

11202
2ej
61



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Post Grado
Centro Médico Nacional

I M S S

REVERSION DE LOS EFECTOS CLINICOS
DEL DIAZEPAM EN EL POSTANESTESICO
EN EL PACIENTE PEDIATRICO
(Fisostigmina - Aminofilina - Naloxona)

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA
p r e s e n t a

Dr. Ramiro A. Tobón Nochebuena



México, D. F.



Agosto 1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INTRODUCCION

Durante las últimas décadas los investigadores han tomado gran impulso en la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas; el conocimiento de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos así como sus mecanismos de acción han proporcionado importante información de utilidad fundamental en la terapéutica empleada en anestesiología.

El empleo de sustancias que modifiquen los efectos del stress, miedo, tensión, ansiedad; el hombre, las ha buscado a través de la historia y que ha denominado como sedantes. Las benzodiazepinas se sintetizaron a partir de 1930, sin embargo la primera benzodiazepina de éxito nació en los laboratorios Roche por el grupo Sternbach a fines de los cincuenta y fue el "clorodiazepóxido". Desde entonces se han sintetizado más de 2000 benzodiazepinas, no obstante, son pocas las que han cubierto los requisitos para su uso en el humano¹.

Aunque las benzodiazepinas no fueron sintetizadas para su uso clínico en anestesiología, y por el momento actual - están muy lejanas de ser el modelo ideal de anestésico, debido a sus características farmacológicas. Sus acciones resultan prácticamente en el sistema nervioso central y los más prominentes de estos efectos son sedación, hipnosis, relajación muscular central, actividad anticonvulsiva, efecto "estabilizante" autonómico y respuesta endócrina al stress, así como la normalización de la acción en la supresión de -

la conducta por castigo (usualmente llamada como "anticon-flicto" o acción ansiolítica)².

El diazepam forma parte de las benzodiazepinas, es de acción intermedia, los primeros estudios farmacológicos y clínicos fueron reportados por Randall y Cols. en 1961³, se conoció como Ro-5-2807, en esa época se utilizó en la práctica psiquiátrica en los estados de ansiedad y de tensión - (Towler, 1962)⁴. Fue en Francia en 1964 donde se describe su uso en el estado preoperatorio por Du Cailier y Cols.⁵. Además, los trabajos escandinavos de Stouner y Endresen (1965, 1966)⁶, fueron los primeros en reportar su uso como agente único en la inducción anestésica; en la actualidad existen muchos reportes confirmando este propósito; sin embargo su uso está limitado como agente de inductor intravenoso, ya que han aparecido nuevas benzodiazepinas de acción corta como el midazolam⁷⁻⁸.

Químicamente el diazepam es el 7 cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepam-2-ona. Su estructura química se aprecia en la figura 1.

El diazepam es una base cristalina con peso molecular de 284.78, con un pH de 6.4 a 6.9. No obstante, que el diazepam se pone turbio al diluirse, su potencia no parece afectarse. Tiene una vida media de distribución de 9 a 130 minutos, el volumen de comportamiento central de 10.3 l/ - Kg.; con vida media de eliminación mayor de 31 horas y con aclaramiento plasmático de 26 a 35 ml./m. Se une a las proteínas plasmáticas en un 98%, se excreta la mitad en 10 horas y el resto de 2 a 8 días el 70 por ciento por orina, el 10% como derivado dimetiloxazepam, el 10% como compuesto - hidroxilado y el resto como oxazepam.

De acuerdo a los conceptos actuales de su mecanismo de acción⁹, las benzodiazepinas interactúan con sitios específicos de alta afinidad de unión, los cuales son identificados en el sistema nervioso central por las técnicas de radioligandos. Esta interacción resulta de intercambio de la sinapsis GABA-érgica. Los cambios moleculares se inician en la interacción de las benzodiazepinas con su receptor que están acoplados a los receptores del GABA y a las proteínas que contienen los canales de cloro como parte de un complejo supramolecular. El GABA y la glicina son aminoácidos involucrados como neurotransmisores inhibitorios o neuromoduladores que interactúan en este mecanismo de acción, el primero en sistema nervioso central, y el segundo en tronco cerebral y médula espinal. Los receptores benzodiazepínicos fueron identificados por Mohler y Okada en 1977¹⁰⁻¹¹. Este mecanismo se ilustra en la figura 2.

Los centros nerviosos más comprometidos del efecto del diazepam son las áreas del sistema límbico: el hipocampo, a m i g d a l a, tálamo, fornix y cuerpo estriado; en estas zonas se ejerce la influencia de las emociones en la actividad c o r t i c a l, Papex, 1937¹², demostró que es en la amígdala el sitio de acción del diazepam, donde el impacto del agente rompe la disposición de la actividad neuronal que es responsable de la ansiedad. De esta forma, se explican sus propiedades farmacológicas como son: anticonvulsivante, sedante, relajación muscular de tipo central y finalmente amnesia¹³.

El diazepam y otras benzodiazepinas, al igual que los anestésicos empleados como agentes de inducción o mantenimiento provocan en el período postanestésico algunos efectos indeseables secundarios ya sea por acción depresora o estimulante, con repercusión en las funciones de algunos or

ganos o sistemas de la economía; estos, pueden ser mínimos-tolerables, en tanto otros llegan a comprometer la vida de los pacientes.

Recientemente, se han descubierto compuestos derivados de la imidazodiazepina que bloquean o antagonizan los efectos de las benzodiazepinas a nivel de sus receptores en forma específica en sistema nervioso central, de estos tenemos el Ro-15-1788 (Flumazepil) y el Ro-15-3505 (Hunkeler y Cola 1981)¹⁴. En nuestro medio actualmente no se cuenta con estos antagonistas específicos; sin embargo, existen suficientes reportes que los han evaluado para revertir en forma selectiva los efectos adversos en el período post-operatorio por sobredosificación de benzodiazepinas¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹.

No obstante, los avances enunciados en líneas anteriores, aún, en otros medios se siguen empleando drogas no específicas para revertir los efectos adversos de las benzodiazepinas, sin determinar claramente su sitio de acción -- pero que sus efectos han sido satisfactorios en bloquear estas acciones. El objetivo de este estudio fue el de comparar el grado de antagonismo de los efectos del diazepam en el post-anestésico de tres fármacos: la fisostigmina, aminofilina y naloxona; los resultados fueron evaluados mediante pruebas bioestadísticas. En las figuras 3, 4 y 5 se muestran las fórmulas de estas sustancias.

MATERIAL Y METODO

De la población que se atiende quirúrgicamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, I.M.S.S. se tomó una muestra al azar de 80 pacientes (escolares y adolescentes), sin distinción de sexo y peso corporal, con riesgo anestésico quirúrgico I-II según la Sociedad Americana de Anestesiología (A.S.A.). El tiempo anestésico fué de 60 a 90 minutos con promedio aritmético de 75 minutos. A todos los niños se les efectuó una valoración preanestésica un día antes de la operación para la evaluación del estado físico, se eliminaron del estudio aquellos pacientes con alteraciones en el sistema nervioso, ingesta crónica de tranquilizantes o depresores del sistema nervioso, historia de alergia, hipersensibilidad; se les indicó como medicación preanestésica diazepam 0.3 mg. por kilogramo de peso corporal por vía intramuscular, 45 minutos antes de pasar a sala de operaciones. Al llegar al quirófano se les valoró su estado de conciencia; según la escala de Pandit²⁰: (4) paciente vigil, (3) vigil con tendencia al sueño, (2) dormido y despierta con facilidad, (1) dormido y despierta con estímulo importante, y (0) no despierta con ningún estímulo. Se les monitorizó para registro de sus parámetros clínicos: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial por los métodos convencionales durante los diferentes periodos de la anestesia: basal, inductivo, transanestésico y postanestésico cada 5 minutos hasta los 120 minutos después de la operación. La anestesia fue general balanceada, induciendo por vía endovenosa con diazepam 0.5 mg., citrato de fentanyl 5 mcgs, bromuro de pancuronio 80 microgramos por kilogramo de peso corporal cada uno; posteriormente se oxigena bajo mascarilla y se introduce un tubo endotraqueal --

controlándose la ventilación durante el mantenimiento con - enflorano a concentraciones variables, oxígeno al 40% y -- óxido nitroso al 60% en circuito semicerrado de reinhalación parcial tipo Bain con volúmenes de gases de acuerdo al - peso de los pacientes. Al finalizar el acto quirúrgico se - cerraron los gases anestésicos y se procedió a la emersión- de la anestesia. A partir de este momento la muestra se di- vidió en cuatro subgrupos: el primer subgrupo recibió naloxona a dosis de 2 mcgs., al segundo fisostigmina 20 mcgs., - el tercero aminofilina 3 mgs., todos por kilogramo de peso- corporal y a dosis única; el cuarto subgrupo no se le admi- nistraron drogas y se consideró como control. Desde los 5 - minutos del postanestésico, después a los 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos se evaluaron las siguientes pruebas: I.-Esta- do de conciencia (Pandit); II.-Respuesta verbal: (1) ningun- na, (2) incomprendible, (3) inapropiada, (4) confusa y (5)- orientada; III.- Prueba de orientación: (1) no respuesta, - (2) desorientado totalmente, (3) orientado solo en espacio- (4) orientado solo en tiempo y (5) excelente orientación en ambos; IV.- Prueba de apertura de ojos: (1) ninguna, (2) al dolor, (3) al llamar y (4) espontánea; V.- Prueba de des -- cripción subjetiva del paciente: (0) mala (ansiedad, tensi - ón), (1) satisfactoria (no ansiedad), (2) buena (no ansie- dad, no tensión), y (3) excelente²¹.

Los resultados fueron evaluados por métodos estadísti- cos. También se calificó el estado de Aldrete, hemodinámico y respiratorio.

RESULTADOS

Primero se realizó una evaluación estadística exhaustiva de la recuperación de la conciencia, mediante la prueba t de Student. En el cuadro I observamos los valores promedios de los cuatro subgrupos en los diferentes tiempos del --postanestésico estudiado; de la misma forma se aprecian las curvas de cada uno de ellos en el histograma de la figura --No. 6.

Mediante la prueba "t" se compararon el promedio aritmético de los tiempos totales de cada subgrupo con el control, así en el cuadro II apreciamos su evaluación estadística, y en la figura 7 su representación gráfica.

En el cuadro I se observa la evolución progresiva de la recuperación del estado de conciencia; demostrando como la fisoatigmina presenta desde los primeros minutos calificaciones elevadas (15 minutos); en segundo lugar la aminofilina y finalmente la naloxona que lo logra hasta los 45 minutos que es una recuperación semejante a la del control. Al analizar estadísticamente estos valores globales mediante la prueba t de Student, se confirma en el cuadro II como la calificación más alta es con fisoatigmina con un tiempo promedio de 3.54 ± 0.48 con una $p < 0.005$ con una significancia estadística; en seguida la aminofilina con valores promedio de 3.11 ± 0.64 . Finalmente la naloxona con valores --promedio semejante a los de control con $p > 0.05$ sin significancia estadística.

Al evaluar la respuesta verbal en los diferentes tiempos en el periodo postoperatorio, en el cuadro III muestra-

la evolución de la respuesta y en la figura 8 su representación gráfica.

La evaluación estadística de los resultados de los promedios globales de la respuesta verbal con prueba "t" se muestran en el cuadro IV y en la figura 9.

Al evaluar los resultados de esta variable, nuevamente se manifestó la fisostigmina como revertidor excelente, como se observa en el cuadro III, la respuesta verbal se inicia como inapropiada-confusa ya a los 15 minutos, sin embargo, en los otros subgrupos hay retardo en la respuesta. Estadísticamente la mejor respuesta se obtuvo con fisostigmina con una calificación de 4.06, con una $p > 0.1$ que no tiene significancia estadística al igual que el resto de los demás fármacos.

Los resultados de la prueba de orientación, la evolución en los diferentes tiempos del postoperatorio se muestran en el cuadro V y su representación estadística en la figura 10.

Los resultados de los promedios totales de la prueba de orientación al ser sometidos mediante la prueba t, se manifiestan en el cuadro VI y en la figura 11.

La interpretación de los resultados de la prueba de orientación a través de los diferentes tiempos presentados en el cuadro V se observa clara recuperación de este parámetro desde los 15 minutos con calificaciones por arriba de los 4 "puntos" sin llegar a su calificación máxima en el tiempo tope; por otra parte se observa la paradoja con el grupo control sin revertidor, la calificación se obtuvo hasta los 5 puntos. La aminofilina el grado de orientación fue

gradual, sin embargo, a pesar de que la naloxona su evolución fue más retardada, al final su promedio aritmético fue semejante al de fisostigmina. Esta variable al ser sometida a la prueba t, el mejor promedio aritmético se obtuvo en el subgrupo de fisostigmina con 4.23 ± 0.84 con $p < 0.1$ que no es estadísticamente significativo; mientras que el grupo de naloxona con un promedio aritmético tan bajo hasta de 3.20 ± 0.94 con $p < 0.05$ con significación estadística.

La prueba de apertura de los ojos fue evaluada estadísticamente en cuatro puntos, la evolución de los resultados en los diferentes tiempos del postanestésico se aprecia en el cuadro VII y su representación gráfica en el histograma de la figura 12.

Los promedios aritméticos totales de cada subgrupo para la prueba de apertura de los ojos fue valorada por prueba t y sus resultados se observan en el cuadro VIII y en la figura 13.

A pesar de que al final del estudio de este parámetro los tres primeros subgrupos mostraron un puntaje máximo, se observa como en el grupo control presentó más tardíamente la recuperación con una calificación menor de 3 hasta los 60 minutos, sin embargo la fisostigmina desde los 15 minutos su respuesta de 3.25 de promedio se acrecenta y se mantiene hasta el final. Por otra parte, la naloxona se mantiene como en los demás parámetros con una respuesta tardía y lenta; y la aminofilina con valores intermedios. Al someter estos resultados por procedimiento estadístico, nuevamente la fisostigmina predomina ampliamente sobre los demás valores con una $p < 0.01$, que mantiene su significancia estadística.

tica.

En la prueba de descripción subjetiva, un parámetro -- que nos describe el efecto de estos fármacos en los diferentes tiempos del postoperatorio, los resultados se calificaron en cuatro puntos como se muestra en el cuadro IX y en la figura 14.

En el cuadro X y en la figura 15 se observa su representación estadística.

La evolución que siguieron los subgrupos en esta variable dependieron de las acciones farmacológicas de cada droga; de tal manera que el grupo control sin revertidor mantuvo a los pacientes bajo su efecto hasta que terminó la acción del diazepam, es el motivo de calificación elevada; en seguida tanto la aminofilina como la fisostigmina siguieron un curso semejante. Finalmente la naloxona sin resultados satisfactorios. Lo anterior queda reflejado en el análisis estadístico de los promedios aritméticos en donde los tres fármacos tuvieron una $p > 0.1$ que no tiene significancia estadística.

Otra manera de evaluar el efecto de los revertidores - en los fármacos de los subgrupos, es por medio de la recuperación del estado físico por el índice de Aldrete, cuya evolución se observa en el cuadro XI y en la figura 16.

La repercusión estadística de los promedios aritméticos se aprecian en el cuadro XII y en la figura 17.

La recuperación del estado físico por fisostigmina a pesar de que a los 5 minutos sus valores se muestran los --

más bajos de el resto de los subgrupos, su efecto se manifestó rápidamente con índices elevados a los 15 minutos hasta el final del estudio con recuperación prácticamente completa a los 30 minutos; este valor por prueba t resulto 9.60 ± 0.39 que no tiene significancia estadística. Continuaron en orden progresivo la aminofilina, naloxona y el control; al parecer estos dos grupos finales siguieron una evolución normal, que estadísticamente presentaron una p menor de 0.1.

En el cuadro XIII se muestran los promedios aritméticos de los minutos que tardaron en recuperarse cada uno de los subgrupos en las diferentes pruebas realizadas.

Su interpretación estadística mediante la prueba t se observa en el cuadro XIV y en la figura 18.

La evaluación del comportamiento cardiocirculatorio y respiratorio ante los diferentes revertidores se realizó su análisis estadístico mediante χ^2 . Se compararon para el hemodinámico los periodos anestésicos (basal, inductivo y --- transanestésico) versus los periodos postanestésico (inmediato y mediato); en tanto para el comportamiento respiratorio el periodo basal versus los periodos postanestésicos -- (inmediato y mediato). Los resultados se observan en los -- cuadros XV, XVI, y XVII.

DISCUSION

Los efectos de la mayoría de las drogas resultan de su interacción con componentes macromoleculares funcionales del organismo, alterando la función del componente celular involucrado y provocando una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos. Las drogas se denominan agonistas cuando causan efectos como resultado de la alteración directa de las propiedades funcionales del "receptor" con el que interactúan. Los compuestos desprovistos por sí mismos de actividad farmacológica intrínseca pero que causan efectos por inhibición de la acción de un agonista específico se llaman antagonistas. También se debe aclarar que ciertas drogas interactúan específicamente con pequeñas moléculas y iones que se encuentran normal o anormalmente en el organismo y que no son receptores; otras drogas son análogos estructurales de constituyentes biológicos normales, que al incorporarse a componentes celulares alteran la función: "mecanismo de falsa incorporación". Hay un grupo de agentes que actúan por mecanismos más físicos químicos, algunos de ellos poco conocidos.

Ante los conceptos anteriores, para este estudio se evaluaron la fisostigmina, naloxona y aminofilina como "antagonistas no específicos" para revertir los efectos residuales del diazepam, tanto anímicos como funcionales. De éstos la fisostigmina demostró ser la más rápida en actuar, enseguida la aminofilina y al final la naloxona en relación con el subgrupo basal.

En la literatura, se han publicado resultados contradictorios en las últimas décadas relacionados al antagonismo de algunos efectos de las benzodiazepinas por el salicilato de fisostigmina. Se han reportado la reversión de efectos tóxicos o secundarios por la fisostigmina algunas veces en forma espectacular²²⁻²³⁻²⁴⁻²⁵ como estados confusionales, sedación prolongada, somnolencia y coma; tanto en el humano como en los animales de experimentación²⁶⁻²⁷. Sin embargo, otros autores no encontraron manifestaciones de reversión a las benzodiazepinas por la fisostigmina²⁸⁻²⁹.

La fisostigmina se ha empleado como antídoto efectivo - después de sobredosis de anticolinérgicos³⁰, fenotiazinas³¹, antidepressivos tricíclicos³²⁻³³; para revertir la depresión-postanestésica (somnolencia y desorientación) por benzodiazepinas, halogenados³⁴, morfínicos³⁵ etc. Todos ello provocan depresión del sistema nervioso central. Así, Forrer y Miller (1958)³⁶ realizaron los primeros reportes sobre este antagonismo su mecanismo de acción al principio desconocido, actualmente se sabe que actúan a través de las vías colinérgicas³⁷⁻³⁸. Si bien el diazepam actúa sobre las neuronas colinérgicas, inhibiendo la acetilcolina en varias regiones límbicas; la fisostigmina inhibe la acetilcolinesterasa, haciendo que este neuromodulador se acumule en los receptores produciendo respuestas en toda la extensión del sistema nervioso; se ha propuesto también el efecto analeptico sobre el sistema reticular ascendente²⁴⁻³⁹. Ante estas observaciones y los resultados obtenidos, solo algunos efectos de las benzodiazepinas son antagonizados por la fisostigmina y son aquellos debidos a la depleción en algunas estructuras, otros efectos no son debidos a este sistema. Esto podría explicar parcialmente algunos resultados contradictorios.

Larson G F, 1977²⁴, Hill G E, 1977³⁴, Bidwal A V 1979³⁵, demostraron la eficacia de la fisostigmina para revertir la depresión del sistema nervioso después de la administración de varias combinaciones de diazepam y de otros depresores; - los tiempos de recuperación de la conciencia fueron semejantes a los observados en nuestro estudio, a pesar de que el lote de Larson eran mujeres adultas, ellos a los 30 minutos finalizaron el estudio por manifestación de náuseas y vómitos hasta en un 70% y con cambios en la frecuencia cardiaca y presión arterial no mayores del 10 por ciento, cuando las dosis fueron de 2 mg. de fisostigmina, mientras que con dosis de 1 mg. la incidencia de náuseas y vomito fue del 10%. Spaulding⁴⁰ al estudiar el efecto de la fisostigmina sobre la depresión respiratoria inducida por diazepam concluye que ésta reversión solo es transitoria mientras persiste el efecto y que al caer el nivel plasmático los pacientes vuelven al estado depresor. En nuestro trabajo las cifras basales con las encontradas en el postanestésico al ser comparadas estadísticamente mediante χ^2 mostraron una $p < 0.005$. Tampoco se apreciaron efectos muscarínicos en las evaluaciones hemodinámicas comparativas.

Cuka, 1980⁴¹, menciona que la asociación atropina fisostigmina no revierte totalmente los efectos del diazepam y -- que es más efectiva cuando se utiliza en forma única.

Al parecer los resultados estadísticos en este estudio, quedo demostrado que la aminofilina se ubicó en segundo término como revertidor del diazepam. Los primeros ensayos de la aminofilina como antagonista su uso fué como analéptico - en ataques de apnea⁴²⁻⁴³⁻⁴⁴, coma, paraplejia⁴⁵ en diferente tipo de pacientes. Stirt, 1981⁴⁶ describe un caso clínico --

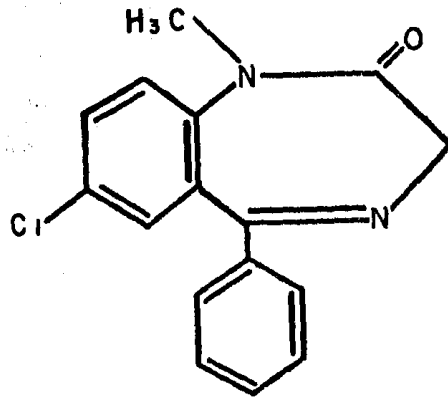
por sobredosificación de diazepam revertido con aminofilina, a partir de entonces diferentes autores la han aplicado con esta finalidad⁴⁷; de manera semejante a la fisostigmina han habido reportes con buenos resultados y otros estudios no satisfactorios⁴⁸. Phillips y Cols.⁴⁹ demostraron que el diazepam incrementa la liberación de adenosina y sus metabolitos y deprime la liberación de acetilcolina de la corteza cerebral, los efectos del diazepam por la acetilcolina liberada son eliminados por la teofilina la cual es un antagonista de la adenosina. Puesto que las metilxantinas bloquean los receptores adenosina en el sistema nervioso⁵⁰ es posible que el antagonismo entre aminofilina y diazepam pueda ser indirecto, estando involucrado un mecanismo purinérgico (Wagner y Katz, 1983)⁵¹.

La dosis de aminofilina utilizada por los diferentes autores varía de 2 a 5 mg./kilogramo con promedio de 3 mgs. Las pruebas psicomotoras han sido desde las clásicas hasta las más modernas y elaboradas; sin embargo los resultados han coincidido; de la literatura revisada no se han encontrado estudios en niños. En nuestros resultados apreciamos un retardo de recuperación hasta de 15 minutos en relación al índice de Aldrete mostraron una $p < 0.1$ hemodinámicamente se observó su efecto estimulante con incremento en tales cifras con una $p > 0.05$ pensando que esta diferencia se debe a la aminofilina.

El tercer antagonista valorado en este estudio para el diazepam fue la naloxona; se ha demostrado utilidad para -- bloquear algunas acciones farmacológicas. Bell, 1975⁵², la usó para sobredosificación de diazepam y Moss, 1973⁵³ para la intoxicación con barbitúricos, alcohol y diazepam. Theodora 1980⁵⁴ la utiliza para atenuar el efecto ansiolítico -

del diazepam. Sonbríé 1980⁵⁵, realiza en ratas estudios sobre su efecto en la conducta; estos trabajos y otros más -- han demostrado su acción de reversión con la particularidad de que las dosis han sido elevadas a las requeridas para antagonizar los efectos morfinicos. Esto explica el poco efecto obtenido en nuestro estudio. Por otra parte, Castellano-1984⁵⁶ habla sobre el antagonismo de la naltrexona sobre el flunitrazepam tanto en la conducta como en la actividad locomotora en el mono. Se concluye en este trabajo que los antmorfinicos (naloxona y naltrexona) actúan a nivel de receptores opioides los cuales están involucrados sobre la actividad locomotora y procesos de memoria. También se ha demostrado recientemente que algunos procesos importantes de la conducta dependen de la liberación de opioides endógenos localizados en el cerebro. Duka 1981⁵⁷, Billingsley⁵⁸ demostraron en ratas que la naloxona bloqueaba el efecto anticonflicto del clordiazepóxido y diazepam. Además el tratamiento con diazepam parece provocar liberación de encefalina -- del cuerpo estriado, y este efecto puede ser revertido por naloxona (Harsing 1982)⁵⁹.

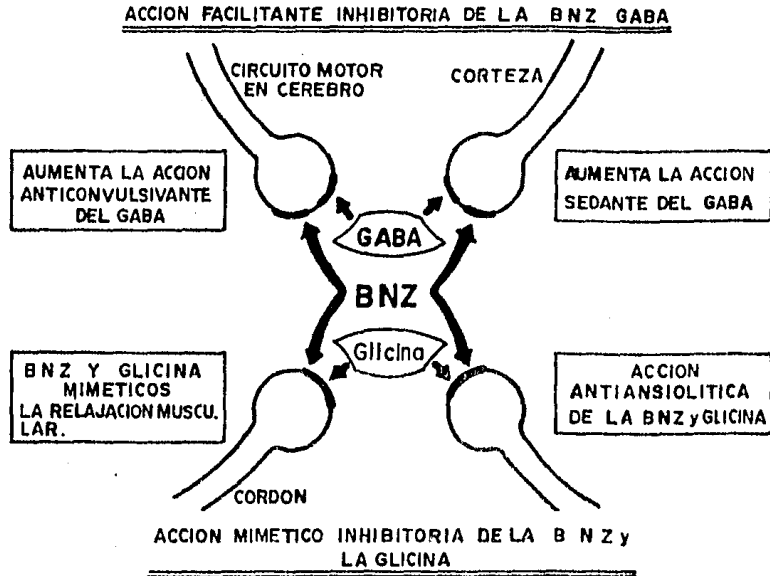
Finalmente, en este estudio se evaluaron seis parámetros psicomotores y tres hemodinámicos cardiocirculatorio y respiratorio en pacientes pediátricos que al tratar de comparar con otros estudios, no se obtuvo bibliografía para niños, lo que hace darle originalidad y tener de antemano un registro preliminar para futuras investigaciones.

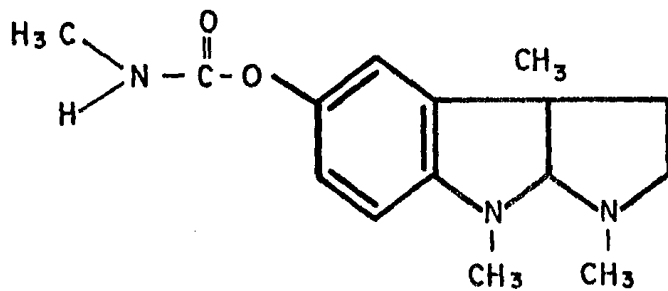


DIAZEPAM (VALIUM)

FIGURA - 2

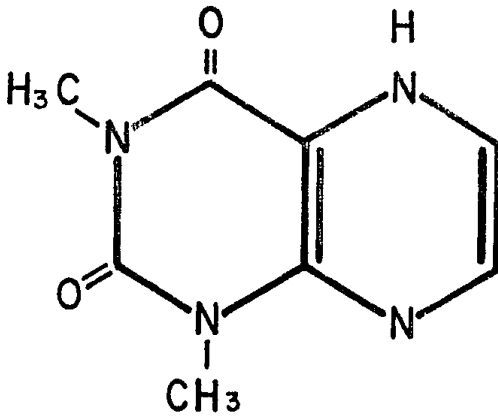
MECANISMO DE ACCION DE LAS BENZODIAZEPINAS EN SISTEMA NERVIOSO Y SUS EFECTOS CLINICOS



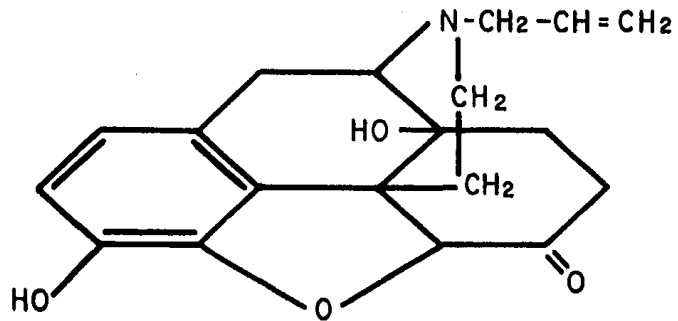


FISOSTIGMINA

FIGURA - 4



AMINOFILINA



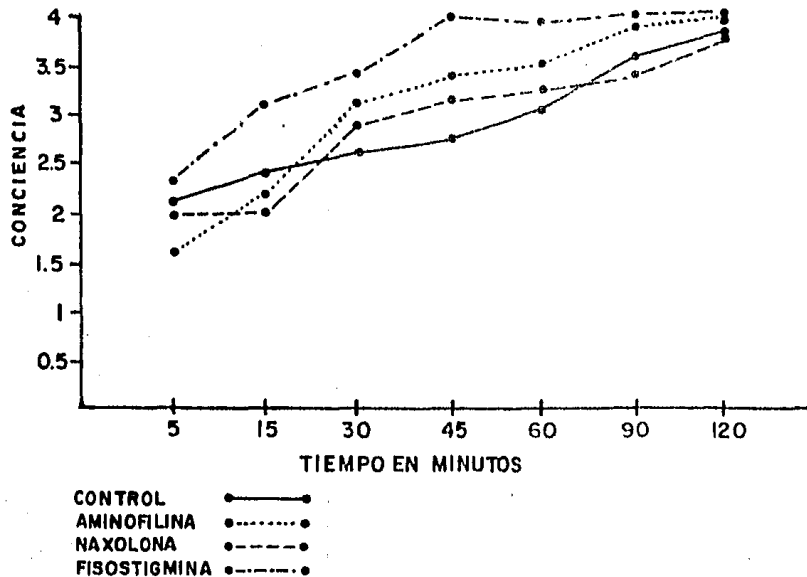
NALOXONA

CUADRO No. 1
 EVALUACION ESTADISTICA DEL ESTADO DE CONCIENCIA EN LOS DIFERENTES
 TIEMPOS DEL PERIODO POSTANESTESICO (\bar{x})

SUB-GRUPO	TIEMPO EN MINUTOS						
	5	15	30	45	60	90	120
CONTROL	2.15	2.35	2.60	2.75	3.00	3.55	3.95
AMINOFILINA	1.60	2.20	3.10	3.40	3.55	3.95	4.00
NALOXONA	1.95	2.00	2.80	3.20	3.30	3.45	3.85
FISOSTIGMINA	2.35	3.11	3.40	4.00	3.95	4.00	4.00

FIGURA — 6

REPRESENTACION GRAFICA DE LA RECUPERACION
DE LA CONCIENCIA EN LOS SUBGRUPOS.



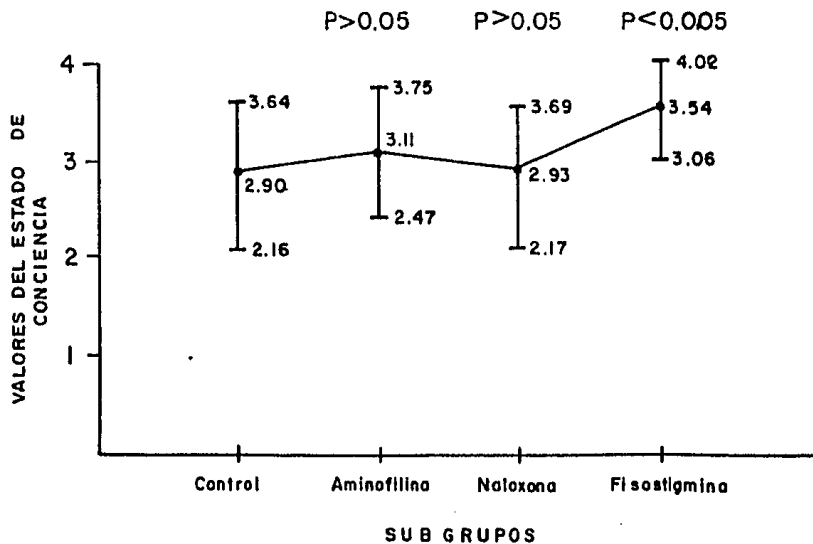
CUADRO No. 11
 EVALUACION ESTADISTICA GLOBAL DE LA RECUPERACION DE LA CONCIENCIA
 DE LOS SURGRUPOS

SUB-GRUPOS	PROMEDIO ARITMETICO	DESVIACION STANDAR	ERROR STANDAR	PROBABILIDAD
CONTROL	2.90	+ - 0.74	+ - 0.16	
AMINOFILINA	3.11	+ - 0.64	+ - 0.14	> 0.05
NALOXONA	2.93	+ - 0.76	+ - 0.16	> 0.05
FISOSTIGMINA	3.54	+ - 0.48	+ - 0.10	< 0.005

N= 20 \bar{x} DS
 T de STUDENT

FIGURA - 7

REPRESENTACION GRAFICA DE LA RECUPERACION
DE LA CONCIENCIA

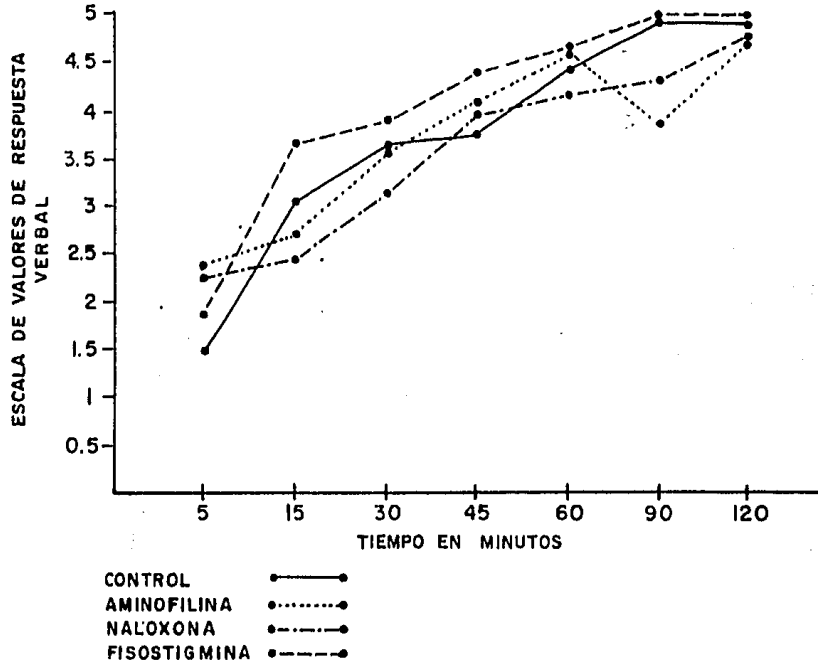


CUADRO No. III
EVALUACION ESTADISTICA DE LA RESPUESTA VERBAL EN LOS DIFERENTES
TIEMPOS DEL PERIODO POSTANESTESICO (\bar{x})

SUB-GRUPO	TIEMPO EN MINUTOS						
	5	15	30	45	60	90	120
CONTROL	1.95	3.05	3.65	3.85	4.50	5	5
AMINOFILINA	2.40	2.70	3.60	4.10	4.50	3.90	4.80
NALOXONA	2.25	2.45	3.15	3.80	4.20	4.40	4.70
FISOSTIGMINA	1.85	3.60	3.90	4.45	4.65	5	5

FIGURA - 8

REPRESENTACION GRAFICA DE LA RECUPERACION DE LA RESPUESTA VERBAL EN LOS SUBGRUPOS.



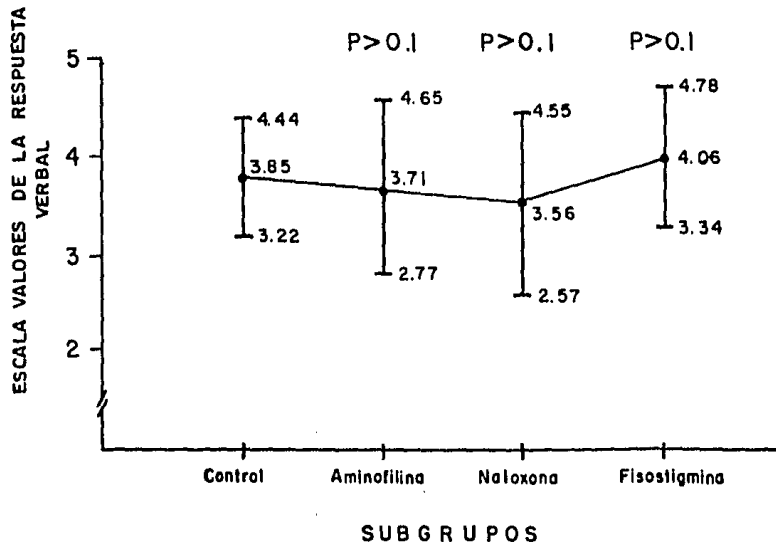
CUADRO No. IV
 EVALUACION ESTADISTICA TOTAL DE LA RESPUESTA VERBAL
 DE LOS SUBGRUPOS

SUB-GRUPOS	PROMEDIO ARITMETICO	DESVIACION STANDAR	ERROR STANDAR	PROBABILIDAD
CONTROL	3.85	\pm 0.63	\pm 0.13	
AMINOFILINA	3.71	\pm 0.94	\pm 0.20	P > 0.1
NALOXONA	3.56	\pm 0.99	\pm 0.21	P > 0.1
FISOSTIGMINA	4.06	\pm 0.72	\pm 0.25	P > 0.1

N= 20 \bar{x} DS
 T de STUDENT

FIGURA - 9

REPRESENTACION GRAFICA DE LA RESPUESTA VERBAL

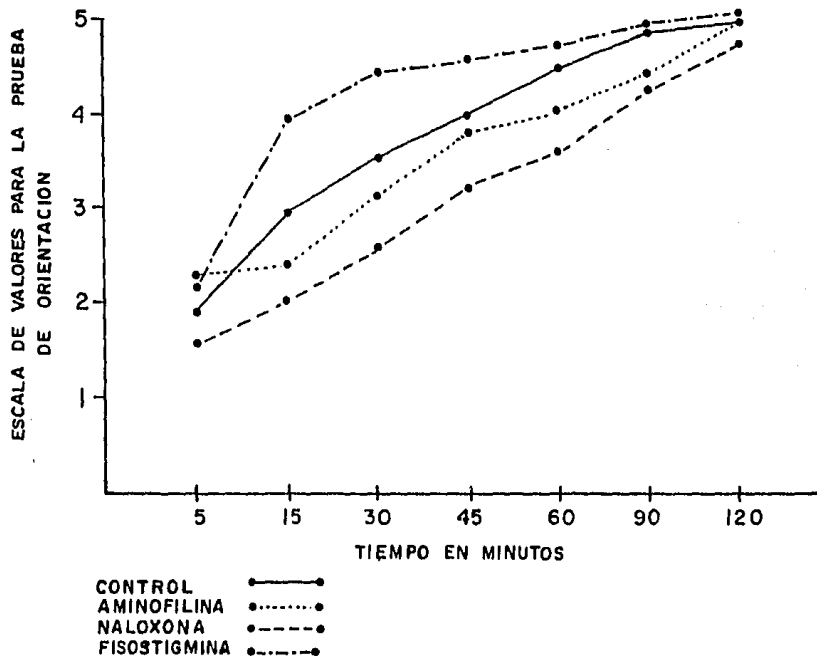


CUADRO No. V
EVALUACION ESTADISTICA DE LA PRUEBA DE ORIENTACION EN LOS DIFERENTES
TIEMPOS DEL PERIODO POSTANESTESICO (\bar{x})

SUB-GRUPO	TIEMPO EN MINUTOS						
	5	15	30	45	60	90	120
CONTROL	1.95	3.0	3.55	4.05	4.55	4.90	5
AMINOFILINA	2.30	2.40	3.10	3.80	4.10	4.40	4.60
NALOXONA	1.60	2.05	2.65	3.25	3.70	4.40	4.80
FISIOSTIGMINA	2.25	4.0	4.50	4.60	4.70	4.80	4.80

FIGURA — 10

REPRESENTACION GRAFICA DE LA PRUEBA DE ORIENTACION



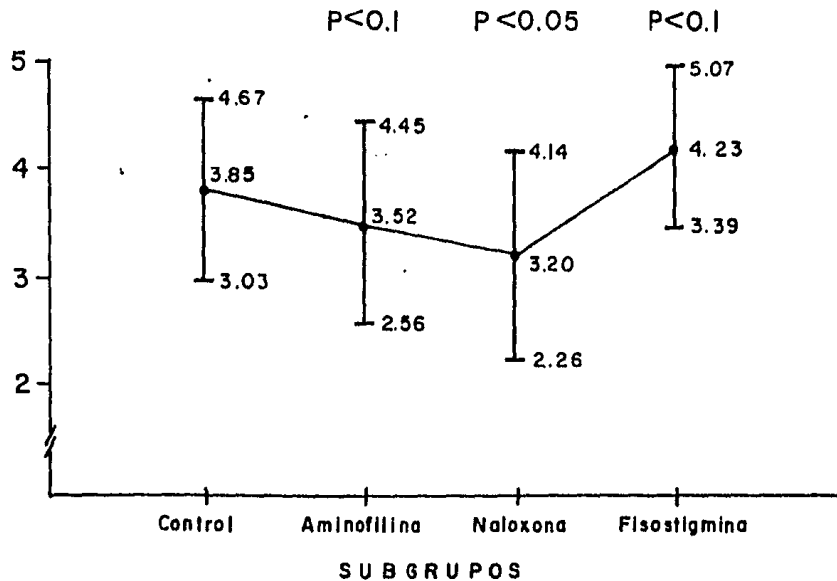
CUADRO No. VI
 EVALUACION ESTADISTICA DE LA PRUEBA DE ORIENTACION
 DE LOS SUBGRUPOS

SUB-GRUPOS	PROMEDIO ARITMETICO	DESVIACION STANDAR	ERROR STANDAR	PRORABILIDAD
CONTROL	3.85	+ 0.82	+ 0.27	
AMINOFILINA	3.52	+ 0.93	+ 0.17	P < 0.1
NALOXONA	3.20	+ 0.94	+ 0.32	P < 0.05
FISOSTIGMINA	4.23	+ 0.84	+ 0.19	P < 0.1

N= 20 \bar{x} DS
 T de STUDENT

FIGURA — 11

REPRESENTACION GRAFICA DE LA PRUEBA DE ORIENTACION.

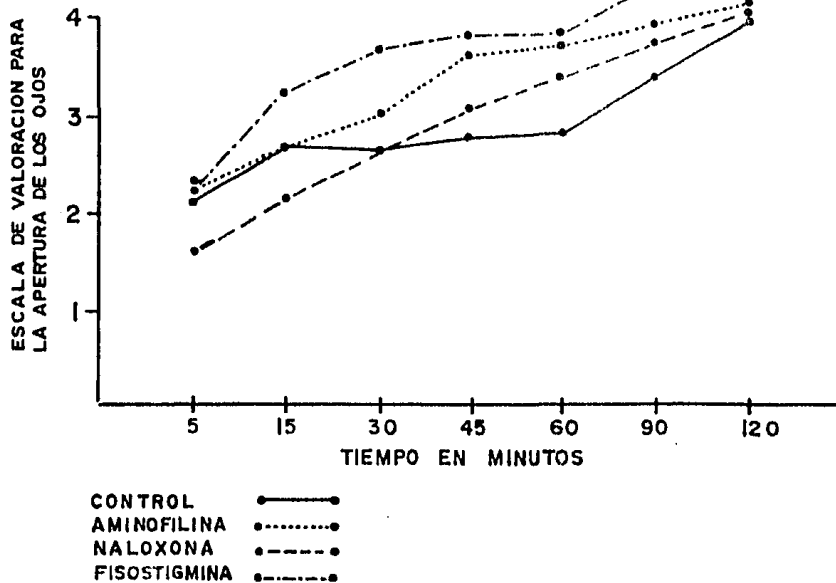


CUADRO No. VII
EVALUACION ESTADISTICA DE LA PRUEBA DE APERTURA DE LOS OJOS EN EL
POSTANESTESICO (\bar{x})

SUB-GRUPO	TIEMPO EN MINUTOS						
	5	15	30	45	60	90	120
CONTROL	2.15	2.70	2.70	2.80	2.80	3.40	4
AMINOFILINA	2.30	2.70	3.00	3.60	3.70	3.90	4
NALOXONA	1.60	2.20	2.70	3.10	3.40	3.90	4
FISIOSTIGMINA	2.25	3.25	3.70	3.80	3.80	3.90	3.90

FIGURA - 12

REPRESENTACION GRAFICA DE LA APERTURA DE LOS OJOS



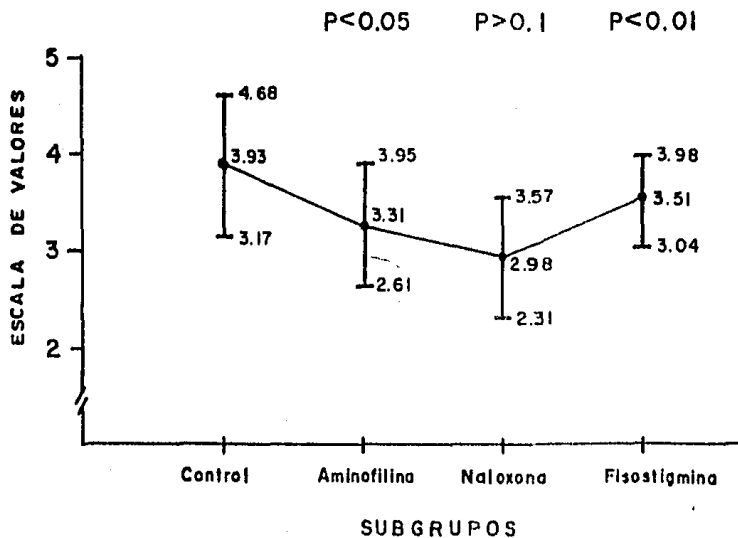
CUADRO No. VIII
EVALUACION ESTADISTICA SOBRE LA APERTURA DE LOS OJOS EN LOS
SUBGRUPOS

SUB-GRUPOS	PROMEDIO ARITMETICO	DESVIACION STANDAR	ERROR STANDAR	PROBABILIDAD
CONTROL	3.93	+ - 0.76	+ - 0.16	
AMINOFILINA	3.31	+ - 0.64	+ - 0.03	P < 0.05
NALOXONA	2.98	+ - 0.59	+ - 0.13	P > 0.1
FISOSTIGMINA	3.51	+ - 0.47	+ - 0.10	P < 0.01

N= 20 \bar{x} DS
T de STUDENT

FIGURA - 13

REPRESENTACION GRAFICA DE LA PRUEBA DE APERTURA DE LOS OJOS.

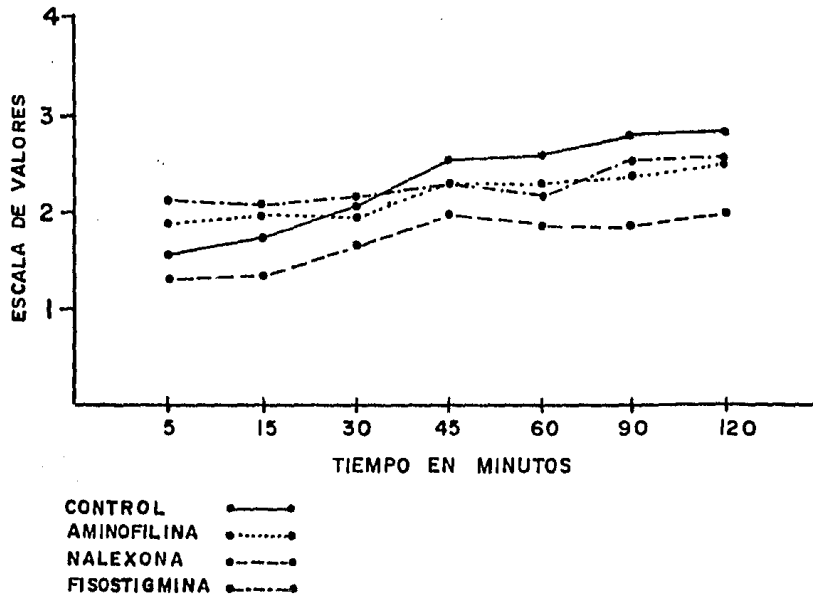


CUADRO No. IX
EVOLUCION CRONOMETRICA DE LA DESCRIPCION DEL PACIENTE

SUB-GRUPO	TIEMPO EN MINUTOS						
	5	15	30	45	60	90	120
CONTROL	1.50	1.75	2.05	2.50	2.60	2.80	2.80
AMINOFILINA	1.90	2.00	2.00	2.30	2.30	2.40	2.50
NALOXONA	1.30	1.30	1.70	2.00	1.90	1.90	2.00
FISOSTIGMINA	2.10	2.10	2.02	2.30	2.20	2.50	2.50

FIGURA - 14

HISTOGRAMA DE LA DESCRIPCION SUBJETIVA DEL PACIENTE



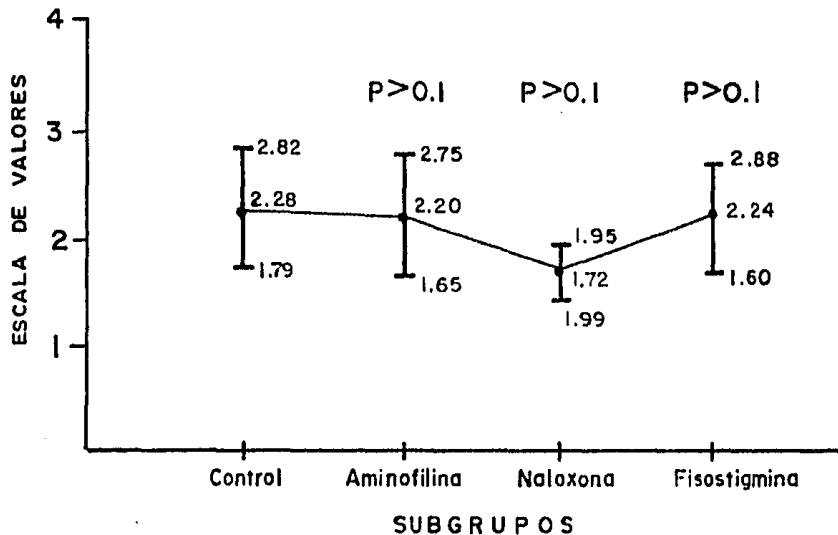
CUADRO No. X
EVALUACION ESTADISTICA SOBRE LA DESCRIPCION SUBJETIVA DE
DE LOS PACIENTES

SUB-GRUPOS	PROMEDIO ARITMETICO	DESVIACION STANDAR	ERROR STANDAR	PROBABILIDAD
CONTROL	2.28	+ - 0.54	+ - 0.12	
AMINOFILINA	2.20	+ - 0.55	+ - 0.15	> 0.1
NALOXONA	1.72	+ - 0.23	+ - 0.04	> 0.1
FISOSTIGMINA	2.24	+ - 0.64	+ - 0.14	> 0.1

N= 20 \bar{x} DS
T de STUDENT

FIGURA -15

HISTOGRAMA DE LA DESCRIPCION SUBJETIVA

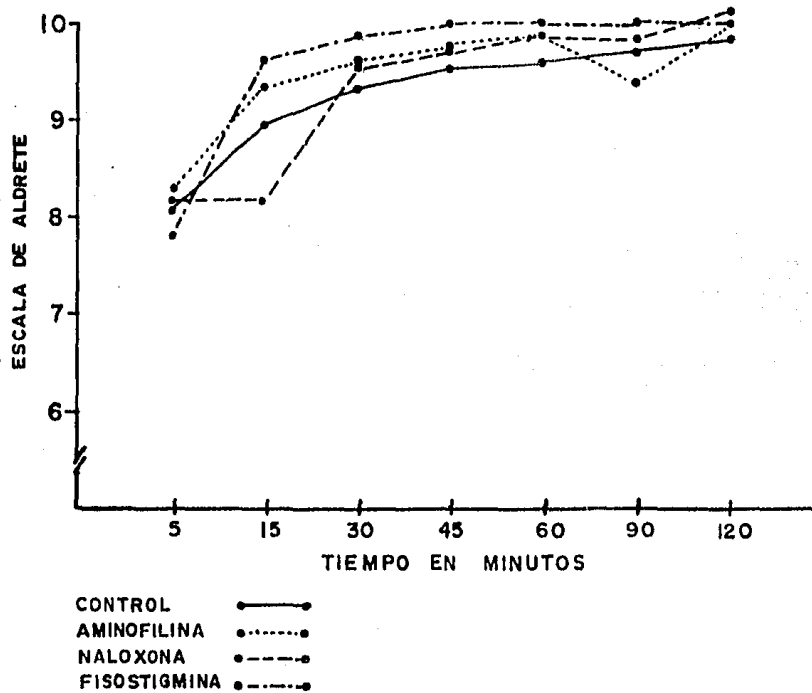


CUADRO No. XI
 EVOLUCION DE LA RECUPERACION FISICA
 (ALDRETE)

SUB-GRUPO	TIEMPO EN MINUTOS						
	5	15	30	45	60	90	120
CONTROL	8.25	8.95	9.30	9.50	9.60	9.65	9.85
AMINOFILINA	8.10	9.35	9.65	9.80	9.85	9.45	9.95
NALOXONA	8.15	8.15	9.55	9.75	9.85	9.90	10.00
FISOSTIGMINA	7.70	9.60	9.90	10.00	10.00	10.00	10.00

FIGURA - 16

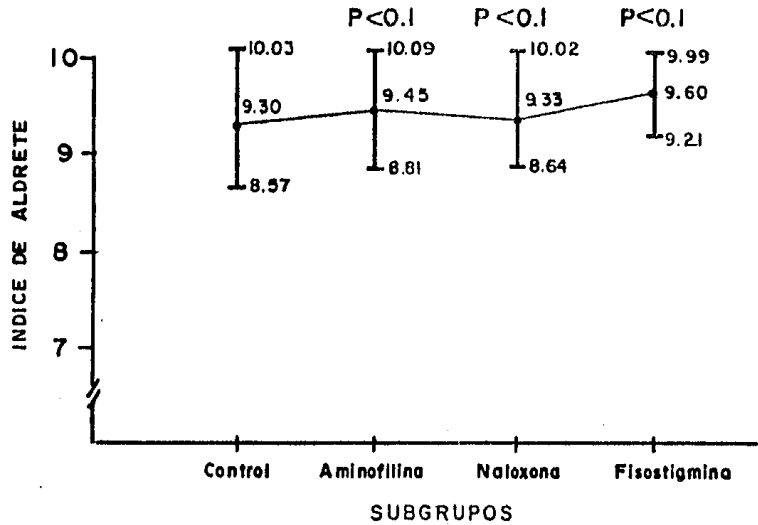
REPRESENTACION GRAFICA DE LOS SUBGRUPOS DEL INDICE DE ALDRETE



CUADRO No. XII
 EVALUACION DE LOS PROMEDIOS ARITMETICOS DEL INDICE
 DE ALDRETE

SUB-GRUPOS	PROMEDIO ARITMETICO	DESVIACION STANDAR	ERROR STANDAR	PROBABILIDAD
CONTROL	9.30	+ 0.73	+ 0.23	
AMINOFILINA	9.45	+ 0.64	+ 0.14	< 0.1
NALOXONA	9.33	+ 0.69	+ 0.15	< 0.1
FISOSTIGMINA	9.60	+ 0.39	+ 0.08	< 0.1

FIGURA -17
HISTOGRAMA DE INDICE DE ALDRETE



CUADRO No. XIII
 TIEMPO DE REVERSION EN MINUTOS

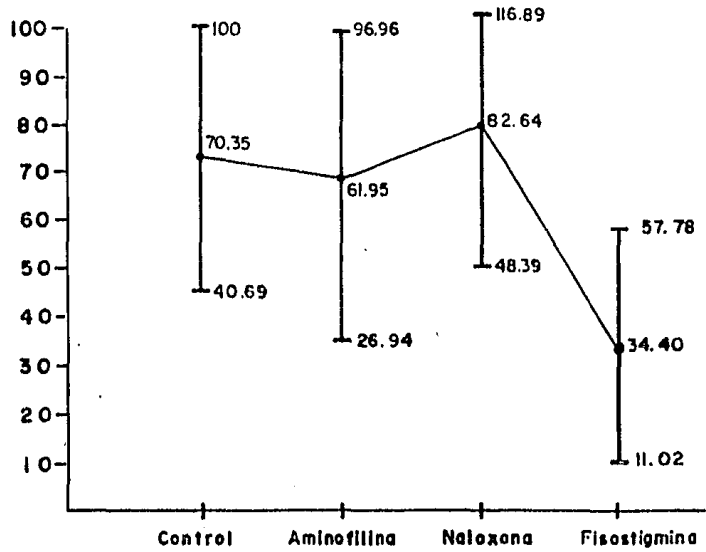
PRUEBA SUB-GRUPO	ESTADO DE CONCIENCIA	RESPUESTA VERBAL	ORIENTACION	APERTURA OJOS	ALDRETE
CONTROL	95.25	52.20	79.50	60.25	67.50
AMINOFILINA	60.25	62.50	95.25	57.00	34.75
NALOXONA	78.70	90.25	92.00	116.50	35.75
FISOSTIGMINA	35.50	41.25	48.25	27.50	19.50

CUADRO No. XIV
ANALISIS ESTADISTICO DEL TIEMPO DE REVERSION

SUB-GRUPO	PROMEDIO ARITMETICO	DESVIACION STANDAR	ERROR STANDAR	PROBABILIDAD
CONTROL	70.35	\pm 29.66	\pm 6.63	
AMINOFILINA	61.95	\pm 35.01	\pm 7.87	< 0.05
NALOXONA	82.64	\pm 34.25	\pm 7.65	< 0.05
FISOSTIGMINA	34.40	\pm 23.38	\pm 5.22	< 0.05

FIGURA-18

REPRESENTACION GRAFICA DEL TIEMPO DE REVERSION



CUADRO No. XV
ANALISIS COMPARATIVO DE LA FRECUENCIA CARDIACA

PERIODOS ANEST.			
SUB-GRUPOS	ANESTESICO	POSTANESTESICO	PROBABILIDAD
CONTROL	100.27	105.72	P > 0.05
AMINOFILINA	96.42	105.60	P > 0.05
NALOXONA	98.57	103.81	P > 0.05
FISOSTIGMINA	100.71	106.37	P > 0.05

n=20 χ^2

CUADRO No. XVI
ANALISIS COMPARATIVO DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA

PERIODOS ANEST. SUB-GRUPOS	ANESTESICO	POSTANESTESICO	PROBABILIDAD
CONTROL	107.92	108.60	$P > 0.05$
AMINOFILINA	103.67	109.37	$P > 0.05$
NALOXANA	96.74	102.22	$P > 0.05$
FISOSTIGMINA	98.61	107.53	$P > 0.05$

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO No. XVII
ANALISIS COMPARATIVO DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA

PERIODOS ANEST.			
SUB-GRUPOS	B A S A L	POSTANESTESICO	PROBABILIDAD
CONTROL	19.00	18.06	p > 0.05
AMINOFILINA	20.00	20.20	p > 0.05
NALOXONA	22.60	19.85	p > 0.05
FISOSTIGMINA	22.80	22.20	p > 0.05

n= 20 χ^2

REFERENCIAS

- 1.- STERNBACH L H: Chemistry of 1,4-benzodiazepines and some aspects of the structure-activity relationship. In. The - Benzodiazepines (Garattini S.; Mussini E and Randall LO; eds) Raven Press, New York 1973; 1-26.
- 2.- MAZZARELLA B, MASTRONARDI P: Benzodiazepines in General a naesthesiology: Clinical pharmacology of new analgesic - and anesthetics. Ed. Tiengo-Cousins MV. Raven Press New -- York 1983; 57-67.
- 3.- RANDALL L O, HEISSE G A, SCHALLEK W, BAGDON RE, BANZIGER R, BORIS A, MOE, RA, ABRAM W B: Pharmacological and Clinical - Studies on valium a new psycoterapheutic agents of di-- benzodiazepine class. Currents Therapeutic Research 1964; 3: 405-425.
- 4.- TOWLER M L: The clinical use of diazepam in ansiety sta tes and depression. Journal of Neurology and psyquiatric 1962; 3: 568.
- 5.- DU CAILER J, RIOU J, BELLANGER A, GROLLE U D: Utilitation - the diazepam (Valium) in premedication. Annals the Aneg thesiology Francaise 1964; 5: 706.
- 6.- STOWNER J, ENDRESEN R: Diazepam in intravenous anesthesia. Lancet 1965; 2: 1298.

- 7.- KANTO J, KLOTZ O: Intravenous benzodiazepines as anaesthetic agents: Pharmacokinetics and clinical consequences. - Acta anaesth. Scand 1982; 26: 554-569.
- 8.- PIERI L.: Neuropharmacology of benzodiazepines. Pharmacological Basis of Anesthesiology: Clinical Pharmacology of new analgesics and anesthetics edited: Tiengo and M.V. -- Cousins. Raven Press New York 1983; 27-48.
- 9.- RICHTER J J: Current Theories about the Mechanisms of Benzodiazepines and Neuroleptic drugs. Anesthesiology 1981; 54-66.
- 10.- IVERSEN L L: GABA and benzodiazepine receptors. Nature -- 1978; 275: 477.
- 11.- PETERSEN EN, JENSEN L H: Protoconflict affect of benzodiazepine receptor inverse agonist and other inhibitors of GABA function. European J. of Pharmacology 1984; 103: 91-97.
- 12.- PAPEX J W: A proposed mechanic of emotion. Archives of Neurology and Psychiatric 1937; 38: 725-743.
- 13.- KORTTILA K: Clinical Effectiveness and intoward effects - of new agents and techniques used in intravenous sedation. Journal of dental Research 1984; 63: 848-852.
- 14.- HUNKELER W, MOHLER H, PIERI L, POLC P: Selective antagonists of benzodiazepines. Nature 1981; 290: 514-516.
- 15.- BONETTI E, PIERI L, CUNIN R, SCHAFNER R, PIERI M, GANZU E, -

MULLER RKM, HAEFELY W: Benzodiazepine Antagonist Ro-15-1788
Neurological and Behavioral effects. Psychopharmacology -
1982;78:8-18.

16.- GATH I, WEIDENFELD J, COLLINS G I, PADAO H: Electrophysiological aspects of benzodiazepine antagonists, Ro 15-1788 and Ro 15-3505. British Journal of clinical pharmacology 1984; 18:541-547.

17.- O'BOYLE, LAMBE R, DARRAGH A, TAPPE W, BRICK I, KENNY M: Ro-15-1788 Antagonizes the effects of diazepam in man without affecting its bioavailability. Br. J. Anaesth 1983; 55:349-355.

18.- DARRAGH A, LAMBER, SOULEY M, ERICK I: Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist RO 15-1788 - the Lancet 1981; 11:8-10 .

19.- KLOTZ U, ZIEGLER G, REIMANN I W: Pharmacokinetics of selective Benzodiazepine antagonist RO 15-1788 Eur J. Clin Pharmacol 1984; 27:115-117.

20.- PANDIT SK , DUNDEE JW, KEILTY: Amnesia Studies With intravenous premedication . Anaesthesia 1971 ; 26:421-428.

21.- CLARKE PRF, ECCERSLEY PS, FRISBY JP, THOTMTON JA: The Amnesic effect of diazepam (valium). Brit. J. Anaesth 1970; 42:690-697.

- 22.- CALDWELL CB; GROSS JB:Physostigmine reversal of midazolam induced sedation,Anesthesiology 1982;57:125-127.
- 23.- DI LIBERTI J, LINN O'BRIEN,TURNERT:The use of physostigmine as an antidote in accidental diazepam intoxication.The Journal of pediatrics 1975;86:106-107.
- 24.- LARSON GF,HURLBERT BJ,WINGARD DW:Physostigmine reversal of diazepam-induced depression.Anesth Analg 1977;56:348-351.
- 25.- MELDRUM BS,NAQUET R,BALZANO E:Effects of atropine and eserine on the electroenceph.Clin. Neurophysiol 1970;28:449-458.
- 26.- HAVASI G, GINTAUTAS J,WARREN PR,HAVASI I,THOMAS ET,RACZ GB:Reversibility of diazepam overdose by physostigmine.Proc West Pharmacol Soc 1981;24:109-112.
- 27.-NAGY J,DECSI L:Physostigmine, a highly potent antidote for acute experimental diazepam intoxication.Neuropharmacology 1978;17:469-475.
- 28.- GARBER JG,OMINSKY AJ,ORKIN FK,QUINN P:Physostigmine-atropine solution fail to reverse diazepam sedation.Anesth Analg 1980;59:58-60.
- 29.- PANDIT UA,KOTHARY SP,SANRA SK,DOMINO EF,PANDIT SK:Physostigmine does not reverse lorazepam effects.Anesthesiology 1981;55:A281.

- 30.- CROMWELL EB, KETCHUM JS: The treatment of scopolamine induced delirium with physostigmine. Clin Pharmacol Ther 1967; 8:409-417.
- 31.- BERNARD W: Case history number 74: Reversal of phenothiazine induced coma with physostigmine. Anesth Analg 1973 51:938-941.
- 32.- SLOVES TL, OTT JE, TEITELBAUM DR: Physostigmine therapy - in acute tricyclic anti-depressant poisoning. Clin Toxicol 1971; 4:451-459.
- 33.- HEISER JF, WILBERT DE: Reversal of delirium induced by - tricyclic antidepressant drugs with physostigmine. Anesth Analg 1973; 51:938-941.
- 34.- HILL GE, STANLEY TH, SENTKER CR: Physostigmine reversal - of postoperative somnolence. Can Anesth Soc J 1977; 24: 707-711.
- 35.- BIDWAI AV, CORNELIUS LR, STANLEY TH: Reversal of Innovar-induced postanesthetic somnolence and disorientation - with physostigmine. Anesthesiology 1976; 44:249-252.
- 36.- FORRER GR, MILLER JJ: Atropine coma: A somatic therapy in psychiatry. Am J Psychiatry 1958; 115:455-458.
- 37.- REKTOR I, BRYER P, VALIN A, SILVA-BARRA TC, NAQUET R, MENINI CH: Physostigmine antagonizes benzodiazepine-induced myoclonus in the Baboon, Papio Papio. Neuroscience Letters 1984; 52:91-96.

- 38.- NILSSON E, HIMBERG JJ: Physostigmine for postoperative -
somnolence after diazepam-nitrous oxide anesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 1982;26:9-14.
- 39.- GHONEIM MM: Antagonism of diazepam by physostigmine. --
Anesthesiology 1980;52:372.
- 40.- SPAULDING BC, CHOI SD, GROSS JB, APFELBAUM JL, BRODERSON
H: The effect of physostigmine on diazepam-induced ven-
tilatory depression: A double-blind study. *Anesthesiology*
1984;61:551-554.
- 41.- CUKA DL, EDELMAN JD: Atropine in physostigmine reversal
of diazepam. *Anesth and Analg* 1980;59:459-460.
- 42.- KUSENKO JA, PAOLA J: Apnoeic attacks in the newborn tre-
ated with aminophylline. *Arch Dis Child* 1973;48:404-406.
- 43.- DOWELL AR, HEYMAN A, SIEKER HO, TRIPATHY K: Effect of ami-
nophylline on respiratory center sensitivity in Cheyne
-Stokes respiration and in pulmonary emphysema. *N Engl
J. Med* 1965;273:1447-1453.
- 44.- FOSTER A, SANDAY M: Respiratory depression by midazolam -
and diazepam. *Anesthesiology* 1979;53:496-498.
- 45.- MAINZER P: Treatment of incipient apoplegy with intrave-
nous aminophylline. *Act Scand Anesth* 1953;146:362-374.
- 46.- STIRT J: Aminophylline is a diazepam antagonist: Anesthe-
sia and Analgesia 1981;60:767-768.

- 47.- MENDOZA RJ, GARZON CHAD, RODRIGUEZ A, MORENO R: Efecto de la aminofilina sobre la hipnosis producida por el diazepam. Rev Mex Anest 1984;7:77-80.
- 48.- KLEINDIENST G, USINGER P: Diazepam sedation is not antagonized completely by aminophylline. The Lancet 1984;113.
- 49.- PHILLIS JW, SIEMENS RK, WU PH: Effects of diazepam on adenosine and acetylcholine release from rat cerebral cortex: further evidence for a purinergic mechanism in action of diazepam. Br J Pharm 1980;70:341-348.
- 50.- MEYER DH, WES OF, MULLER FO: Antagonism of diazepam by aminophylline in healthy volunteers. Anesthesia and Analgesia 1984;63:900-902.
- 51.- WAGNER JA, KATZ RJ: Purinergic control of anxiety: direct behavioural evidence in the rat. Neurosci Lett 1983;43:333-337.
- 52.- BELL EF: The use of naloxone in the treatment of diazepam poisoning. The Journal of Pediatrics 1975;87:803-804.
- 53.- MOSS LM: Naloxone reversal of non-narcotic induced apnea. J Am Coll Emer Phys 1973;1:46.
- 54.- THEODORA D: Naloxone attenuates the anxiolytic action of diazepam in man. Life Sciences 1982;31:1833-1836.

- 55.- SOUBRIE P, JOBERT A, THIEBOT MH: Differential effects of naloxone against the diazepam-induced release of behavior in rats in three aversive situations. Psychopharmacology 1980;69:101-105.
- 56.- CASTELLANO C, FILIBECK, PAVONE F: Naltrexone-reversible effects of flunitrazepam on locomotor activity and passive avoidance behaviour in mice. European Journal of Pharmacology 1984;104:11-116.
- 57.- DUKATH, CUMIN W, HAEFELY R, HERZ A: Naloxone blocks the effect of diazepam and meprobamate on conflict behaviour in rats. Pharmacol Biochem Behav 1981;15:115.
- 58.- BILLINGSLEY ML, KUBENA RK: The effects of naloxone and anticonflict effects of benzodiazepines. Life Sc 1978;22:897.
- 59.- HARSING LG, YANG HY, COSTA E: Evidence for a gamma-aminobutyric acid (GABA) mediation in the benzodiazepine inhibition of the release of Met⁵-enkephalin elicited by depolarization. J Pharmacol Exp Ther 1982;220:616.