diazepam no son detectados en la sangre de animales de con-- centración, ciertamente deben formarse, ya que son excretados co--
7-9-12
mo glucoronidos en la bilis.

El oxazepam tiene una fuerte correlación entre el porcenta-- je de glucoronido excretado y la persistencia de este en la san-- gre, esto ha sugerido la presencia de una circulación enterohepá-- tica, sin embargo a un no se ha establecido si el glucoronido de oxazepam es hidrolizado por la flora intestinal o por la pared - intestinal o si es absorbida como tal y luego cae en la sangre.

Con respecto a la excreción biliar de los glucoronidos hi-- drolizados formados durante el metabolismo del diazepam pueden - reflejar diversas tasas de formación del glucoronido y/o las va-- riasiones en el umbral de la excreción urinaria en comparación - con la excreción biliar de los glucoronidos (Smith y Williams, - 1966).

El diazepam y sus metabolitos siendo componentes lipofílicos, tienden acumularse en la grasa. Se ha demostrado que la -- acumulación de las benzodiazepinas en éste tejido epidérmico es similar tanto para los compuestos hidroxilados (diazepam y N-des metildiazepam) como para los hidroxilados (N-metilrazepam y oxa zepam). Se han hecho experimentos en ratones indicando que el - diazepam dado en la misma dosis en mgr./kg. se presenta en el - cerebro de estos ratones a un nivel que es de aproximadamente el-
1-4-7
50% de lo que se encontró en los animales normales.

El diazepam y sus metabolitos entran rápidamente al cerebro por la corriente sanguínea , un minuto después de la administra ción intravenoso se ha observado que la distribución del diaze pam en el cerebro es desigual mostrando que se acumula en los - hemisferios y menos en los bulbos olfatorios (Morselli y cols.- 1972). Se ha discutido el problema de estructura actividad en - sus interacciones; es interesante como los cambios en la estruc tura de las benzodiazepinas pueden dar como resultado un meta-- bolismo distinto de un componente en particular y una modifica ción en su actividad farmacológica. En la estructura del N-des metil-diazepam, los dos átomos de hidrógeno en la posición 3 - pueden reemplazar mediante un procedimiento adecuado, este N--- desmetildiazepam deuterado fue menos hidroxilado por los micro somas hepáticos en ratones y menos metabolizados. En el caso -

del oxazepam fueron muchos menores sus niveles sanguíneos que en el caso del componente hidrogenado, otro ejemplo de la modificación de la estructura química que da como resultados cambios en el metabolismo y actividad farmacológica, es el representado por el oxazepam y su derivado el 0-cloro-oxazepam (lorazepam) causando una larga actividad farmacológica.

El clordiazepóxido fue la primera benzodiazepina que fue sujeta a un estudio metabólico se hidrolizó primeramente adomezepam (RO 5-2092), demostrándose que la eliminación del clordiazepóxido era de dos a cuatro veces más rápido que el demozepam, la vida media del clordiazepóxido fue de 7 a 28 hrs. y la del demozepam de 14 a 95 hrs. La administración de una dosis de 20 mgr. de clordiazepóxido dió como resultado niveles persistentes en plasma del metabolito desmetil, sin embargo una dosis única de demozepam no fue detectable en el plasma. Los otros metabolitos del clordiazepóxido se presentan en el cerebro después de una dosis oral de 20 mg. y la substancia principal fue el desmetil clordiazepóxido y contribuyó grandemente a la actividad anticonvulsivante del medicamento original.

Se identificó el desoximedozepam como un metabolito fecal. Además, se encontraron pequeñas cantidades de oxazepam tanto en la orina como en las heces. El desoximedozepam que también se puede designar como desmetildiazepam, es un metabolito del diazepam y un precursor metabólico del oxazepam por lo que la biotrans

formación del clordiazepóxido en oxazepam puede postularse: clordiazepóxido produce el desmetilclordiazepóxido---> demoxepam----> desocidemoxepam---> oxazepam.

El hecho de que los metabolitos de N-desoxi predominaran en las heces mientras los N-óxidos predominaran en la bilis, sugieren que el tracto intestinal fue un sitio importante en la reducción N-óxida. El demoxepam se encontró como metabolito urinario en el hombre.

La evidencia obtenida en sujetos humanos tratados con clorhidrato de medazepam ha sugerido que el diazepam fue un metabolito. Se han encontrado que la administración crónica del medazepam condujo a un aumento en los niveles de desmetildiazepam el cual se volvió metabolito dominante con el tiempo. La acumulación del diazepam y medazepam en sangre fue mínima o indetectable. Con respecto a los metabolitos urinarios humanos del medazepam se encontraron pequeñas cantidades de los metabolitos del diazepam, N-metilrazepam y el oxazepam. En conclusión la conversión del medazepam en diazepam es alta. La producción del desmetildiazepam como un metabolito in vivo del medazepam ha quedado establecido. Es interesante que el desmetil-diazepam en sangre que se acumuló con la repetida acumulación del diazepam, también se acumuló con la administración del medazepam.

Ya que el flurazepam tiene una cadena lateral de dietilaminoetil en la posición N1, uno puede esperarse que su biotransfor-

mación refleje la presencia de esta fracción vulnerable. Se han identificado cuatro metabolitos en la orina que son la monodesetilflurazepam, didesetilflurazepam, flurazepam N1-etanol y el N1-desalquil-3-hidroxi flurazepam. El mas frecuentemente hallado fue el N1-etanol conjugado.

Aparentemente, la alteración metabólica de la cadena lateral N1 se prefirió sobre la 3-hidroxilación, indicando así que el N1-desalquil flurazepam fue el precursor inmediato mas probable del N1-desalquil-3-hidroxi flurazepam y este último se presentó en la orina de los sujetos hasta el segundo día y se eliminó, (vida media de 42 hrs.). Una notable característica de ésta benzodiazepina así como de otras es su biotransformación en metabolitos farmacológicamente activos. Las reacciones operativas metabólicas generales en el hombre, el perro y la rata incluye a la N-desalquilación de los grupos vulnerables en la posición N1 y en las cadenas de nitrógeno laterales. Otra vía que parece especialmente importante en la rata es la formación de metabolitos fenoles. Tanto los metabolitos 3-hidroxi como los fenólicos se excretan principalmente como conjugados de ácido glucorónicos y/o sulfidrilicos. Los metabolitos N-desalquilbenzodiazepinas-2 se eliminan lentamente en comparación con la droga original. Por lo tanto los metabolitos pueden contribuir significativamente al efecto terapéutico de la droga.

7-12-21

CAPITULO V

TOXICIDAD

Aunque la seguridad de las benzodiazepinas es incluso sobre la dosis remarcable comparada con la de otros tranquilizantes e hipnóticos como los barbitúricos, pueden causar efectos paradójicos e indeseables que son raros en el paciente anestesiado, pero sin embargo puede ocurrir.

La tolerancia del diazepam en animales fue satisfactoria - confirmada por amplios estudios demostrando el bajo grado de toxicidad del diazepam. Incluso la administración a perros de dosis muy elevadas durante un período de 22 meses no consiguió producir ninguna prueba hematológica, hepática, renal anormal, ni cambios histopatológicos macroscópico. Unicamente cuando se encontraron concentraciones sanguíneas de 400 a 600 mgr./ml., congrosera intoxicación del sistema nervioso central a concentraciones mayores de 900 a 100 mgr. Cuando se administraron dosis de 700 a 2,800 mgr. en un hombre de 70 kg. y en forma repetida aparecieron ataques epileptoides, pero considerando que la dosis es 20 veces superior a la terapéutica, estos hallazgos puede olvidarse para toda clase de intentos y propósitos.

Uno de los inconvenientes del diazepam es la producción de dolor en los sitios de inyección cuando se administra por vía intravenosa de intensidad variable.

La frecuencia de pacientes que perciben dolor durante la inyección del diazepam varía entre 15 y 22%. Otra complicación de mayor importancia es la flebitis que varía de 3 a 62.5% en el sitio de aplicación, valorada desde el punto de vista clínico por dolor, hiperemia y endurecimiento del trayecto venoso, llegando a comprometer en algunas ocasiones la vitalidad de la extremidad afectada. Estudios recientes han demostrado que el diazepam lesiona el endotelio venoso de las ratas en el 100% de los casos ocasionando inflamación vascular, dilatación venosa, edema intersticial e infiltración polimorfonucleares con organización trombotica subsecuente, se han demostrado lesiones severas del endotelio vascular cuando se administra intra-arterialmente en el conejo, llegando a producir necrosis y gangrena.

25-26

Se han propuesto varios procedimientos para tratar de reducir esta complicación, hay quienes recomiendan la administración en venas de grueso calibre, cambiar el vehículo y utilizar una emulsión de grasa en vez del propilenglicol ya que la emulsión grasa es poco irritante para el endotelio venoso pero puede producir reacciones anafilácticas, otros proponen lavado de la vena con solución salina con una pequeña cantidad de heparina inmediatamente después de la administración del fármaco. R.D. Brandstetter recomienda la aplicación local así como el uso de antiinflamatorios por vía sistémica.

El fármaco no debe ser mezclado o diluido con otros medicamentos o soluciones, ya que al diluirse ocasionan la presencia de precipitación transitoria que al parecer afecta su potencia -
9-12
pero produce una emulsión de pequeñas partículas.

En el momento de las concentraciones plasmáticas, dosis - -
hipnóticas de las benzodiazepinas pueden causar diversos grados de mareo, cansancio, aumento del tiempo de reacción, incoordinación motora, ataxia, deterioro de las funciones mentales y psicomotoras, desorganización del pensamiento, confusión, disartria, amnesia retrograda, sequedad bucal y sabor amargo. Otros efectos indeseables comunes de las benzodiazepinas son debilidad, cefalalgia, visión borrosa, vértigo, náuseas y vómitos, dificultades epigástricas y diarrea, dolores articulares, dolores torácicos e
1-3-
incontinencia puede ocurrir en algunos receptores.

Los efectos psicológicos desfavorables con el flurazepam y nitrazepam pueden causar ocasionalmente locuacidad, ansiedad, --
irritabilidad, taquicardia y sudoración. En alguna ocasión puede observarse que el clordiazepóxido puede producir un ataque de euforia, inquietud, insomnio, alucinaciones y conducta hipomaníaca. Igualmente paradójico es el aumento de la ansiedad, esta respuesta es especialmente probable en pacientes que se sienten -
amenazados por los efectos sedantes de los agentes ansiolíticos.

Psicosis y repentinos impulsos suicidas se han observado -
ocasionalmente en pacientes que recibían altas dosis, y muchas -

veces es el estado de confusión reversible en ancianos.

En general la toxicidad clínica de las benzodiazepinas es baja se puede esperar aumento de peso, que puede ser el resultado de apetito renovado. Las benzodiazepinas (diazepam, midazolam, flurazepam y clordiazepóxido) producen hiperdipsia en ratas privadas de agua, observándose que ocurre como resultado de un mayor tiempo a la ingesta de agua. Recientemente se han reportado que las benzodiazepinas convulsivantes RO-3663 bloquea selectivamente los efectos GABA en los sitios neuronales espinales y periféricos y parece actuar con evidencias electrofisiológicas en oposición a como lo hacen las benzodiazepinas anticonvulsivantes y reducir la ingesta de agua.

27

Entre otras reacciones tóxicas producidas por el clordiazepóxido se observa erupción cutánea, náuseas, cefalea, deterioro de la función sexual, vértigo y mareos. También se ha citado agranulocitosis e irregularmente trastornos menstruales y algunas mujeres no ovulan mientras toman benzodiazepinas.

Goldfard y cols. recientemente han publicado estudios en los cuales ellos han demostrado que el diazepam, flunitrazepam y clorazepam inhiben la actividad oxidativa de los leucocitos polimorfonucleares. Las células expuestas a altas concentraciones de benzodiazepinas por cortos periodos de tiempo tienen el mismo efecto que las células expuestas a pequeñas concentraciones pero por tiempo prolongado. Los estudios de las benzodiaze

pinas sobre los leucocitos tienen un efecto citotóxico por las -
1-3-28.
altas concentraciones empleadas.

A pesar de que el hecho de que el diazepam es el fármaco -
mas popular y mas ampliamente preescrito como tranquilizante su
empleo en obstetricia es discutible. El fármaco cruza rápidamente
la barrera placentaria y a los pocos minutos de su administra
ción intravenosa los niveles de sangre materna y fetal son prác-
ticamente iguales, y algunos han afirmado que los niveles de san-
gre fetal, en el momento del nacimiento pueden sobrepasar a la -
madre. Aunque el neonato es capaz de metabolizar pequeñas dosis-
de diazepam se ha encontrado que el fármaco y sus metabolitos -
persisten durante una semana por lo menos, los principales efec-
tos adversos de las dosis elevadas de diazepam son hipotonía, le-
targia, disminución alimentaria e hipotermia. Se han realizado -
investigaciones consiguiendo que el benzoato sódico, que se uti-
liza como tapón en la preparación inyectable del fármaco es un -
potente desacoplador del complejo bilirrubina-albumina. El des--
plazamiento de la bilirrubina liposoluble de sus puntos de fija-
ción a la albumina aumentando la susceptibilidad del niño para el
querníctero. Por lo cual se debe usar con precaución en el trata-
miento de las convulsiones del recién nacido, cuando los valo-
res de bilirrubina en el suero sean altos, así como el empleo --
cuidadoso en los neonatos que necesiten sedación para ventila--
29-30-31
ción mecánica.

En cuanto a los efectos teratogénicos de las benzodiazepinas

es que puede haber un pequeño aumento del riesgo de deformidades en la hendidura de la línea media del labio o paladar (2% de la población), es aconsejable no dar ninguna benzodiazepina sobre todo en el primer trimestre, el abuso de la madre embarazada puede traer como consecuencia un síndrome de supresión del recién nacido. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva se encuentra el potencial de efectos adversos sobre la eliminación del CO₂. Puede esperarse que las benzodiazepinas hipnóticas causen una variedad de reacciones alérgicas, hepatotóxicas y hematólógicas.

La tolerancia de las benzodiazepinas confiere tolerancia cruzada a la metacualona, y los barbitúricos porque se supone que el diazepam y estos últimos actúan en los mismos sitios cerebrales afectando las funciones motoras y el cordón espinal. No se han encontrado tolerancia cruzada con el metocarbamol disminuyendo los reflejos polisinápticos en el cordón espinal por depresión interneural.

La tolerancia aguda ha sido demostrado utilizando diferentes efectos del diazepam; inhibe el reflejo flexor y disminuye la amplitud del electroencefalograma, es posible que su tolerancia aguda sea debida a la formación de metabolitos potentes especialmente el N-desmetildiazepam. Esta tolerancia es debida a la interacción de la droga con su receptor, el N-desmetil-diazepam no produce tolerancia por si mismo.

La acumulación del diazepam en altas concentraciones en el tejido adiposo después de la administración intravenoso a su paso a través de la circulación general antes de ser integrado al hígado pudo contribuir grandemente a la tolerancia de las benzodiazepinas. En las drogas de corta e intermedia actividad pudieron demostrar un aparente incremento del 3-H-diazepam ligado (antagonista) y esto pudo eliminar más rápidamente la droga que dando receptores vacíos. El retiro de drogas de prolongada actividad no se acompañó del período del receptor vacío debido a su prolongada acción. Al eliminar o retirar benzodiazepinas de corta acción y alta afinidad como el lorazepam y el clonazepam disminuye la disponibilidad GABA para ejercer su efecto inhibitorio. Resultando como rebote manifestaciones clínicas de insomnio, excitabilidad y ansiedad y susceptibilidad a las convulsiones, el retiro de benzodiazepinas de baja afinidad con actividad prolongada por eliminación mas gradual de sus metabolitos pudo dejar en forma transitoria los receptores vacíos, y la liberación del GABA mantenerse dentro de límites normales y evitar el rebote a la excitabilidad.

33

Desde años atrás se predijo que las benzodiazepinas podrían causar abuso y dependencia , siendo este un hecho real porque el hombre de nuestros días parece necesitar de medios químicos que le induzcan el sueño, entrando en auge las benzodiazepinas y sus compuestos afines, es importante hacer incapié del riesgo

de que las benzodiazepinas producen dependencia estadísticamente en 50 millones de pacientes al mes, cerca del 6% de los americanos tienen la necesidad de ingerir benzodiazepinas en forma regular. Mientras que el 15% las necesita de vez en cuando. De 1964 a 1973 hubo un aumento en la prescripción de 135% en Estados Unidos, en 1983 disminuyó a un 33%.

Las mujeres son más propensas a usarlas que el hombre presumiblemente porque sufren más ansiedad. Es interesante notar que el hombre mejora de la ansiedad después de una semana de tratamiento, observándose que después de 16 semanas los beneficios -- disminuyen.

El retiro de las benzodiazepinas se acompañó de efectos tales como convulsiones o de conducta extraña (llorar, insomnio, lapsos de amnesia o ansiedad excesiva) ocasionalmente puede encontrarse pacientes hospitalizados con síntomas particulares que pueden ser aliviados con una pequeña dosis de diazepam. El clínico se dio cuenta de este semblante, particularmente en aquellos que abusan por su uso prolongado y dentro de ellos incluyeron a los desamparados, pobres, viudas e ineptos físicamente y el paciente anciano.

Se recomienda suspender la droga al primer síntoma de aumento de dosis requeridas, el tratamiento de la intoxicación aguda es con apoyo ventilatorio principalmente.

CAPITULO VI

ACCIONES EN EL ORGANISMO

Las benzodiazepinas poseen ciertas propiedades comunes las cuales han sido estudiadas por diversos autores. Se ha revisado la acción central de las benzodiazepinas en forma limitada y selectiva con respecto a sus propiedades farmacológicas y sus efectos conductuales, pero se han suministrado pocos datos sobre el metabolismo del sistema nervioso central. Uno de los diferentes problemas encontrados en el estudio de acción central de las -- benzodiazepinas concierne en la inter-relación y la asimilación y el depósito de tales moléculas en los receptores específicos-- en donde ocurren sus efectos centrales y a través de los cuales modulan sus funciones. Las indicaciones conductuales y el estudio acerca del tiempo que toma la asimilación central, ha servido de base para la consideración de su acción en términos de localización sináptica central. También se ha involucrado los cambios electrofíticos asociados con tales constituyentes y organelos subcelulares han demostrado estar relacionados tanto en términos de dosis como de tiempo después del tratamiento, con los-cambios en la concentración del ácido ribonucleico dentro del -compartimiento sinaptosómico y también con la acetilcolina almacenada dentro de las terminaciones nerviosas colinérgicas, ya -que su principal almacenamiento parecen ser las vesículas si--

nápticas es interesante notar que poca cantidad detectable de clordiazepóxido se asoció con tales vesículas sinápticas y - que los electrolitos así como los cambios en el ácido ribonucleico no se presentan en este sitio después del tratamiento con clordiazepóxido.

Sistema Nervioso Central

Las benzodiazepinas afectan la actividad en todos los niveles del neuroeje. Variando en grado de una estructura a otra, así como de una especie a otra. Las áreas centrales posiblemente relacionadas con los efectos de las benzodiazepinas son el sistema límbico, compuesto por hipocampo, la amígdala, el tálamo, el fórnix y la circunvolución del cuerpo calloso. En 1962 mediante la implantación de electrodos Himwich, Morillo y Steiner demostraron que después de inyectar diazepam, la respuesta habitual del hipocampo a la estimulación de la amígdala ipsilateral queda reducida, en tanto carece de efecto sobre el hipocampo del lado opuesto. Si recordamos que el sistema límbico ejerce influencias emocionales sobre la actividad cortical, parece que la amígdala es en realidad el punto de acción del diazepam.

Investigaciones recientes realizadas en dos benzodiazepinas el clonazepam y el diazepam, para disminuir las respuestas monosinápticas al mandar estímulos de moderada frecuencia.

Es interesante que estas dos benzodiazepinas actúan de manera similar para inhibir la respuesta homosináptica y tales acciones fueron mediadas por receptores a nivel del sistema nervioso central. Se ha demostrado que la transmisión mediada por el GABA juega un papel significante en la depresión homosináptica de las respuestas monosinápticas, evocada por la estimulación de un grupo de nervios musculares.

Investigaciones electrofisiológicas han revelado que las benzodiazepinas aplicadas localmente o en forma sistémica reducen la excitabilidad en el sistema nervioso central. Estos estudios indican que esta depresión de la excitabilidad con las benzodiazepinas es resultado de un incremento del mediador inhibitorio del ácido alfa amino butírico (GABA). Este incremento de la inhibición dado por las benzodiazepinas aumenta la actividad de las neuronas GABAérgicas y también modula la acción de las benzodiazepinas sobre las acciones GABA en algunos sitios receptores. La acción moduladora es observado con dosis de benzodiazepinas que no causan efectos diferentes sobre la excitabilidad neuronal o sobre la polarización membranaral.

Pruebas específicas indican que las benzodiazepinas no realizan la inhibición mediada por la glicina o por las monoaminas tales como la serotonina o norepinefrina. Los resultados con benzodiazepinas convulsivantes redujeron el mediador inhibitorio GABA. Se ha propuesto que algunas acciones polisinápticas -

de el GABA pueden ser reguladas al ocupar los receptores benzodiazepínicos y esto permite incrementar la permeabilidad al ión cloro. ⁷⁻³⁶ Los efectos electroencefalográficos del diazepam se asemejan a otras benzodiazepinas, los efectos y alteraciones objetivas y subjetivas inducidas por las drogas y su persistencia mas allá de 24 hrs. después de una simple dosis, es importante para la interpretación clínica y el diagnóstico electroencefalográfico. Se debe tener en cuenta la potencialización con otros depresores y los cambios electroencefalográficos después de la inyección.⁶

Los efectos de las benzodiazepinas sobre el electroencefalograma de una persona despierta se parecen a las de otras drogas hipnóticas-sedante. La actividad alfa está disminuída y hay aumento de la actividad rápida de voltaje especialmente de la actividad beta. El desplazamiento de la actividad se produce mas en las áreas frontales rolándicas, reducen la amplitud de los potenciales corticales somatosensitivos evocados en el electroencefalograma del humano, el paso de la actividad beta parece tener correlación con los efectos antiansiosos.

En 1976, Kay y cols. realizaron investigaciones interesantes acerca de las etapas del sueño y las benzodiazepinas, se puede decir que todas son bastante similares en sus efectos sobre los parámetros importantes del sueño.

Sin embargo a dosis altas se producen efectos cuantitativamente diferentes de los que se observan con dosis bajas, la mayoría de las benzodiazepinas disminuyen la latencia al sueño especialmente cuando se usan por primera vez, también aumentan el despertar. En la primera etapa (somnolencia creciente, disminuye con el flurazepam, lorazepam, nitrazepam y temazepam, aumentando con el clordiazepóxido, diazepam y oxazepam). En la segunda etapa que es la fracción principal del sueño, acorta las etapas III y IV principalmente en pacientes neuróticos o con depresión endógena el temazepam prolonga la etapa III y abrevia la IV.

Esta reducción disminuye los terrores nocturnos y las pesadillas, todas las benzodiazepinas aumentan la resistencia del REM, excepto el flurazepam que parece abreviar la latencia del mismo en algunos individuos neuróticos, con insomnio o psicóticos. Disminuye la frecuencia de los movimientos oculares, disminuyendo substancialmente el tiempo total del sueño REM, el número de ciclos de sueño REM aumenta generalmente casi siempre en la última parte del sueño. Diversas benzodiazepinas pueden aumentar el tiempo de sueño REM y la actividad rápida durante el mismo especialmente en los esquizofrénicos, deprimidos y otros psicóticos o en personas que trabajan alternativamente de día y de noche. Disminuye la magnitud de taquicardia que se produce durante el mismo y el número de las fluctuaciones de la resistencia cuta

nea que se produce en el sueño en la etapa II del REM. A pesar - del acortamiento de la etapa IV y de el REM, el efecto neto de - la administración de las benzodiazepinas es un aumento total del sueño. Las concentraciones de hormonas somatotrofina plasmática y prolactina no se ven afectadas por las benzodiazepinas, el uso de las benzodiazepinas imparte una sensación de sueño profundo - refrescante probablemente debido a una disminución del sueño - - REM, si después de 2 a 3 semanas de uso nocturno de las benzodia zepinas estas se suspende puede haber un considerable rebote en la cantidad y duración del sueño por las noches. Durante este pe riodo el número de sueños por noche es mas o menos el mismo que - 9 antes de tomar la droga, pero su caracter bizarro puede aumentar.

Las drogas ansiolíticas son utilizadas en la actualidad pe- ro no necesariamente estan bien indicadas, por sus propiedades - tradicionales sedativas e hipnóticas son preferidas sobre otros- sedativos los cuales también afecta el sistema nervioso periféri co su uso puede ser conjunto al tratamiento de la ansiedad, para un reflejo sináptico máximo y para un mínimo de sedación durante el día, y es posible su uso en el síndrome depresivo que acompa ña a la ansiedad de los estados primarios. 7

Los efectos de los tranquilizantes menores sobre la ansiedad son imitados por los antagonistas de la serotonina o por la sínte sis inhibitoria de la P-clorofenilamina, la inyección intraven- tricular de serotonina suprime la conducta y también antagoniza-

la acción ansiolítica de las benzodiazepinas. Se ha observado que la inyección de L-norepinefrina realza la conducta de maltrato su primida y también antagoniza la acción depresora de las benzodiazepinas ejerciendo sus efectos ansiolíticos por reducción de la actividad serotoninica al disminuir la conducta de castigo y sus efectos depresivos por reducción de la actividad norepinefrina al facilitar la conducta. Se encuentran concentraciones de serotonina en los nervios terminales de el diencéfalo, cerebros medio, - sustancia gris y en menor número en el núcleo dorsal de el rafé, sitios importantes para la acción ansiolítica de los tranquilizantes.⁷

Las benzodiazepinas con prominente actividad ansiolítica aumentan el comportamiento suprimido (castigo) incluso cuando se toma en dosis que disminuye el comportamiento recompensado. También suprime la conducta de evitación condicionada y restaura el comportamiento evitado por un sabor amargo o la estimulación encefálica. Estudios sobre la tolerancia en animales respaldan la creencia de que los objetos desinhibitorios de las benzodiazepinas estan separados de sus efectos depresivos generales, estos mismos estudios de tolerancia en animales después de una sola dosis de benzodiazepinas pueden detectarse por disminución de la actividad general y deterioro del comportamiento locomotor.

Las benzodiazepinas involucran el spectrum de su actividad-

hacia el insomnio, ansiedad psicológica, somática, agitación y - síntomas gastrointestinales, el efecto sobre los pacientes neuró- ticos y deprimidos pudo ser diferente de las drogas antipsicóti- cas para los diferentes síntomas mencionados. Son más valubles- que los tranquilizantes mayores para el alivio de la ansiedad, - especialmente en los neuróticos, la buena tolerancia y sus pro- piedades ansiolíticas los hacen diferentes de los agentes antide- presivos por carecer de efectos sobre la retardación motora con- duciendo a un muy moderado desarrollo de sintomatología depresi- va, no se hallaron diferencias en cuanto a la edad y sexo de los pacientes, por ello se concluye que las benzodiazepinas ejercen- sus efectos terapéuticos constantemente e independientemente de- las diferencias en edad de los sujetos y de sus estados depresi- vos y neuróticos. Los pacientes endógenos se diferencian de los- neuróticos por su alta significación de depresión residual con - retardación, esto confirma que las drogas antiansiosas tienen - acción sobre el cuadro de la inhibición de la depresión. 1-6-9

Las dificultades para evaluar la eficacia terapéuticas de - las drogas psicotrópicas en el hombre son mas marcadas en el ca- so de las drogas ansiolíticas, debido a los efectos no farmacoló- gicos para tratar la ansiedad, muchos estudios han demostrado - que el clordiazepóxido y sus análogos son más efectivos que el - placebo en el tratamiento de diversos grupos de pacientes neuró- ticos ansiosos pero también se han registrado resultados negati

vos. Al considerar el efecto de las benzodiazepinas hacia la conducta agresiva, ha tenido impacto no solo en el sentimiento integro de los pacientes sino también sobre sus relaciones interpersonales. En varios modelos experimentales de comportamiento agresivo en animales puede disminuir sin causar deterioro de la función neurológica ni disminuir la actividad general, de éste modelo se dice que tiene el efecto de disminuir la agresividad defensiva - pero aumenta la agresividad ofensiva (ataques) o bien no modifica esta última, estos efectos sobre la agresividad de defensa o ataque parece representar acciones selectivas sobre el sistema nervioso central.

Drogas como las 7-nitro derivados del RO 5-4023 parecen tener mas propiedades anticonvulsivas que el diazepam, administrado en las formas agudas o crónicas, ambos exhiben una disminución en el control efectivo sobre el tiempo del así llamado tiempo de escape. Parece ser que el control terapéutico está relacionado con la dosis inicialmente establecida, sin embargo la terminación abrupta de el tratamiento crónico deja una mayor respuesta epiléptica en menos de 5 días, y muchas veces con una duración de varias semanas. Esto sugiere tolerancia, y pudo ser posible determinar si un cambio en el metabolismo o en la actividad de las estructuras cerebrales iniciaba la captura y fuera la responsable de los cambios a nivel central. En la práctica general la terapia anticonvulsivante se ajustó al régimen de dosis para un umbral, en esta clase

de drogas hubo mas eficacia para usar un régimen inicial alto con signos tóxicos leves, los potenciales evocados estudian la combinación en las respuestas de la región occipital por el RO 5-4023-comparado con un control, una sola dosis de diazepam disminuyó la amplitud de los potenciales en la región frontal y parietal, estos hallazgos con la administración crónica de el RO 5-4023 indican algunos cambios hacia el incremento de conformidad occipital, demostrando una reducción generalizada de la línea espectral de cerca de 2 hertz en el área de corteza ejemplificada.

El poder anticonvulsivante de el RO 5-4023 se ha estudiado en animales y en el hombre, el efecto de la droga sobre los signos en el electroencefalograma de diferentes tipos de epilepsia han sido analizadas, para los registros electroencefalográficos superficiales como los profundos se ha empleado la administración intravenosa en animales, el tratamiento también fue empleado en el hombre como protección aguda (vía oral).

36

Los resultados obtenidos siguiendo la administración de clonazepam en animales y pacientes epilépticos indican que: tiene buena acción antiepiléptica y un efecto sobre la prolongación focal en la estructura cerebral directamente conectada a la zona epileptógena. El resultado obtenido por un tratamiento protector-oral en los pacientes epilépticos parece ser controversial, disminuye la potencia de la droga de acción antiepiléptica en el transcurso de el tiempo.

37

Los efectos de las 4-benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam, clonazepam y ORF 5-8063) sobre la actividad electroencefalo--gráfica espontánea de una estructura cortical y subcortical en el sistema nervioso central fue estudiada. De particular interés en --éste estudio fue la comparación de los diferentes efectos de la --administración oral y parenteral de los compuestos sobre la activi--dad eléctrica general en el mesencéfalo, hipotálamo posterior, nú--cleo talámico interlaminar de el diencefalo y complejo amigdalino--(estructuras que juegan un papel crítico en la medición de la con--ducta aversiva) y área preóptica, región septal, hipotálamo late--ral y formación de hipocampo (estructuras que tienen una facilita--ción de acción sobre la conducta provechosa). La administración oral de las 4-benzodiazepinas produce un marcado aumento de la amplitud de los componentes postsinápticos y aumento de el porcentaje de --disparo de una unidad activa para la conducta premiada, en las es--tructuras en asociación hay una disminución de la amplitud de los componentes postsinápticos y una disminución en el porcentaje de --disparo de la actividad eléctrica para ambos, la conduc--
7
ta premiada y la aversiva.

En los tejidos epileptoides los 4 compuestos administrados --por vía parenteral ejercen una acción inhibitoria sobre la activi--dad epileptiforme registrada en el tejido cortical y subcortical --con una disminución de acción de los focos primarios subcorticales,

no se marcó el efecto inhibitorio primario de los cambios epileptiformes y los 4 componentes por ser un leve efecto inhibitorio de la actividad epiléptica en el tejido cortical y subcortical. ³⁶

Estos datos sugieren la posibilidad de un modelo de acción de las benzodiazepinas que alivian la ansiedad lo cual implica un balance de la excitabilidad neuronal entre la conducta sistémica premiada y la respuesta sistémica agresiva, la efectividad parenteral de la acción inhibitoria de las 4 benzodiazepinas en el tejido epileptógeno primario o secundario. Las benzodiazepinas inhiben las crisis inducidas por el pentilentetrazol o picrotoxina y el electrochock máximo, y en estas últimas únicamente con dosis que también deteriora severamente la actividad locomotora. El sitio de acción anticonvulsiva no está en el foco epileptógeno sino que la droga previene la difusión subcortical de la actividad epiléptica. La tolerancia a los efectos anticonvulsivos se desarrollan mas rápidamente que los efectos hipnóticos y sedantes.

Una acción del diazepam la cual no ha sido estudiada en detalle es su debilidad para producir amnesia. Esta no pudo ser evaluada en animales pero si estudiada en pacientes anestesiados (Storner y Endresen 1966, Mc Clisk 1966 y Brown y Dondee 1968). ⁶

No está claro si el diazepam puede causar amnesia retrógrada o si esta es puramente anterógrada, en comparación con la acción soporífica de la droga, no está claro si esta amnesia está asociada

da únicamente con la vía de administración intravenosa, en estudios preliminares se ha reportado que ésta parece ser falta de reconocimiento retrógrado preinyección de la dosis de la droga utilizada en el estudio. La memoria para los eventos subsecuentes fue marcadamente reducida cuando se dió clordiazepóxido por otros medicamentos, - fue poco alterada cuando se administró diazepam. También se ha utilizado para cardioversión o endoscopías para el control de complicaciones psiquiátricas del postoperatorio en pacientes que tuvieron ventilación mecánica controlada. En realidad si no fuera por la amnesia del diazepam no sería recomendable para la cardioversión pues la somnolencia que produce no es suficiente para amortiguar el impacto de la descarga eléctrica. La pérdida de la memoria es un hallazgo totalmente efectivo de 2 a 3 minutos después de la inyección intravenosa de benzodiazepinas comprobándose esto en los pacientes odontológicos que recordaban haber recibido una inyección intraoral de anestesia local, 2 a 3 minutos después del diazepam y no recordaban hechos posteriores.

La acción bloqueadora neuromuscular del diazepam es difícil de evaluar debido al grado de relación muscular resultante de su efecto sobre la médula y los reflejos.

Es beneficiosa en el tratamiento de el espasmo muscular, Hunter 1967 corroboró que era inadecuada para las intervenciones abdominales comprobando la menor necesidad de relajantes musculares en presencia de diazepam y se atestiguó que aumentaba la duración de el-

bloqueo neuromuscular producido por la gallamina y acortaba el -
del suxametonio. También se ha llegado a descubrir que mientras-
el diazepam no tiene efecto en la profundidad o duración de la -
parálisis producida por la gallamina o la tubocurarina el solvent
te comercial del valium aumentaba el tiempo de recuperación de -
el bloqueo producido por los fármacos.
6-9

También se ha postulado que algunas benzodiazepinas produ--
cen hipotonía muscular sin interferir en la locomoción normal, -
también disminuye la rigidez de los gatos decerebrados y la rigid
dez de los pacientes con parálisis cerebral. Aumenta el reflejo-
rotuliano, el diazepam es 10 veces mas selectivo que el meproba-
mato en los gatos, pero éste efecto no se observa en el hombre.
El clonazepam en dosis no sedante causa relajación muscular en -
el hombre.
1-6-7

Aunque existe buenas indicaciones acerca de el efecto rela-
jante muscular de el diazepam en animales, los investigadores y
clínicos no han identificado el sitio de ésta acción con certeza.
Se considera que su efecto antiansiedad contribuye a la acción -
relajante muscular observada en niños distónicos-atetóides den-
tro de la estructura de la cuerda espinal y supraespinal. Alivia
el espasmo muscular en pacientes que sufren el síndrome de el -
hombre tiezo, también es útil en el tétanos.

Aparato respiratorio:

Las benzodiazepinas tienen sólo efectos leves sobre la respiración, dosis hipnóticas de triazolam y flurazepam, no tienen efectos en sujetos normales. Dosis ligeras de diazepam deprimen ligeramente la ventilación alveolar que causan acidosis respiratoria al disminuir el impulso hipóxico y no el hipercárbico la hipoventilación se debe a un descenso de el volúmen respiratorio, y aunque la frecuencia aumenta el volúmen minuto se reduce en un 20 a 30%, esto queda reflejado por un descenso de la PaO₂ y una elevación de la PaCO₂. En forma excepcional los efectos de la inyección de las benzodiazepinas pueden resultar graves con: apnea, cianosis incluso pérdida de la conciencia. Cuando se combinan estos medicamentos con opiáceos se producen una mayor depresión respiratoria. Otra -- causa es la hipotonía de los musculos respiratorios en vez de la -- depresión del centro respiratorio debemos destacar que en decenas de casos de intoxicación por benzodiazepinas los únicos pacientes que necesitaron asistencia respiratoria fueron los que también habían tomado otro tipo de drogas depresivas del sistema nervioso --
1-6-9
central especialmente.

Sistema cardiovascular:

Randall y sus colegas en 1961 encontraron hipotensión transitoria muy ligera con dosis por arriba de 8 mg. de diazepam por kg. de peso en perros. Dosis acumuladas de 15 mg./kg. de peso en perros cada 3 hrs. llevaron a una caída promedio de la presión arterial -
.....

media de 24 m.m. de Hg. No se notaron cambio electrocardiográficos y la respuesta de la presión arterial a la estimulación de adrenalina, acetilcolina, serotonina, oclusión carotídea o vagal central no fueron alteradas. Las así llamadas dosis anestésicas del lorazepam y diazepam disminuyeron moderadamente el trabajo sistólico ventricular izquierdo, el volúmen sistólico y el gasto cardiaco, por consiguiente disminuyó la presión arterial sistólica y aumentó por vía refleja la resistencia periférica sistémica y la frecuencia cardiaca, el flujo coronario aumentó, el bromazepam disminuyó la presión arterial sistólica y diastólica mas o menos por igual, sin cambiar la frecuencia cardiaca la demanda de oxígeno por el miocardio fue menor y la eficacia fue mayor.

1-2-4

Los trabajos en animales no reflejaron efectos importantes sobre la contractilidad ventricular, aceleración de contracción ventricular, frecuencia cardiaca, presión de la aurícula derecha, presión aórtica y electrocardiograma. Bloquea la estimulación del hipotálamo posterior con respuesta adrenérgica pero no bloquea el hipotálamo anterior con respuesta colinérgica. Se puede decir que la hipotensión que acompaña a la administración de las benzodiazepinas es probablemente debida a la relajación de los vasos periféricos - mas que a la depresión miocárdica.

Efectos sobre el tracto gastrointestinal:

La formación de lesiones gástricas en respuesta a estímulos emocionales condicionados y los efectos de las benzodiazepinas - -

fueron estudiados. Las úlceras experimentales producidas por varios tipos de stress como son: inmovilización, inmersión, shock eléctrico en las patas de ratas han sido utilizadas como modelo para producir úlceras gástricas representativas de enfermedad psicosomáticas. En los humanos estas úlceras son producidas por stress psicológico estímulos emocionales con ansiedad y conflictos. Las lesiones en -- el grupo fueron mas frecuentes en la porción glandular de el estómago en la mucosa gástrica. Es bien conocido el uso de las benzodiazepinas como drogas ansiolíticas en la terapia de enfermedades emocionales y como drogas adjuntas en la terapia de úlceras gástricas, al reducir la secreción de ácidos gástricos en humanos, por lo que se han incluido también en el tratamiento, nuestros datos muestran que el diazepam y el oxazepam tienen efectos protectores sobre las lesiones gástricas inducidas por estímulos físicos.

38

Otros efectos:

En aquellas afecciones reumáticas en que el espasmo muscular es sobresaliente como en el caso de la flebitis, lumbago, torticolis periartritis nodosa, espondilítis reumática, osteoartritis, es útil la administración de benzodiazepinas para el alivio de la rigidez muscular.

3

No se han demostrado efectos endócrinos con el diazepam ni efectos sobre el flujo biliar, la presión intrabiliar o la fertilidad en animales.

29

La flebitis en las venas de trayecto ha sido descrita en muchos trabajos así también se han observado casos de -

hemólisis con mezclas de 1:10.

El diazepam rápidamente pasa la barrera placentaria y a los pocos minutos es alcanzado el equilibrio entre los niveles sanguíneos maternos y el cordón umbilical.

Los efectos de la administración del diazepam y el flurazepam sobre los niveles plasmáticos del warfarin y el control anti coagulante en el hombre se estudió en hombres normales y en aquellos que tomaban warfarin en forma crónica. No hubo cambios significativos en los niveles plasmáticos o en la vida media de este último, aunque las respuestas hipoprotrombinémicas de una sola dosis de warfarin fue menor después de 28 días de tratamiento con flurazepam, pero sin que estos tuvieran significación estadística importante. Se concluye que las benzodiazepinas y el warfarin pueden ser utilizados sin riesgos en pacientes con cambios en el tiempo de protrombina o en los requerimientos del warfarin.

1-6-7-9

CAPITULO VII

USOS CLINICOS

Las benzodiazepinas son útiles en las diversas áreas de la medicina, y en la actualidad es un tema de interés por su gran popularidad, uso clínico y por sus diversas acciones que a continuación detallamos.

Anestesiología.

La habilidad de las benzodiazepinas para calmar la aprehensión particularmente bajo condiciones de stress, las han hecho ideales para la premedicación anestésica ya que son capaces de dar tranquilidad sin ninguna marcada acción soporífica, el uso del diazepam en forma convencional de premedicación inyectado i.m. una o dos horas antes de la operación fue descrito principalmente en Francia por -- Thuries, Poncet, Du Cailar y sus colegas en 1964, y en los Estados Unidos por Tornetta 1963-1965 quienes concluyeron que dosis de 10 y 20 mg. mostraron ventajas sobre los opiáceos. En 1969 Steen y Hahl-
6-9
encontraron que 10 mg. de diazepam " son casi ideales " como una --
forma de premedicación anestésica.

La medicación preanestésica debe disminuir la ansiedad sin producir una excesiva somnolencia facilitar la inducción rápida y suave asegurando amnesia durante el periodo perioperatorio manteniendo la cooperación antes de la pérdida de la conciencia, la premedicación-

puede producir resultados diferentes que dependen del procedimiento operatorio, la edad, el sexo, el estado físico y la farmacoterapia actual del paciente.⁴³

Las benzodiazepinas se usan extensamente en la premedicación-anestésica, aseguran amnesia en el 60% de los pacientes con dosis que solo producen sedación leve. El efecto amnésico es especialmente probable cuando las benzodiazepinas se asocian a la escopolamina para evitar sialorrea y bradicardia en el transanestésico. El diazepam en dosis de 5 a 10 mg. es el más usado en forma oral, aumenta la eficacia de otros medicamentos como la petidina u opiáceos. Las benzodiazepinas son los medicamentos ideales en los pacientes-cardiópatas y ancianos débiles proporcionando estabilidad y sedación en ellos.⁶⁻¹⁵

En comparación con la morfina y la prometacina son efectivas sin causar efectos eméticos y otros trastornos de los agentes que se utilizan como premedicación. Sin embargo esta combinación es -- particularmente deseable ya que carecen de efectos analgésicos y se observó que la mezcla endovenosa diazepam-opiáceo fue seguida por un grado de hipotensión transitoria. El beneficio de la premedicación oral de dosis simple de benzodiazepinas ha sido evaluada adecuadamente. La dosis de tranquilizantes dada un día anterior de la operación son recomendadas para calmar la aprehensión, pero es muy difícil hacer su evaluación.⁸⁻⁹

En pacientes que requerían psico-sedación la actividad anti-aprehensiva pudo ser demostrado solamente en aquellos pacientes - que dormían bien la noche anterior y mostraban alivio de la ansiedad. Los estudios con clordiazepóxido oral en el tratamiento de - enfermedad psicosomática asociada por enfermedad orgánica mostró ¹⁻⁶⁻²¹ beneficio máximo con tratamiento continuado por varios días.

La visita preanestésica en el paciente quirúrgico es de gran utilidad así como el empleo de un hipnótico sedante, el triazolam y el lorazepam facilita la calidad del sueño del paciente prequirúrgico aliviando la ansiedad lógica en el estado de stress operatorio. Estos medicamentos son superiores que el diazepam la noche ³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹ previa de la cirugía.

La premedicación oral con benzodiazepinas en cirugías ginecológica menor fue llevada con 20 mg. de clobazam, 10 mg. de diazepam, 2 mg. de lorazepam y 30 mg. de oxazepam los cuales redujeron de manera significativa la ansiedad cuando fueron evaluada las pacientes observando que la sedación con lorazepam fue de mayor duración que con las otras drogas. ⁴²

El diazepam debe ser considerado en la anestesia intravenosa como adjunto de la misma y no como sustituto de otros inductores la dosificación adecuada causa adormecimiento y nistagmus, relajación del musculo esquelético de 1 a 2 min. después de que se ha - iniciado la infusión intravenosa y la dosis requerida es variable

(0.2 a 1.5 mg./kg.) debido a éstos rangos es importante que la inyección sea lenta y que la velocidad de infusión no pase de 10 mg. por minuto para evitar dosis excesivas. Una dosis de 0.6 mg. por kg. i.v. en un adulto produce generalmente una secuencia de somnolencia, amnesia y finalmente inconciencia con anestesia liviana. El volúmen de ventilación pulmonar disminuye y la frecuencia respiratoria aumenta pero la ventilación se afecta poco, la pérdida de la conciencia ocurre tranquilamente sin excitación, ocasionalmente puede ocurrir hipo pasajero. El primer reporte de anestesia intravenosa utilizando diazepam fue por Farb en 1963 quién dió de 10 a 30 mg. como premedicación y posteriormente en 1964 se dieron dosis en infusión de 1 mg./kg. de peso (80 mg. en 250 ml. de solución) reforzandola con óxido nitroso y opiáceos i.v., encontrando relajación abdominal adecuada y el diazepam es prácticamente carente de efectos adversos circulatorios, con pronta recuperación. Se ha empleado en la neuroanestesia combinada con petidina, con marcada protección de los efectos autónomos de los estímulos durante la cirugía abdominal.

6-21

Las benzodiazepinas pueden tener un lugar en ciertos procedimientos quirúrgicos menores, el relajamiento abdominal es bueno, y la examinación pélvica puede ser realizada sin dificultad, sin embargo en vista de la tendencia a la salivación se debe administrar atropina previo al acto quirúrgico. Debe apreciarse que el diazepam no producirá una anestesia quirúrgica como lo hacen los

21-42

barbitúricos pero son útiles como coadyuvantes .

Son valiosos asistentes para la reducción de fracturas bajo anestesia local, en pacientes con porfiria como inductor anestésico, en los estados epilépticos y en aquellos que se necesitan amnesia protectora para el mantenimiento de ventilación mecánica.

6-11
ca. Dosis pequeñas de diazepam i.v. causa grados útiles de sedación en contraste con los barbitúricos sus efectos perduran de 30 a 40 minutos ya que los efectos residuales acompañan a --
B
los pacientes aún estando concientes.

Endoscopías:

En éste campo el diazepam ha sido utilizado con mucha frecuencia, el resultado de realizar el procedimiento bajo anestesia local dependerá de el grado de cooperación de el paciente, y puede ser mejorado por el diazepam por su efecto amnésico de gran beneficio, en las broncoscopias proporcionan cierta relajación muscular lo cual facilita el procedimiento es útil en las esofagoscopias, y gastroscopias con un 90% de buenos resultados a pesar de la sensación de ahogo y tos cuando el esofagoscopio fue introducido por primera vez. La combinación petidina y diazepam causó un estado comatoso de 20 a 40 minutos en pacientes de mayor edad sin depresión respiratoria o cardiovascular ap--
6-37
rente.

Se han reportado aspiraciones pulmonares en las esofagoscopias que se realizan con sedación por diazepam parece ser que eA

factor mas importante es la anestesia local en la faringe que interfiere con la mecánica del fibroscopio con el cierre de la laringe y la deglución.

Cardioversión:

Para evitar la anestesia en casos de alto riesgo en donde la anestesia profunda puede ser peligrosa y la desfibrilación consciente no es deseable, se han empleado las benzodiazepinas como sedación única. En 1963 Nutter y Massumie recomendaron el uso del diazepam de 5 mg. i.v. como una alternativa a los barbitúricos con incrementos de 2.5 a 5 mg. en intervalo de 30 segundos hasta ocurrir el sueño ligero o el habla sea torpe. Al momento del shock puede haber una breve contracción muscular y una ligera excitación del paciente mencionando que el 91% de ellos tuvieron amnesia completa y solo el 2% experimentó dolor o malestar asociado con el procedimiento.

No se observó depresión respiratoria, solo una leve hipotensión y los pacientes estaban animados y respondían a órdenes, --- ellos permanecieron adormilados por un tiempo variable. Después del contrachoque la frecuencia de contracciones ventriculares prematuras fue insignificantes en comparación con otras drogas como el tiopental en las que fue mas frecuente. El rendimiento cardiaco estuvo menos deprimido con el diazepam que con el tiopental la dosis varió de 30 mg. de diazepam a 400 mg. de tiopental.

Odontología:

La demanda creciente para los pacientes que están despiertos en el tratamiento dental, ha sido en parte alcanzada por agentes-ansiolíticos que reducen la tensión nerviosa y calma el comportamiento produciendo amnesia sin suprimir los esfuerzos voluntarios y los reflejos del paciente. Los agentes utilizados tienen que ser libres de efectos tóxicos, no deben deprimir la circulación o la respiración, deben de ser de relativa acción corta, de manera que el paciente sea capaz de abandonar el consultorio tan pronto se acabe el procedimiento.

2-8

En 1965 Peabod empleó diazepam oral para premedicar a niños y reportó efectos favorables sedativos y ansiolíticos. La dosis recomendada es de 10 a 20 mg. en adulto y en niños de 1 mg. por cada 5 kilos.

Aunque los efectos soporíficos de pequeña dosis de diazepam son de vida corta y la mayoría de los pacientes parecen estar despiertos después de 30 a 40 minutos los efectos ansiolíticos parece durar mas tiempo, por ello no se debe permitir a los pacientes ir a su casa sin compañía. Las propiedades relajantes musculares puede ser útiles en los pacientes con trismus procediendo inmediatamente a la exploración dental.

6-21

Uso en el periodo postoperatorio:

En éste periodo se trata de minimizar las reacciones psiquiá

tricas posteriores a la cirugía, diversos autores han encontrado que cerca de un tercio de los pacientes desarrollan este tipo de complicaciones después de ser sujetos a ventilación mecánica controlada posterior a su cirugía en aquellos a los que se administró diazepam 2.5 a 5 mg. 6 veces al día la incidencia fue reducida a menos del 5%, tuvieron una mejor conducta y mejores relaciones con su enfermera y su doctor debido a las propiedades amnésicas de este producto y lo recomiendan como sedativos en las unidades de cuidados intensivos.

En la excitación postoperatoria el diazepam produjo sueño inmediato sin alteraciones o disturbios en la presión arterial y respiración, fue particularmente útil en pacientes sometidos a operaciones genitourinarias, y se encuentra indicado también en el postoperatorio de pacientes politraumatizados y polifracturados ya que reducen el espasmo muscular asociado a este tipo de lesiones.

Control de convulsiones:

Habitualmente una dosis de 10 a 20 mg. para el adulto i.m. o i.v. bastaran para controlar los ataques pudiendo continuarse con una infusión i.v. de 100 mg. de diazepam en 500 ml. de solución salina. El diazepam disminuye las descargas del ataque en el electroencefalograma por lo que no es sorprendente que haya numerosos reportes sobre su eficacia como agente anticonvulsivante, siendo menos efectivo en los estado epilépticos ocasionados

por lesiones traumáticas o enfermedades vasculares cerebrales.

En los animales la prevención de las crisis convulsivas producidas por el pentilenenotetrazol por medio de las benzodiazepinas es muy importante que la modificación del cuadro de crisis -- máximas por el electroshock, en los modelos experimentales de epilepsia se suprime la difusión de la actividad de las crisis producidas por focos epileptógenos en la corteza, el tálamo y las estructuras límbicas pero no elimina la descarga anormal de el foco. En dosis bajas las benzodiazepinas suprimen la actividad polisináptica en la médula espinal y disminuye la actividad neuronal en el sistema reticular mesencefálico. El clonazepam parece ser mas potente que el diazepam en distinta crisis experimentales.

8-9-21

Tétanos:

Por sus propiedades relajantes musculares son útiles para contrarrestar el espasmo muscular de esta patología, la base del tratamiento actual es curinización y ventilación a presión intermitente administrando diazepam como sedativo, ya que alivia principalmente la rigidez de los musculos maxilares, y la dosis requerida fue alta de 4.4 mg./kg. de peso cada 24 hr., se ha utilizado en los recién nacidos para aliviar el espasmo tónico y las convulsiones, no hay evidencia de depresión respiratoria o circulatoria, se puede utilizar en combinación con barbitúricos y la dosis necesaria por v.o. a través de un tubo nasogástrico fue de 30 a 40 mg. por kg. de peso durante 24 hrs. o de 20 mg. i.v. para cada hora.

9-13-37

Diazepam en obstetricia:

El diazepam ha sido utilizado ampliamente como sedación durante el parto para inducir la anestesia y como agente para ciertos procedimientos obstétricos. Alivia la ansiedad y la tensión.

Dosis de 5 a 10 mg. de diazepam i.m. o i.v. no produjeron efectos desfavorables sobre la madre o los infantes y redujeron marcadamente la aprehensión y el dolor, borrando la memoria de evento para la madre. Con estas dosis el diazepam no tuvo influencia aparente sobre al Apgar de los recién nacidos o sobre la duración del parto sin embargo es concebible que grandes dosis puedan llevar al adormecimiento de los recién nacidos ocasionando hipotonía en los infantes y como complicación posterior el desarrollo del quernicterus.

Oftalmológicos:

Se han valido del diazepam intravenoso en combinación con petidina para la anestesia local en intervenciones oculares, quedando favorablemente impresionados por sus resultados, se deben utilizar con prudencia en pacientes débiles y ancianos.

Pacientes externos:

Sometidos a cirugía, este tipo de pacientes deben quedar con mínimos efectos residuales de los medicamentos utilizados, las benzodiazepinas cuentan con metabolitos activos que perduran en la circulación de 24 hrs. pudiendo interferir en la memoria y en el aprendizaje de estos pacientes, sin embargo en los últimos años el advenimiento de drogas de corta acción como el midazolam estos efectos resi--

duales indeseables en el postoperatorio pueden ser abolidos ya que sus metabolitos son prácticamente inactivos produciendo una recuperación más rápida de los efectos comunes a las benzodiazepinas. 37-39

Teniendo en cuenta los descubrimientos sobre revertidores específicos y no específicos de las benzodiazepinas en casos de sobredosificación, son útiles para este tipo de pacientes.

Terapia intensiva:

Utilizadas para aquellos pacientes que necesitan sedación prolongada como en los casos siguientes: intubación endotraqueal, ventilación mecánica, intoxicaciones, decerebraciones, tétanos, estados epilépticos, y otros casos. 1-8

Benzodiazepinas en el síndrome de abstinencia:

Goldbert reporta la interacción entre las benzodiazepinas y el alcohol ofreciendo un tratamiento para los alcohólicos el cual supone debe acompañarse de medidas psicoterapéuticas y sociales que inviten a la rehabilitación. Se debe buscar la medicación ideal para el tratamiento de la ansiedad y de la frustración generalizada y abrigar confort en los pacientes a los cuales se les retira de ésta droga, cuando ocurre abuso de la droga y las condiciones económicas son afectadas no por eso mismo sino por el ambiente que lo rodea el problema concierne a las autoridades, cuando ocurre abuso esporádicamente y sus efectos adversos son conferidos a un solo individuo, requiere supervisión médica para su control, conferencias y ayuda médica con el clordiazepóxido en pacientes --

vulnerables con serios desordenes neurológicos, psicológicos, se ha experimentado con el propósito de evaluar el aspecto cualitativo de la dependencia inducida y se ha concluído que la incidencia de gente que esporádicamente incrementa la dosis de benzodiazepina es importante en comparación con otros que la utilizan en forma legal. Se ha descrito de síndrome de abstinencia después de el retiro o de la interrupción abrupta de las benzodiazepinas en ocasiones con consecuencias fatales.

8-43

Se habla del uso de clordiazepóxido en los estados de alcoholismo agudo, pacientes con delirium tremens, con temblor de manos, alucinaciones, ostilidad, confusión y convulsiones. Hubo resultados excelentes en pacientes que fueron asociados a alcoholismo y dosis terapéuticas de clordiazepóxido de 300 a 200 mg. diarios controlando los fenómenos psicóticos y convulsiones.

En 1962 se describe por primera vez el uso del clordiazepóxido i.v. asociado a los múltiples disparos en el alcoholismo agudo, la dosis de 1 mg./kg. de peso pronto cesó la actividad de los disparos disminuyendo los temblores, el nerviosismo, mejorando el apetito y las áreas de sueño. Se han demostrado estudios que evidencian la acción de las benzodiazepinas sobre estructuras cerebrales de la corteza y subcorteza del cerebro. Se piensa que con la intoxicación alcohólica se causa una inhibición de los procesos fisiológicos y patológicos que disminuyen la actividad normal de las estructuras mencionadas.

Este incremento anormal de excitación puede producir un aumento de la actividad motora desordenes anormales de conducta y un aumento de los disparos cerebrales manifestadas por alucinaciones y confusión mental. Ellos proponen que estos niveles anormales de excitación neurofisiológicas producen un desbalance de la acción integrativa en el sistema nervioso central la cual se presenta en el síndrome de abstinencia. Las benzodiazepinas actúan aumentando o produciendo una inhibición de las acciones de la población neuronal en las estructuras mesencefálicas, formación reticular y limbo. En 1969 se concluyó que el clordiazepóxido parece ser la droga indicada para prevenir el delirium tremens y las convulsiones en el retiro de el alcoholismo agudo. Aunque la droga alivia los síntomas y provee el sueño no hay evidencia de que ellas acorten la duración de la sintomatología del retiro una vez que estos síntomas han sido establecidos.

CAPITULO VIII

MECANISMO DE ACCION DE LOS RECEPTORES BENZODIAZEPINICOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Se acepta que los avances realizados en los últimos años en el conocimiento del receptor y sus ligaduras ha permitido un mejor entendimiento en el mecanismo de acción de muchos fármacos empleados en la práctica médica, el médico debe aprovechar estos conocimientos con la finalidad de aplicarlos adecuadamente en la práctica clínica.

Los receptores son componentes macromoleculares de las células ligados a una actividad biológica susceptible de interactuar con fármacos de manera selectiva. Esta interacción altera la función del componente celular involucrado y así se inicia una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos que son característicos de sus respuestas. En los últimos años se han hecho investigaciones cuyos resultados indican la existencia de moléculas estereoespecíficas con gran afinidad a las benzodiazepinas, y los han llamado receptores benzodiazepínicos.

Durante varios años el mecanismo de acción de las benzodiazepinas permaneció desconocido a pesar de la intensa investigación clínica que se realiza en éste tiempo. El concepto del receptor tiene su origen en los trabajos de Paul Ehrlich (1845-1915) quien-

imaginó la existencia de un sistema de cerradura-llave estereoes-
pecífico entre el fármaco y el receptor.⁴⁵ El conocimiento de los
neurotransmisores tuvo su origen hace medio siglo con la teoría de
la transmisión neurohumoral, dicha teoría expresa que los nervios-
transmiten sus impulsos a través de la sinapsis y uniones neuro-
efectoras por medio de agentes químicos específicos llamados trans-
misores neurohumorales o neurotransmisores.⁵

Las benzodiazepinas son ejemplos de drogas que se encuentran-
ligadas a receptores específicos como fueron mostrados por Squires
y Braestrup, Mohler y Okada. En los años siguientes hubo numerosos
informes que describieron sitios receptores cerebrales benzodiazepi-
nicos y sustancias endógenas putativas ligadas. Estas moléculas
estereoespecíficas de gran especificidad a las benzodiazepinas han
sido identificadas primeramente en el sistema nervioso central por
Karobath y colaboradores, también a nivel periférico, corazón, pul-
món, riñón y musculo esquelético, y recientemente en la retina.⁴⁶⁻⁵¹

Dentro del cerebro hay una variación en la densidad farmacoló-
gica de los receptores de las benzodiazepinas así los sitios de al-
ta densidad son observados en la corteza cerebral, el limbo, el ver-
mix, corteza del lóbulo temporal, hipocampo, corteza del lóbulo --
frontal y occipital, amígdala, hipotálamo, núcleo caudado, putámen
y globo pálido, médula espinal, bulbo raquídeo, puente, núcleo -
dentado, cuerpo calloso, de moderada densidad en el cerebelo, gan-
glios basales y cerebro medio, de baja densidad en el cordón espí-

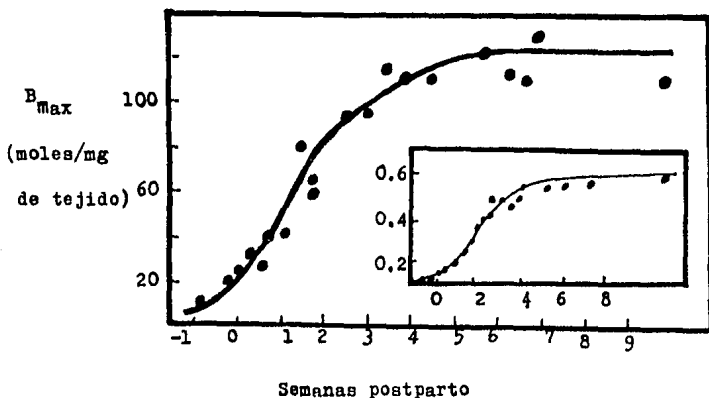
nal y en la sustancia blanca, así como en el cuerpo estriado. Otros investigadores han encontrado alta afinidad farmacológica - en cultivos de células del neuroblastoma y gliomas. Otra caracte-⁴⁴ rística importante de los receptores benzodiazepínicos es su alta especificidad por las estructuras benzodiazepínicas en orden - decreciente se encuentra; lorazepam, flunitrazepam, clonazepam, - diazepam, estazolam, flurazepam, nitrazepam, bromazepam, clordia⁵ zepóxido y medazepam.

Durante las investigaciones de las sustancias endógenas o - drogas psicoactivas que interactúan con el receptor cerebral benzodiazepínicos se han observado que un gran número puede alterar la sensibilidad del receptor, incrementando su afinidad. La primera sustancia que mostró esta propiedad fue el ácido GAMA-AMINO -⁴⁷ BUTIRICO (GABA). El GABA y sus análogos tales como el muscimol - y el ácido trans-4 amino-crotónico, han demostrado una gran afinidad por el receptor benzodiazepínico. La bicuculine disminuye la afinidad por este receptor. Los iones que tienen afinidad por éste receptor fueron mostrados por Mackerell, el magnesio, el cobre el nitrógeno, el cobalto, el zinc y el cloro.

Existen estudios que anotan diferencias en distribución y densidad de estos receptores en el cerebro normal y anormal (corea - de Huntington). El sistema nervioso lesionado química o quirúrgicamente con elementos corrosivos que han destruido el cuerpo estriado alteran profundamente la densidad del receptor.

Los órganos del sistema nervioso central considerados como productos de la tele-encefalización, son los mas ricos en estos receptores, y a pesar de encontrarse en varias especies de la - escala zoológica, se puede suponer que entre mas especializado- el sistema nervioso central mayor es la densidad de la molécula a los receptores benzodiazepínicos. ⁵⁻⁴⁹ La evidencia de una molécula a las benzodiazepinas (receptor benzodiazepínicos) que puede exponerse a las drogas GABAérgicas (agonismo) y antiGABAérgicas (antagonismo) hacen pensar en la posible existencia de -- sustancias endógenas naturales, capaces de ocupar estas moléculas los denominados receptores y si existen se interroga acerca de su función dentro de la economía del ser humano, así se --- piensa de la posible existencia de antagonismo benzodiazepínicocompetitivo a nivel del receptor. ⁵⁰ Braestrup y Nielsen estudiaron la ontogénesis de los receptores de los benzodiazepínicos - con baja afinidad en el periodo prenatal. Al nacimiento 18% de los niveles del adulto, a la semana 39% de los niveles del adulto a las 2 semanas 67%, y los niveles del adulto se alcanzaron a las 3 y 4 semanas después del parto. En aquellos que recibieron el seno materno tuvieron una relación con el desarrollo de los receptores GABA los cuales mostraron 24% al nacimiento, 30% a la semana, 45% a las 2 semanas y los niveles del adulto a las ⁵⁻⁴⁵⁻⁵¹ 4 semanas.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



- Se han observado los siguientes datos interesantes sobre la acción farmacológica de los receptores benzodiazepínicos:
- 1.- Un incremento en el número de receptores puede resultar en incremento del efecto.
 - 2.- Un incremento en el número de receptores pudo resultar en una disminución de la acción farmacológica.
 - 3.- Un incremento de la afinidad produjo un incremento en el efecto.
 - 4.- Al ocuparse por diferentes medicamentos los receptores de las benzodiazepinas tienen efectos diferentes.
 - 5.- Efectos iguales pudieron ser obtenidos al ocupar receptores semejantes.

El GABA es un aminoácido que fue identificado como constituyente de el sistema nervioso central en 1950. Elliott lo identificó como inhibidor de la neurotransmisión en 1961, se obtiene de la descarboxilación del ácido glutámico, se encuentra en mayor proporción en los mamíferos y su síntesis es disminuida por drogas que provocan convulsiones, tales como el pentilentetrazol y la isoniacida. El sistema GABA es un neuromodulador que a su vez interactúa con otro neuromodulador llamado GABAmodulina. Se han identificado dos tipos de receptores GABA: el receptor GABA 1 y GABA 2. El primero tiene poca afinidad por el GABA y no es regulada por la GABAmodulina y el segundo es modulado por su afinidad GABA por modificación alostérica.

El GABA ocupa los receptores GABAérgicos e impide que aumente el diámetro de los poros de la membrana postsináptica, las moléculas de sodio permanecen en el espacio extracelular y las de potasio y cloro llegan a éste espacio logrando una hiperpolaridad de la membrana postsináptica que, en términos fisiológicos se conoce como hiperpolarización de la membrana, dejando reaccionar a los estímulos. El camino metabólico del GABA es conocido como corto circuito GABA porque es una vía colateral del ciclo de Krebs. El precursor del GABA es el ácido glutámico sintetizado a partir del alfa-aceto-glutarato. La enzima descarboxilasa solo existe en el sistema nervioso central de los mamíferos y es la responsable de catalizar el paso de ácido glutámico hacia GABA.

El GABA facilita la unión de las benzodiazepinas con moléculas estereoespecíficas situadas en la membrana neuronal postsináptica a las cuales Braestrup denominó receptores benzodiazepínicos. El GABA no solo facilita esta unión sino que influye en el efecto hipnótico de la sustancia, por lo que se puede pensar que es el responsable directo de ejercer un efecto narcótico o hipnótico.

Las drogas que afectan el consumo de las catecolaminas en -- las neuronas como el clordiazepóxido y el diazepam a nivel del -- cuerpo estriado producen poca inhibición del consumo de catecolaminas.
8-36

Costa y Guidotti concluyen que los receptores GABA y las benzodiazepinas existen en proteínas diferentes que se encuentran en la posición lipídica de la membrana neural, forman un complejo -- que interactúan entre ellas, semejante a enzimas alostéricas. Entonces las benzodiazepinas desplazan a los antagonistas GABA, y -- los agentes que desplazan al GABA no desplazan a las benzodiazepinas.
49-50

Las benzodiazepinas probablemente no son ligadas en forma inespecíficas a el ión cloro entonces el efecto sobre el incremento de la conductancia del cloro desplazado por GABA o por la glicina pudo ser diferente. Investigaciones electrofisiológicas han revelado que las benzodiazepinas aplicadas local o sistémicamente reducen la excitabilidad del sistema nervioso central. Este incremento de la inhibición al aumentar el GABA también aumenta --
36

la actividad de las benzodiazepinas sobre las neuronas GABAérgicas y también de una modulación de acción de las benzodiazepinas sobre las acciones GABA en algunos sitios del receptor polisináptico. La modulación de acción se observa cuando dosis de benzodiazepinas que no causan efectos directos sobre la excitabilidad neuronal o la polarización de membrana. Se han realizado experimentos con benzodiazepinas convulsivantes las cuales causan una reducción específica del GABA. Se ha propuesto que algunas acciones polisinápticas del GABA pueden ser continuamente regulares al ocupar los receptores benzodiazepínicos y que pueden permitir la liberación del GABA incrementando la permeabilidad al ión cloro, formando un ionoforo que da polarización a la membrana. Si se ocupa solo los receptores benzodiazepínicos, no existen cambios pero si se ocupan ambos receptores el transporte de iones con carga negativa se facilita con una hiperpolarización muy marcada y una mayor inhibición de la neurotransmisión que se refleja por amnesia, pérdida de la conciencia, somnolencia y control de las convulsiones.

51

Esquemizamos la representación de el complejo membrana post-sináptica representado por tres componentes elaborados:

Un receptor GABA



Un receptor benzodiazepínico



Un antagonista GABA



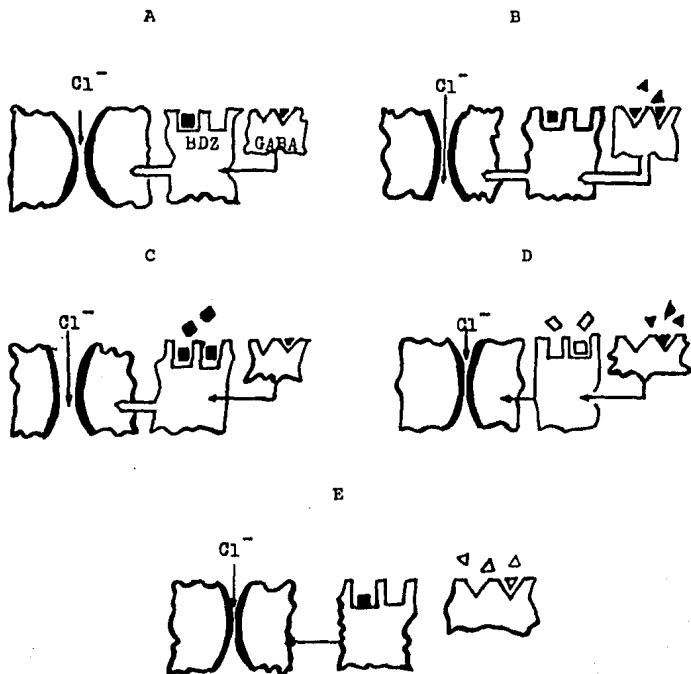
Un antagonista benzodiazepínico



Ión cloro

Cl⁻

Se ilustra el receptor GABA, el receptor benzodiazepínico y el ión cloro, mostrando los cambios de permeabilidad al ión-cloro al ser ocupado el receptor por agentes agonistas o antagonistas.



A).- En condiciones basales el receptor GABA es parcialmente ocupado, al igual que el receptor benzodiazepínico por agonistas que desplazan al ión cloro.

B).- El exceso de GABA tiene los receptores benzodiazepínicos ocupados como en condiciones basales incrementando la permeabilidad al ión cloro.

C).- Al incrementar los agonistas benzodiazepínicos la permeabilidad al ión cloro aumenta, teniendo concentraciones basales de GABA.

D).- Al ocuparse los receptores benzodiazepínicos por un antagonista la permeabilidad al ión cloro disminuye, manteniendo las concentraciones basales del GABA.

E).- Al ocupar el receptor GABA por un antagonista no hay desplazamiento para la permeabilidad de el ión cloro.

CAPITULO IX

ANTAGONISTAS NO ESPECIFICOS DE LAS BENZODIAZEPINAS

Desde su introducción a la práctica médica en 1960, los benzodiazepínicos se emplean comúnmente por sus propiedades terapéuticas y baja toxicidad. Dentro de la anestesiología las propiedades químicas de las benzodiazepinas las hacen útiles tanto en la etapa preanestésica, debido a que disminuye la ansiedad e induce el sueño fisiológico administrado i.v. como inductor logrando una hipnósis de breve lapso, que en la mayoría de los casos es superficial y de duración variable y que en ocasiones se prolonga el tiempo de acción causando efectos indeseables en el postoperatorio.

El exceso de fármacos en el postoperatorio es realmente un problema para el anesthesiólogo y se caracteriza por depresión del sistema nervioso central, cardiovascular o respiratorio. Los principios del tratamiento son semejantes a los de otros tipos de coma inconciencia o depresión. Podemos considerar una fase de corrección inmediata, una fase de corrección de los efectos del fármaco y una fase tardía o duradera de terapia de sostén. En la fase temprana es conveniente eliminar el fármaco tóxico, para ello se cuenta con antagonistas específicos y no específicos de algunos medicamentos, se han propuesto varias terapias encaminadas a la reversión de la hipnósis así en la literatura internacional --

se han reportado el empleo de antagonistas de la morfina (clorhidrato de naloxona), anticolinérgico con nitrógeno terciario capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (salicilato de neostigmina), últimamente se ha propuesto la aminofilina como medicamento antagonista en la hipnosis inducida por el diazepam. El tratamiento de la intoxicación por diazepam generalmente consiste en inducir emé⁵⁴sis o realizar lavados gástricos seguidos de apoyo ventilatorio ya que su toxicidad es principalmente sobre el sistema nervioso central y la consecuente depresión respiratoria resultante.

Aminofilina:

Es la etilendiamina de la teofilina, pertenece al grupo de la metilxantina, al unirse la etilendiamina a la teofilina, aumenta 20 veces su solubilidad. Las xantinas en si es dioxipurina y estructuralmente tiene relación con el ácido úrico.⁵³

Se sabe que las xantinas son potentes estimulantes del sistema nervioso central principalmente del centro respiratorio bulbar y su acción en estados patológicos como en la respiración de Cheyne Stokes o en la apnea del recién nacido pretérmino, o cuando la respiración está deprimida por ciertas drogas como los barbitúricos opiáceos y benzodiazepínicos, su acción es prominente por estimulación de los centros bulbares a través del CO₂ acumulado aumentando el volúmen minuto respiratorio.¹

A nivel del sistema cardiovascular se observa disminución de las resistencias vasculares periféricas, estimula los centros vagales

gales y vasomotores del tallo encefálico, produce aumento de la frecuencia cardiaca y en personas sensibles taquicardias, arritmias ventriculares, reduce el tiempo de eyección ventricular --
55
izquierdo y el tiempo de contracción isovolumétrica.

En 1981, Stirt tuvo resultados satisfactorios al revertir el diazepam con aminofilina, lo cual fue corroborado por las investigaciones de Arvidsson en 1982. Surge la inquietud por conocer el mecanismo de acción de éste antagonismo como ya se mencionó la metilxantinas parecer ser capaz de antagonizar específicamente numerosas acciones de fármacos que deprimen el sistema --
56
nervioso central. Las bases celulares de la acción de la aminofilina ha sido objeto de gran atención en los estudios destinados a explicar sus efectos; asociadas con translocación de -- calcio intracelular, las mediadas por acumulación de nucleótidos cíclicos especialmente AMPc, las mediadas por bloqueo de --
1
los receptores para la adenosina.

Un efecto importante es la broncodilatación por su acción-estimulante sobre los receptores adrenérgicos a nivel de nervios que inervan los pulmones, esto es debido a la adenil ciclasa - aumentando las concentraciones de AMPc intracelular (segundo -- mensajero). La tasa elevada de éste nucleótido es responsable -
53
de la broncodilatación. La teofilina del grupo de las xantinas

produce broncodilatación al inhibir la difosfodiesterasa enzima responsable de la degradación del AMPc y por lo tanto mantiene concentraciones elevadas de este en el sistema nervioso central unado a los efectos del diazepam principalmente la ansiólisis.

Estudios recientes sobre el mecanismo de acción del diazepam sugiere que un efecto antagonistas de los receptores de adenosina a nivel intracerebral probablemente por competencia entre el diazepam y el AMPc. Sin embargo no se explica completamente la interacción de las benzodiazepinas y la aminofilina, la gran afinidad estereoespecífica y los sitios de unión para las benzodiazepinas sugieren que las ligaduras endógenas interactúan con estos receptores en condiciones fisiológicas, las purinas pueden ser ligaduras endógenas del receptor benzodiazepínicos.

Las dosis terapéuticas para producir broncodilatación en el hombre es de 5 mg./kg. de peso i.m. lo cual permite una concentración de 10-20 mcgr./lt. siendo éste el rango terapéutico -- aceptable, se puede concluir que la aminofilina es un fármaco útil en el tratamiento de la hipnósis producida por diazepam.

Naloxona:

Es un antagonista de los narcóticos obtenida a partir del opiáceo o compuestos narcóticos originales por substitución del grupo N-metil por un N-alilil en la serie de las protidinas, --

dicha substitución produce compuestos antagonistas con distintos grados de actividad relativamente pura varía considerablemente - para antagonizar las acciones de otras substancias con sus diferentes receptores. Estan desprovistas de efectos antagonistas y por vía i.v. o i.m. impide o revierte rápidamente en el hombre - los efectos de los agonistas opiáceos del tipo de la morfina. 8

El efecto farmacológico mas importante es el de evitar o -- corregir la depresión respiratoria producida por los narcóticos- aumentando la frecuencia respiratoria uno o dos minutos después- de administradas. Los efectos sedantes se revierten y la presión arterial si estaba deprimida vuelve a la normalidad, también puede revertir los efectos psicoticomiméticos y disfóricos de antagonistas-agonistas como la pentazocina. Algunas veces se acompaña de fenómenos de "rebote", aumentando la frecuencia respiratoria y antagoniza la analgesia producida por el óxido nitroso, se tiene experiencia en el hombre de antagonizar la acción depresora - de el diazepam. Sus efectos se ven casi inmediatamente después - de su administración i.v. se metaboliza en el hígado principalmente por conjugación con el ácido glucorónico, su acción dura -- de una a cuatro horas y su vida media plasmática de una hora. 62

Su mecanismo de acción es principalmente por los receptores opiáceos, o por interacción química directa con el narcótico, - la actividad anticolinesterasa del antagonista, que permite el-

refuerzo de la transmisión sináptica, potencia los efectos excita torios de los narcóticos, el dualismo competitivo es la hipótesis mas acertada que los antagonistas ejercen su acción al desplazar los fármacos morfínicos de sus sitios receptores de la membrana ¹⁻⁵⁸ celular.

La naloxona es un antagonista narcótico mas potente que el levorfan y la nalorfina, también se ha reportado ser efectiva para revertir la toxicidad de la meperidina, metadona, pentazocina, y propoxifeno así como en la ingestión aguda de alcohol, barbitúricos y diazepam. El mecanismo de estos efectos no está bien estudiado, sin embargo la experiencia justifica su uso cuando se admi nistra en caso de depresión respiratoria debido a la administra-- ⁵⁹ ción de benzodiazepinas.

Christensen y Huttel han observado que los niños sometidos a coma benzodiazepínico responden extraordinariamente a la administración de naloxona 0.1 mg. mostrando un mayor grado de concien-- ⁵⁹ cia en los grupos tratados con naloxona. La curva de desplazamien to por retención de CO2 después de administrar benzodiazepina --- fue reducida al administrar grandes dosis de naloxona revirtiendo la depresión respiratoria, es posible que estas dosis de naloxona tenga un efecto sobre el sistema nervioso central actuando de manera similar a como lo hace para antagonizar los efectos de los ⁶⁰ opiáceos.

Como se sabe las benzodiazepinas ejercen sus efectos al aumentar el efecto inhibitorio de el GABA, aunque ésto parece ser el mecanismo de acción, otros neurotransmisores son involucrados para expresar sus efectos, de especial interés a este respecto son las endorfinas, se halló que la administración aguda de benzodiazepinas rápidamente altera los niveles de algunas endorfinas en diversas estructuras cerebrales. Muchas de las acciones de las benzodiazepinas son moderadas por el antagonistas de los opiáceos, esto incluye la hipoventilación las propiedades antinociceptivas y su habilidad para facilitar la estimulación uniforme intracraneal. La propiedad de disminuir la acción ansiolítica o hipotensiva del diazepam en el hombre ha sido evidenciada por una activación del sistema endorfinico en el sistema nervioso central, en respuesta a la ansiedad provocada y a las propiedades de las endorfinas en animales y en el hombre.

61

Fisostigmina:

La acetil-colina es un neurotransmisor excitatorio en la región límbica y tiene como manifestación clínica amnesia anterógrada (cuando la tasa de acetilcolina es baja a nivel de la amígdala) hipotermia o hipertermia dependiendo de su concentración a nivel del hipotálamo y de manera indirecta hipnósis y narcósis farmacológica.

La fisostigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que a su vez tiene la acción de inhibir la acetilcolina en las diversas terminaciones colinérgicas, hace que la acetilcolina se

se acumule en los sitios receptores colinérgicos y sea capaz de producir efectos equivalentes a una excesiva estimulación de receptores colinérgicos en toda la extensión del sistema nervioso central y periférico.

Tiene una unión carbamil ester, es una amina terciaria que existe como catión, lo que contribuye a su asociación con el -- centro activo. Al servir como sustrato, la fracción alcohólica se divide y da lugar a la enzima carbamilada, el secuestro de - la enzima estimulada impide así la hidrólisis catalizada por la ¹ enzima de la acetilcolina.

La acción de la fisostigmina para antagonizar el efecto - del diazepam por su efecto despertador general explicándose por la distribución de la acetilcolinesterasa sobre el sistema reti-cular ascendente, sugiere que la fisostigmina revierte la somnolencia del diazepam así como lo pueden hacer otros estimuladores en el sistema nervioso central, como la niquetamida, estricnina y piridostigmina. En la práctica se dice que la acción de la - fisostigmina es a dosis dependiente y produce una marcada variabilidad de respuesta en los sujetos. Si se administra 1.5 a 2 - mg. produce lentificación del habla, pensamiento y sedación, -- así como deterioro de la memoria es posible que su acción sea - variable en cada sujeto basándose en sus niveles colinérgicos -
65-66
de actividad.

La fisostigmina es un inhibidor de la colinesterasa puro, soluble en agua, por lo cual penetra fácilmente al cerebro --- afectando la transmisión colinérgica dentro de el sistema nervioso central, el bloqueo de los signos colinérgicos varía mucho pudiendose presentar clinicamente, coma , somnolencia, pérdida de la memoria, excitación. Se habla mas de 2000 casos en donde la fisostigmina fue efectiva para antagonizar el efecto de las benzodiazepinas, nosotros consideramos útil una dosis de 0.04 mg./kg. de peso.

63

Aunque el diazepam es seguro y tiene un porcentaje de baja toxicidad sin embargo puede ocasionar delirio inesperado -- que induce al coma y pone en peligro la vida. Este medicamento es frecuentemente empleado para sedación en pacientes sometidos a procedimientos cortos o cirugía ortopédica o bien para realizar estudios de gabinete, por su gran uso, es conveniente saber que sus efectos adversos del cual el más importante es el coma. La fisostigmina ha demostrado servir como antídoto de la depresión causada por el diazepam, también se habla de revertir el efecto inducido por las fenotiacinas, tioridazile, butirofenonas y clorazepam. La fisostigmina penetra en la barrera hematoencefalica, la cual es una estructura inexplorada e incrementa la acetilcolina cerebral al inhibir las colinesterasas.

67

No obstante el diazepam no parece tener propiedades anticolinesterásicas por lo cual no se ha podido explicar esta reversión de bloqueo colinérgico. Bernards ha sugerido que la capacidad de la fisostigmina para revertir la depresión central incluyendo al diazepam, pudo ser debida a su característica analéptica no específica de la fisostigmina su acción parece revertir el delirium y el coma.⁶⁷ Es importante en los casos de intoxicación de benzodiazepinas ya que los pacientes tenían que permanecer intubados y ser trasladados a la unidad de cuidados intensivos para ventilación mecánica continua, en la actualidad la fisostigmina revierte este síndrome, eliminando la necesidad de soporte mecánico y el alto costo de hospitalización. Los resultados que se han obtenido deberían ser considerados en el manejo de dosis excesivas de diazepam, y debería ciertamente tenerse como una terapia necesaria.⁶⁴

CAPITULO X

ANTAGONISTAS ESPECIFICOS DE LAS BENZODIAZEPINAS

Las propiedades farmacológicas de las benzodiazepinas en los mamíferos han sido atribuidas a su habilidad para facilitar la neurotransmisión mediante el GABA, al incrementar la frecuencia de apertura a los canales del ión cloro en respuesta a un estímulo GABA dado. Los experimentos por una serie de antagonistas y -- agonistas han revelado la complejidad del sistema con lo cual la eficiencia del comportamiento del receptor GABA con el mecanismo-
10
resultante del ión cloro pueda ser modificada.

Históricamente el desarrollo del antagonista específico ha sido invaluable para los farmacólogos en su intento para clasificar un número de sistemas receptores. En los tres últimos años -- han surgido varios antagonistas para el receptor benzodiazepínicos. La interacción de éstos compuestos tanto in vitro como in vi-
68
vo han dado un número de sorpresas las cuales han resuelto el desarrollo de nuevas hipótesis concernientes a los mecanismos por los cuales estas drogas ampliamente usadas producen sus efectos farmacológicos.

Las benzodiazepinas continúa siendo ampliamente prescritas como ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, anticonvulsivantes, relajantes musculares y en menor sutileza su eficacia terapéutica no
12
está en duda.

Aquellos compuestos que son capaces de desplazar a las benzodiazepinas de su sitio de ligadura, y cuya afinidad se incrementa en presencia de el GABA, cloruro de sodio, parecen exhibir el perfil farmacológico típico de antagonistas de las benzodiazepinas in vivo.

Una complejidad irreconocible del complejo receptor benzodiazepínico se hizo aparente cuando la triazolpiridina del cloro 218872, fue utilizada para desplazar a las benzodiazepinas en el cerebro de ratas. Curvas de desplazamiento superficial similares fueron entonces observadas con el desplazamiento de el 3H-flunitrazepam por el etil-B-carbolito -3-carboxilato (B-CCE) en ciertas áreas del cerebro, sin embargo el B-CCE tienen una alta potencia de desplazamiento hacia las benzodiazepinas de su sitio de ligadura, no solo es capaz de antagonizar los efectos anticonvulsivos del diazepam sino que también tiene un efecto proconvulsivante directo, de la misma manera bloquea las acciones ansiolíticas, al ser controlada a través del receptor GABA por medio de las descargas glutámicas y también se ha demostrado inhibición recurrente en el hipotálamo de las ratas, disminuyendo el porcentaje de apertura de el canal cloro en las células espinales del ratón, en contraste con las benzodiazepínicas las cuales incrementan este porcentaje.

La habilidad del B-CCE para bloquear diversos efectos de las benzodiazepinas tentaron a la especulación de que era un antagonista para los agonistas benzodiazepínicos.

Sin embargo es difícil de especificar cual es el antagonista ya que el B-CCE y las benzodiazepinas parecen tener acciones intrínsecas. De la serie de B-Carbolito el metil eter-B-CCM con una alta potencia de desplazamiento de las benzodiazepinas de su sitio de ligadura, mostraron tener efectos similares al B-CCE para la apertura del ión cloro, sin embargo éste compuesto produjo convulsiones manifiestas en ratones. El N-propilester fue débilmente anticonvulsivante en algunas situaciones exhibió una afinidad incrementada al receptor benzodiazepínico en presencia del GABA y del ión cloro. En otras series de estudios el metil-6-7-dimetoxi-4-etil-B carbolito-3-carboxilato (DMCM) con afinidad para los receptores benzodiazepínicos produjo convulsiones en ratones, semejantes a las producidas por el pentilentetrazol, la cual fue bloqueada activamente por las benzodiazepinas.

El receptor benzodiazepínico el cual modula la acción GABA en dirección opuesta para el agonista de las benzodiazepinas ha sido llamado agonista inverso y ha demostrado aumentar la supresión de la conducta de maltrato, diversos antagonistas han sido mencionados: el etil 5-metoxi-4-etil-B-carbolina-3-carboxilato (ZK90886), el metil B-carbolina-3-carboxilato (B-CCM) y el N-metil-carbolina y el 3-carboxamide (FG7142), el 2-fenilpirazol-4,5-cuinoxolin-3-(5H)-1 (CGS8216), el etil-8-fluor-5,6-dihidro-5-metil-6oxo-4H-imidazol-1,5a-1, 4 benzodiazepina-3-carboxilato (RO15-1788), que han sido elaborados y estudiados por diversos laboratorios muestran signos de ansiedad, stress y ocasionalmente convulsiones

al ser inyectados a animales en experimentación.

Los compuestos para las benzodiazepinas con efecto agonista inverso B-CCM y DMCM son convulsivantes y el B-CCE, FG7142, ZK90886 y el CGS8216 son proconvulsivantes. La bicuculina es un receptor antagonista GABA, la picrotoxina antagoniza el efecto del GABA, por acción sobre el complejo GABA-Cl⁻, mientras la isoniacida es un inhibidor de la síntesis del GABA, en altas dosis el FG7142-pentilentetrazol y la isoniacida suprime la respuesta castigada en animales de conflicto.

La eficacia del receptor agonista inverso pudo variar en diferentes situaciones de prueba debido a las diferencias supuestas de efectividad sobre los subtipos de receptores benzodiazepínicos.

Durante el progreso de los trabajos con la B-carbolina-3-ácido carboxilo, una imidazo-diazepina el RO15-1788 empezó a ser disponible, con efectos agonistas benzodiazepínicos desplazándolo competitivamente de sus sitios ligados de alta afinidad, con la misma distribución en el sistema nervioso central que el 3H-clonazepam.

HUNKELER a mediados de los 80 sintetiza esta serie de derivados imidazobenzodiazepínicos, que bloqueaban los efectos proconvulsivantes inducidos por el pentilentetrazol. Parece ser que produce una despolarización la cual puede ser bloqueada por el antagonista del GABA bicuculina, la despolarización causada por el GABA es aumentada por las benzodiazepinas y es antagonizada por el RO 15-1788 el cual no tiene actividad intrínseca,

excepto a concentraciones altas donde un efecto como el de las benzodiazepinas podría ser producido.

Estudios farmacológicos en animales de experimentación han demostrado reducir los efectos del midazolam en áreas dorsales del hipocampo así como en diferentes regiones del sistema nervioso central como el locus serúlus y el ra⁷⁰⁻⁷²fé dorsales. El RO 15-1788 retarda el desarrollo de ataques epilépticos al ser estimuladas eléctricamente las patas de las ratas, sin embargo parecen tener actividad ansiolítica y por ello debe ser considerado como un --
71
agonista inverso.

Un análisis detallado revela que éste compuesto selectivo y potente inhibidor de los efectos centrales clásicos de las benzodiazepinas, en su habilidad para inhibir al 3H-diazepam con alta afinidad cerebral en la fracción sinaptosomal cerebral.

Estudios electrofisiológicos han demostrado la acción competitiva de dos antagonistas específicos de las benzodiazepinas: el RO 15-1788 y el RO 15-3505. El electroencefalograma pudo computarizar y analizar una segmentación adaptada al tiempo dependiendo del grupo de estudio, registrando diferentes perfiles en banda así como poder cociente para las diferentes bandas fisiológicas (sigmas, alfa) fueron generadas, esta afinidad de el cociente sigma alfa pudo mostrar un parámetro sensitivo detectado temporalmente los efectos del midazolam sobre las ondas sigma del electroencefalograma, el RO 15-1788 mostró ser mas eficiente que el RO 15-3505.
71

La abolición transitoria del RO 15-1788 incrementa el poder de frecuencia en la relación beta de la corteza cerebral en ratas tratadas con flunitrazepam (Pole y Cols.1981). En humanos se ha demostrado el antagonismo central administrado intravenoso ó oralmente invirtiendo la potencia de las frecuencias lentas y rápidas al usar las benzodiazepinas como medicación. Se observó también un incremento de la frecuencia delta y teta, incrementada después del poder de la frecuencia de relación, las dosis a las que se administró el RO 15-1788 fue de 5 mg. a 1.5 mg. y del RO 15-3505 a dosis de 1 mg./kg. se ha demostrado ser menos potente que el anterior.

53

En algunos ratones se ha observado un aumento del tono musculoesquelético a dosis altas sin demostrar efectos de toxicidad en el rango de 100-300 mg./kg. de peso. Las siguientes aproximaciones evalúan la LD₅₀ cuando fueron administrados 4,000 mg./kg. de peso intraperitoneal y 4,300 mg./kg. de peso por vía oral en el ratón y de 1,360 mg./kg. de peso y de 6,000 mg./kg. de peso - ratas, en diversos animales de laboratorio en dosis sub-tóxicas produjeron efectos característicos de las benzodiazepinas tales como sedación, relajación muscular, efecto anticonflicto y anti-convulsivante.

73

El RO 15-1788 antagoniza las características químicas inducidas en el cerebro por las benzodiazepinas. Estas drogas disminuyen la neurolepsia incrementando el ácido homovanilli (H.V.A)- en el cerebro de ratones, (idéntico al ciclo de la dopamina)-

realizando la influencia inhibitoria GABAérgica de las neuronas - dopaminérgicas. El RO 15-1788 en dosis dependiente revierte la - sedación del diazepam y de la clorpromazina incrementando el δ ci- do homovanillil. El RO 15-1788 por si mismo no afecta los niveles cerebrales de el GMPCíclico y previene o inhibe este ciclo indu- cido por el diazepam. La reducción del GMPCíclico por los barbi- ⁷⁰ túricos, etanol, mepromabato y neurolépticos fué inafectado.

Dentro de la farmacocinética de éste antagonismo selectivo- la droga se unió a las proteínas plasmáticas en una cantidad pe- queña $40^+ 8\%$ y eliminada en la orina en menos del 0,2% se meta- bolizó en el hígado, tuvo una vida media de $0.9^+ 0.2$ hrs. y una- alta depuración de $716^+ 119$ ml./minuto y la concentración plasmá- tica fue de $691^+ 217$ ml. Varios estudios con la fracción sinap- tosomal cerebral indican que el RO 15-1788 inhibe específicamen- te la ligadura de las benzodiazepinas en sus sitios receptores, - revirtiendo la sedación e hipnósis del 3-metil clonazepam, diaze- pam y flunitrazepam. En mujeres sanas cuando se administró una - simple dosis oral de 600 mg. o en bolos de 100 mg. su efecto fué ⁷⁴ relativamente corto así como su eliminación.

Su rápida duración de acción se puede explicar porque dismi- nuye rápidamente sus concentraciones plasmáticas y varían en las diferentes especies de animales, siendo moderada en gatos y raa- tas de uno a dos horas y considerablemente prolongada en perros- y monos por arriba de 24 hr. En mujeres sanas voluntarias el -- RO 15-1788 fué medido 2 hr. después de un simple bolo de 10 mg.-

con una vida media de 28 minutos y un total metabólico de depuración de 32 ml./minuto/kg. de peso.⁵⁴ En otro estudio de tolerancia en hombre jóvenes y sanos 200 mg. por vía oral fueron bien tolerados y desprovistos de actividad farmacológica intrínseca.⁷⁴

Otro derivado benzodiazepínico el RO 11-3128 (3-metil-clonazepam) utilizado como agente cistosomicida con los mismos efectos que las benzodiazepinas, han sido revertidos por el RO 15-1788.⁷⁰⁻⁷⁵

Revierte la depresión respiratoria causada por las benzodiazepinas, no afecta la función cardiovascular (Gerold y Hefti), -- gastrointestinal (Müller), endocrinológicos (Lotz, 1982), o renales (Daum). El midazolam en dosis entre 0.2 mg./kg. de peso abolió la actividad del nervio frénico, el RO 15-1788 en dosis de 0.06mg. por kg. y 1 mg./kg. de peso y el RO 15-3505 en dosis de 0.2 mg. a 2 mg./kg. de peso revirtieron los efectos del midazolam sobre la actividad del nervio frénico.⁷⁶

Los efectos farmacológicos intrínsecos son observados en dosis muy altas como son: inmovilidad, piloerección y rigidez en gatos (100 mg./kg. i.v. y 300 a 1000 mg./kg. intraperitoneal), exoftalmos, posición buda, vocalización, rigidez muscular, catatonía, hipersalivación y actividad locomotora reducida en ratas (30 mg. por kg. i.v. y 100 mg. por kg. intraperitoneal). Los efectos del diazepam y clonazepam fueron antagonizados por el RO 15-1788, --- cuando se administraba después de altas dosis de flunitrazepam ---⁷⁷ ocurrían convulsiones ocasionando la muerte en algunos animales.

Cuando las benzodiazepinas son usadas crónicamente sus ----

acciones pueden ser modificadas por la tolerancia, y la dependencia física, si se llegan a interrumpir bruscamente se puede producir síndrome de abstinencia semejante al del etanol, barbitúricos o debido a un ataque motor. El RO 15-1788 al ser estudiado en gatos con tratamiento crónico de flurazepam causó síndrome de abstinencia al ser administrado. La dosis del antagonista fue de 2 a 100 mg. por kg. de peso, el tiempo del síndrome de abstinencia -- tuvo la misma duración de acción que el RO 15-1788. Este síndrome se caracterizó por temblores de cara, orejas, respuesta interactiva, piloerección, dilatación pupilar, salivación, incremento de la respuesta respiratoria y del tono muscular.⁷⁸

Una benzodiazepina antagonista la B-carboline se ha observado que puede interactuar con el receptor morfínico antagonizando sus efectos, disminuye el tiempo del sueño y la depresión respiratoria, aumenta el consumo de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral no se observó antagonismo cuando se administró anestesia con halogenado. Interesante es tener una acción antagonista en los receptores mu de la analgesia. Este efecto puede producir un aumento³⁵⁻⁻⁷⁹ de la analgesia en los experimentos observados.

RESULTADOS

En base al protocolo diseñado para ésta revisión bibliográfica y habiendo cumplido con las variables propuestas para ésta tesis como son: el planteamiento del problema, la verificación de la hipótesis y el logro de los objetivos, vertimos en forma resumida los resultados obtenidos en la siguiente forma.

Durante el planteamiento del problema discutimos la problemática que tiene el anestesiólogo al administrar medicamentos con acciones depresoras o estimulantes del sistema nervioso central y en diferentes órganos de la economía, en ocasiones mínimos y otras veces con consecuencias fatales. Nos propusimos a - revisar los diferentes conceptos desde los básicos sin tratar de copiar o hacer un texto sino describir en forma útil consultando una amplia bibliografía para que los compañeros anestesiólogos y todos aquellos interesados en el empleo de las benzodiazepinas estén alertas de sus posibles consecuencias, acciones y conozcan el mecanismo de acción de éstos compuestos.

Desde su introducción en la práctica médica las benzodiazepinas se emplean comúnmente por sus propiedades terapéuticas y - baja toxicidad son medicamentos psicotrópicos que se caracterizan por inhibir algunas funciones del ser humano, produciendo: ansiólisis, amnesia anterógrada, hipnósis, relajación muscular,

efecto anticonvulsivante, etc. Por ello se considera de gran -
utilidad en varias ramas de la medicina.⁶

En el campo de la anestesiología clínica las propiedades -
anteriormente mencionadas, la hacen útil en la etapa preanesté-
sica debido a que inducen el sueño farmacológico, evitando los-
problemas en el preoperatorio y el stress quirúrgico. Otro punto
de interés el poder utilizarlos como inductor en pacientes de -
alto riesgo por su alta estabilidad cardíaca.⁹

Se revisó la estructura química siendo de gran interés los
cambios en diferentes radicales, ocasionando nuevos compuestos-
con diferente duración de acción y propiedades farmacológicas
como el diltiazem que es una benzodiazepina que involucra un me
canismo de acción sobre los canales de calcio. El midazolam --
cuya base es el anillo de nitrógeno, que le permite ser soluble
en agua y se preparada en solución acuosa, inyectable bien tole
rada, es poco tóxico y no ha demostrado tener efectos teratogé-
nicos, sus metabolitos son poco activos, se ha revisado y resu-
mido las propiedades de nuevas benzodiazepinas.¹³

En cuanto a su farmacocinética y farmacodinamia debemos re
cordar el alto porcentaje de unión a las proteínas y su actividad
dentro de la circulación enterohepática y la prolongación de sus
metabolitos en el organismo pudiendo causar tolerancia.

Se habla de la gran seguridad a su administración mas no -

deja de tener efectos indeseables, se debe tener cuidado para evitar la tromboflebitis en el sitio de inyección, la producción de hiperdipsia en animales experimentales, así como otros síntomas de irritación al sistema nervioso central, y en los casos mas severos evitar llegar a la complicación mayor que es el paro respiratorio.

24-38

Las benzodiazepinas pueden causar abuso y dependencia, siendo éste un hecho real ya que el hombre de nuestros días necesitan productos químicos que le induzcan el sueño por lo que estos medicamentos han tenido auge en éste campo ocasionando problemas a la sociedad por la alta frecuencia de drogadicción y dependencia así como el síndrome de abstinencia al ser retirado el medicamento. También se habla de que inhibe los leucocitos polimorfonucleares.

28-34-35

Durante varios años el mecanismo de acción de las benzodiazepinas permaneció desconocido a pesar de la intensa investigación clínica, actualmente sabemos de la teoría del receptor que interactúa con los fármacos de manera selectiva. --

10

Dentro del cerebro hay una gran variedad en la densidad farmacológica de los receptores, mencionamos en esta revisión los diferentes grados de densidad, involucrando al ácido Gama-amino-butírico (GABA) con gran afinidad para el receptor que impide que aumente el diámetro de los poros de la membrana post

sináptica, las moléculas de sodio permanecen en el espacio extracelular y las de potasio y cloro llegan a éste espacio logrando una hiperpolaridad de la membrana postsináptica. ⁴⁴⁻⁵¹

Se sabe que este GABA facilita la unión de las benzodiazepinas con moléculas estereoespecíficas situadas en la membrana neuronal postsinápticas, por lo que se piensa que el GABA es el responsable directo de éstas acciones. ⁴⁵

Otro problema resuelto es el efecto residual de los fármacos así como el ser ingerido accidentalmente (envenenamiento), reacciones de toxicidad que el anestesiólogo puede enfrentarse a ---- ellas. Actualmente contamos con antagonistas específicos y no específicos de las benzodiazepinas que guardan una relación directa de los receptores benzodiazepínicos revirtiendo la actividad farmacológica retornándola a sus funciones normales. ⁷⁰⁻⁷¹

C O N C L U S I O N E S

Las conclusiones obtenidas nos permiten definir un criterio evaluando los resultados finales anteriormente vertidos, así como la trascendencia que tiene el trabajo. Estas conclusiones se llevaron con el estudio de la hipótesis planteada y de los resultados obtenidos elaborados.

Esperamos que este trabajo sea un reflejo de ese algo aprendido y de ese mucho que ignoramos.

Ante el avance vertiginoso en el campo de nuestra especialidad, las benzodiazepinas ocupan gran parte de nuestra atención y esfuerzo; siendo esta la inquietud para la realización de este trabajo. En realidad desde hace ya varias décadas el advenimiento de productos administrados por vía intravenosa, fueron utilizados en diversas técnicas anestésicas buscando potenciar sedación y/o analgesia de los productos clásicos inhalatorios, hasta llegar a concebir la posibilidad de anestesia a base de analgésicos morfinicos.

En el campo de la medicina las benzodiazepinas han tenido un amplio uso, principalmente en el área de anestesiología.

Laboritt, refiere la protección que debe ejercerse a nivel sistémico a la respuesta agresora generados por el estado de stress quirúrgico, que de no llevarse a cabo trastorna y pone en peligro los procedimientos y la vida de los pacientes causadas-

por alteraciones endócrinas y metabólicas que perturban la homeostásis importantemente.

La meta que tratamos de obtener con ésta revisión bibliográfica fue la de investigar los nuevos conceptos científicos mas recientes de éstos medicamentos que nosotros empleamos en diferentes procedimientos.

B I B L I O G R A F I A G E N E R A L

=====

- 1.- Goodman, G.A.; Goodman, L.S.; Gilman, A.; Las bases farmacológicas de la terapéuticas. Sexta Edición, Editorial médica panamericana. México, D.F. 1981. Pág. 344-441
- 2.- Litter, M.; Farmacología. Cuarta Edición, Editorial El ateneo. 1971. Pág. 212-216.
- 3.- Drill, V.A.; Farmacología médica. Segunda reimpresión, Editorial La prensa médica. 1974. Pág. 395-396.
- 4.- Bellantuno, C.; Toqueni, J.G.; Benzodiazepines: clinical - pharmacology and therapeutic use. Drugs. 1980. 19; Pág. 195-219.
- 5.- Moreno, A.C.; Torres, V. L.; Diazepam, neurotransmisores y receptores benzodiazepínicos. Revisión bibliográfica. Rev. Mex. Anest. Epoca II 3:4, 1980. Pág. 239-243.
- 6.- Dundee, J.W.; Haslett, W.H.K.; The benzodiazepines. Brit. J. Anaesth. 1978. Pág.207-234.
- 7.- Garattini, M.D.; Mussini, M.D.; Randall, L.O.; The benzodiazepines. Editorial Raven press books. Tomo I. New York, 1973.
- 8.- Garattini, M.D.; Mussini, M.D.; Randall, L.O.; The benzodiazepines. Editorial Raven press books. Tomo II. New York. 1973.
- 9.- Dundee, J.W.; Wyant, G.M.; Anestesia intravenosa. Editorial Salvat. Reimpresión de la primera edición. Barcelona, España. 1981. Pág.265-285.
- 10.- Villarejo, D.M.; Receptores de benzodiazepinas. Rev. Mex. - Anest. 8;4;Oct-Dic. 1985. Pág.185.
- 11.- Meyers, F.H. Manual de farmacología clínica. Cuarta Edición El manual moderno. 1980. Pág.259-259.

- 12.- Greenblatt, D.J.; Divoll, M.; Abernethy, D.R.; Clinical - pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. Clinical-pharmacokinetics. 1983; 8. Pág.233-252.
- 13.- Gerecke, M.; Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. Br. J.Clin. Pharmac. 1983; 16. Pág. 115-16S.
- 14.- Pieri, L.; Preclinical pharmacology of midazolam. Br.J.-Clin. Pharmac. 1983; 16. Pág.17S-27S.
- 15.- Gemperle, M.; Kapp, W.; Midazolam and anaesthesia. Br.J. Clin. Pharmac. 1983; 16. Pág.187S-190S.
- 16.- Crawford, W.; Carl.P.; Andersen, R.; Comparison between-midazolam and thiopentone-based balanced anaesthesia for day case surgery. Br. J. Clin. Pharma. 1984; 56. Pág. -- 165S-169S.
- 17.- Gudgeon, A.C.; Hindmarch, I.; Midazolam:effects on psychomotor performance and sedation in normal volunteers. Br. J. Clin. Pharmac. 1983; 16. Pág. 121S-126S.
- 18.- Ziegler, G.; Ludwig, L.; Klotz, V.; Effect of midazolam on sleep. Br. J. Clin. Pharmac. 1983; 16. Pág.81S-86S.
- 19.- Heizmann, P.; Eckert, M.; Ziegler, W.H.; Pharmacokinetics and bio availability of midazolam in man. Br.J. Clin. - Pharmac. 1983; 16. Pág. 43S-49S.
- 20.- Amrein, R.; Eckert, M.; Haefele, H.; Pharmacokinetic and clinical considerations in the choice of a hypnotic.Br.-J. Clin. Pharmac. 1983;16. Pág.5S-10S.
- 21.- Schlappi, B.; Safety aspects of midazolam. Br. J. Clin.-Pharmac. 1983; 16. Pág.37S-41S.
- 22.- Dundee, J.W.; Belfast, Ir.; The benzodiazepines: Where - next ? Br. J. Anest. 1983; 55;4 Pág. 261-262.

- 23.- Martínez, V.I.; García, J.; Castañeda, T.R.; Alteraciones histológicas del endotelio venoso humano, secundarias a - la aplicación de diazepam. Rev. Mex. Anest. 1985; 8. Pág. 7-11.
- 24.- Dione, R.A.; Diazepam-induced thromphlebitis. J.Am. Dent Assoc. 1981;102; Pág. 824-826.
- 25.- Sellers, E.M.; Clinical pharmacology and therapeutics of Benzodiazepines. Can Med Assoc J. 1978;118. Pág.1533-1538.
- 26.- Bellantuno, C.; Toquen, J.G.; Garantini, S.; Benzodiazepines: clinical phramacology and therapeutic use. Drugs. - 1980;19. Pág. 195-219.
- 27.- Cooper, J.S.; Benzodiazepines mecanism and drinking in the water-deprived rat. Neuropharmacology. 1982;21. Pág. 775-780.
- 28.- Goldfarb, M.D.; Belghiti, M.D.; Gautero, H.; Bolvin, M.D.; In vitro effect of benzodiazepines on polymorphonuclear - leukocyte oxidative activity. Anesthesiology. 1984;60. - Pág. 57-60.
- 29.- Shaider, M.; Levinson, G.; Anestesia obstétrica. Ed.Salvat Barcelona España. Pág. 77-78.
- 30.- Cree, I.E.; Meyer, J.; Hailey, D.M.; Diazepam in labour. - Br. Med. J. 1973; 4. Pág. 251-253.
- 31.- Schiff, D.; Chan, G.; Stern, L.; Fixed drug combinations - and the displacement of bilirubin from albumin. Pediatrics. 1974, 48; Pág. 139-144.
- 32.- Davies, M.F.; Esplin, B.; Capek, R.; the effects of benzo - diazepines on spinal homosynaptic depression. Neuropharma - cology. 1985;24. 4. Pág. 301-307.
- 33.- Sepinwall, J.; Cook, L.; Mechanism of action of the benzo - diazepines. Fred Proc 1980; 39. Pág. 3024-3026
- 34.- Dundee, J. W.; Abuse of benzodiazepines. Br. J. Anest.1983 55. Pág. 1-2.

- 35.- Rosenberg, H.C.; Chiu, T.H.; An antagonist-induced - benzodiazepine abstinence syndrome. European Journal of pharmacology. 1982; 81. Pág. 153-157.
- 36.- Geller, H.M.; Hoffer, B.J.; Taylor, D.A.; Electrophysiological actions of benzodiazepines. Fed. Proc. 1980 39:12. Pág. 3016-23.
- 37.- Ghoneim, M.M.; Mewaldt, S.P.; Thatcher, J.W.; The -- effect of diazepam and fentanyl on mental, psychomotor and electroencephalographic functions and their rate of recovery. Psychopharmacologia, 1975. 44:1. Pág., 61-66.
- 38.- Ichimaru, Y.; Moriyama, M.; Gomita, Y.; Gastric lesions produced by conditioned emotional stimuli in the form-- of affective communication and effects of benzodiazepines. Life Sciences. 1983;34. Pág. 187-192.
- 39.- Islas, V.J.; Astorga, J.; Triazolam en la medicación - preanestésica comparación con diazepam, lorazepam y - placebo. Rev. Mex. Anest. 1985;8. Pág. 91-97.
- 40.- Nicholson, A.N.; Stone, B.M.; Activity of the hypnotics flunitrazepam and triazolam in man. Br. J. Clin Pharm.- 1980;9. Pág. 187-194.
- 41.- Phillips C.T.; Wilson, R.D.; Comparative studies of cardiopulmonary effects of two parenteral benzodiazepines. Fed. Proc. 1974;33. Pág. 510-514.
- 42.- Male, C.G.; Johnson, H.D.; Oral benzodiazepine premedication in minor gynecological surgery. J. Anaesth. 1984 56. Pág. 499-507.
- 43.- Guidotti, A.; Baraldi, M.; Leon, A.; Costa, E.; Benzodiazepine; a tool to explore the biochemical and neurophysiological basis of anxiety. Fed. Proc. 1980;27. Pág. 3039-3042.

- 44.- Rudzir, A.D.; Hester, J.B.; The benzodiazepines.- Raven Press, New York. 1973. Pág. 285-297.
- 45.- López, C.L.; Tesis: los receptores benzodiazepínicos a nivel de el sistema nervioso central. -- División de estudios superiores. I.M.S.S. U.N.A.M. México, D.F. 1982.
- 46.- Lefur, G.; Guilloux, F.; Rufat, P.; Peripheral - benzodiazepine binding sites: effects of pK 1195-, 1-(2-chlorophenyl)-N-methyl - (1-Methylpropyl)- 3 isoquinoline-carboxamide. Life Sciences. 1983: 32. Pág; 1849-1956.
- 47.- Guidotti, A. ; Baraldi, M.; Acosta, E.; 1-4, benzodiazepines and gamma aminobutyric acid. Pharmacological and biochemical correlates. Pharmacology. -- 1979;19 Pág. 267-273.
- 48.- Mohler, H.; Okada, T.; Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. Sciences 1977; 198. Pág. 849-851.
- 49.- Garish, M.; Snyder, H.S.; Benzodiazepine recognition. Sites on Gaba receptor. Nature. 1980:237. Pág. 651-652.
- 50.- Regan, W.J. Roeske, R.; Yamamura, I.H.; The benzodiazepine receptor: Its development and its modulation by GABA , The J. Pharm. and Ex. ther. 1982;212;1 -- Pág. 137-143.
- 51.- Speth, R.C.; and cols. The benzodiazepines receptor-of mammalian brain. Fed. Proc. 1980:39 (12), Pág.--- 3032-3037.
- 52.- Mennini, T.; Garattini, S.; Minireview benzodiazepine receptors correlation with pharmacological responses in living animals. Life Sciences. 1982:31. Pág.2025-2035.

- 53.- Moreno, A.C.; Efectos de la aminofilina sobre la hipnósis producida por el diazepam. Rev. Mex. Anest. 1984;7. Pág.-77-80.
- 54.- Montaño, R.A.; Modificaciones en el electroencefalograma al antagonizar diazepam y flunitrazepam con aminofilina. Rev. Mex. Anest. 1984;7. Pág, 67-75.
- 55.- Strirt, A.J.; Aminophylline in a diazepam antagonist. -- Anesth Anal. 1981;60. Pág. 767-768.
- 56.- Arvidsson, J.B.; Barro, E.J.; Aminophylline antagonize - diazepam sedation in man. Lancet. 1982;8313. Pág. 1467-1471.
- 57.- Collins, V.J. Anestesiología. Segunda edición. Ed. inter americana. México, D.F. 1981. Pág. 374-376.
- 58.- Christensen, K.N.; Hunttel, M.; Naloxone does not antagonize diazepam-induced sedation. Anesthesiology 51:187, --- 1979.
- 59.- Bele, E.F.; the use of naloxone in the treatment of diazepam poisoning. the Journal of Pediatrics. 1975, 87:5. --- Pág. 803-804.
- 60.- Jordan, C.; Tech, B.; Lehane, J.R.; Respiratory depression following diazepam. Anesthesiology. 1980;53. Pág. 293-298.
- 61.- Duka, T.; Millan, M.J.; Ulsamer, B.; Naloxone attenuates the auxiolytic action of diazepam in man. Life Sciences. - 1982;31. Pág. 1833-1836.
- 62.- Bell, F.C.; Naloxone reversal of diazepam effects. Anesthesiology. 1980;53. Pág. 264.
- 63.- Ruprecht, J.; Physostigmine reversal of diazepam. Anesthesiology. 1980;53. Pág. 180-181.
- 64.- Larson, F.G.; Hurlbert, B.J.; Wingard, D.; Physostigmine - reversal of diazepam-induced depression. Anesth and Analg. 1977;56;3. Pág. 348-351.

- 65.- Ghonem, M.M.; Antagonism of diazepam by physostigmine. *Anesthesiology*. 1980;52. Pág. 372.
- 66.- Garber G.; Physostigmine atropine solution fails to reverse diazepam sedation. *Anesth Analg*. 1980;59. Pág.-58-60.
- 67.- Bidwai, V.; Reversal of diazepam induced postanesthetic somnolence with physostigmine. *Anesthesiology*. - 1979;52. Pág. 256-259.
- 68.- Martin, I.L.; The benzodiazepine receptor: functional complexity. *Trend in pharmacological sciences*. 1984;5. Pág. 343-347.
- 69.- Petersen, E.N.; Jensen, L.H.; Proconflict of benzodiazepine receptor inverse agonists and other inhibitors of GABA function. *Eur. J. Pharmacology*. 1984;103. Pág. 91-97.
- 70.- Hunkder, W.; Mohler, H.; Pieri, L.; Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature*. 1981;290. Pág. 514--516.
- 71.- Gath, I.; Weidenfeld, J.; Collins, G.I.; Electrophysiological aspects of benzodiazepine antagonist, -- RO 15-1788 and RO 15-3505. *Br. J. of clinical pharmacology*. 1984;18;4. Pág. 541-547.
- 72.- Boyle, C.; Labe, R.; Darrag, A.; RO 15-1788, Antagonize the effects of diazepam in man without affecting its bioavailability. *British. J. of Anaesthesia* 1983;55. Pág. 349-356.
- 73.- Darrach, A.; Lomber, E.I.; Donnie, W.; Reversal of benzodiazepine induced sedation by intravenous RO 15-1788. *Lancet*. 1981; 2 . Pág. 1042-1046.

- 74.- Klotz, U.; Ziegler, G.; Reimann, I.; Pharmacokinetics of the selective benzodiazepine antagonist RO 15-1788 in man. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1984;27:1 Pág. 115-117.
- 75.- Darragh, A.; Lambe, R.; Scully, M.; Brick, I.; Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist, RO 15-1788. The Lancet. 1981;4 Pág. 8-10.
- 76.- Gordon, G.; Grundy, E.M.; Al-khudhaire, D.; Antagonism of the effects of midazolam on phrenic nerve activity in the dog by RO 15-1788 and RO 15-3505. Br. J. Anaesth. 1984;56. Pág. 1161-1165.
- 77.- Little, H.; Bichard, A.R.; Diferential effects of the benzodiazepine antagonist RO 15-1788, after "general anaesthetic" doses of benzodiazepines in mice. Br.J. Anaesth. 1984;56. Pág. 1153-1158.
- 78.- Scharf, M.F.; Feil, P.; Acute effects of drug administration and with drawal on the benzodiazepine receptor. Life Sciences. 1983;32. Pág. 1771-1777.
- 79.- Myslobodsky, M.; Feldon, J.; Lerner, T.; Anticonflict action of sodium valproate, Interaction with convulsant-benzodiazepine (RO15-3663) and imidazodiazepine (RO 15-1788). Life Sciences. 1983;33. Pág. 317-321.