

11202
14-98



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA
ISSSTE

ANTAGONISMO DE DIAZEPAM Y
FLUNITRAZEPAM CON AMINOFILINA

TESIS DE POST-GRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICA ANESTESIOLOGA
P R E S E N T A:

DRA. TORRES CARDENAS MARIA TERESA DE JESUS

ASESORES DE TESIS
Dr. Miguel Angel Alcalá Valderrama
Dra. Graciela Vargas Rodríguez

MEXICO, D. F.

1985-1987

FALTA DE ORIGEN
TESIS CON



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

C O N T E N I D O

Introducción	1
Benzodiazepina	
Marco Histórico	2
Química	5
Clasificación	6
Propiedades Farmacológicas	7
Farmacocinética	8
	8
Biotransformación	9
Toxicidad del Diazepam	10
Interacción de fármacos con Diazepam	12
Flunitrazepam	15
Definición de Antagonista	17
Mecanismo de receptores	18
AMINOFILINA	
Marco Histórico	19
Química	20
ACCIONES Farmacológicas	21
Absorción y Excreción	26
Usos terapéuticos	27
OBJETIVO	
Material y método	28
Análisis de los resultados	30
Tablas de distribución por edad y peso	31
Fármacos empleados	32
Resultados de frecuencia cardíaca	33
Frecuencia Respiratoria	34
Tensión arterial, aldrete	37
Bibliografía	38

I N T R O D U C C I O N

Durante la anestesia regional la sedación constituye un recurso eficaz para disminuir el stress, proporcionar amnesia, cierto grado de relajación, y reducir la cantidad del anestésico local.

Dentro de los agentes de mayor confiabilidad estan las benzodiazepinas. Desde su introducción en la práctica medica por Randall (1960

Han sido de uso común por sus propiedades terapéuticas y baja toxicidad, les permite reducir la ansiedad, producir sedación, relajación muscular, amnesia y efecto anticonvulsivo.

Su sitio de acción predomina a nivel del sistema límbico, especialmente en el Hipocampo, amígdala, corteza cerebral y médula espinal.

Teniendo en cuenta la existencia de receptores específicos, con distribución semejante a los del GABA (1950), para las benzodiazepinas en el tejigo cerebral (Moholar y Okada 1977). consideramos la posibilidad de encontrar un antagonista efectivo; esta inquietud nos llevó a la realización del presente estudio; al revizar la bibliografía encontramos reportes sobre la utilidad de la naloxona y la fisostigmina con resultados contradictorios (1979-80).

En 1981 Stirt Joseph A. Obruvo resultados satisfactorios al revertir el diazepam con aminofilina, corroborado por Arvidson y ferreiro d León (1983).

La investigación se realizó en el Hospital General Ignacio Zaragoza del ISSSTE, para determinar si el antagonismo se presenta solo con el deazepam ó tiene acción con otras benzodiazepinas como el flunitrazepam; verificándolo por los cambios observados después de la administración de aminofilina.

La interacción de las benzodiazepinas y la aminofilina se explica por su gran afinidad a sitios de unión saturables para benzodiazepinas y las purinas son ligaduras endógenas del receptor benzodiazepínico.

HISTORIA DE BENZODIAZEPINAS

Se refiere al uso de pocimas como hipnoticas, con hierbas, bebidas alcoholicas, eran usadas para producir sedación e hipnosis, pero no per duraron hasta la medicina moderna.

El primer agente introducido como sedante y después como hipnotico fué el bromuro en 1863, hasta antes de 1900.

Se utilizaron como sedantes el hidrato de cloral, paraldehído, uretano y sulfanol.

en 1903 se introdujo el barbital, el fenobarbital en 1912; los barbituricos tuvieron tal auge que otros hipnoticos sedantes antes usados calleron en el olvido.

Los compuestos benzodiazepinicos se sintetizaron a partir del clor diazepoxido (Sternbach 1955) desarrollado por los laboratorios Roche a fines de la decada de los 50.

En animales de experimentación se encontró efecto ansiolítico y re laxante muscular, esto llevo al ensayo clínico en el hombre.

A partir de la síntesis del diazepam (1959) se realizaron estudios en Europa en psiquiatría.

1961.- Randall y cols. primeros estudios farmacologicos y lo describen como RO 5-2. 807 reportan hipotensión refleja de vasos perifari cos.

1962.- Towler; reporta el efecto ansiolítico.

1962.-Himwich, Morillo; reportan que el diazepam deprime el sistema lim bico y amígdala.

1964.- Du Cailor y cols franceses, emplean el diazepam en el preoperato rio.

1964.- Aguado - Matorras y Aguirreta, informaron de sus experiencias - combinando diazepam y dextromoramida en neuroleptoanalgesia.

- 1964.- Huguenard Margelidon, usó el diazepam en inducción de neuroplejía como complemento de analgesia periférica.
- 1964.- De Silva, De castro y Kaplan; demostraron que el diazepam atraviesa la placenta con rapidez.
- 1964.- En Europa Campom y espagno, lo usan como agente inductor.
- 1964.- Shershin y Katz en Nueva Jersey, emplean el diazepam en el teta nos.
- 1965.- Blondeau, lo emplea como agente inductor.
- 1965.- Schwartz y cols. Identifica el metabolito oxacepam conjugado en orina.
- 1965.- Nutter y Massumi, usan el diazepam en la cardioversión.
- 1965.- Autores, escandinavos Stovner y Enderson describen el diazepam como agente único de inducción.
- 1965.- Bekko, Loxe, Waxman; describen un alivio emocional despues del parto, (sedante).
- 1965 Gastaut y cols.; exploran sus propiedades anticonvulsivantes y re lajantes.
- 1966.- Ducaillar, Gestin, y Galibert, usan el diazepam como agente nar cotico en narcoatralgesia.
- 1966.- Ngdi, Tseng Y Wang; describen el diazepam con acción en sistema reticular, esto mismo es estudiado en Canada y Gran Bretaña por Mc Clish y Cusham.
- 1966.- Lambroso, usó el diazepam en el tratamiento de la epilepsia.
- 1967.- Zbinben y Randall. El diazepam se almacena en el organismo en grasa y como metabolito hipnoticamente activo.
- 1968.- Brown, Dundee, Fox Wynandys y Bhambhani; encuentran cierto grado de analgesia.
- 1968.- Brown, Main, Lawson, utilizan el diazepam como sedante en odonto logía.
- 1968.- Leon, Ratnam, usan el diazepam en el tratamiento de la eclampsia.
- 1970.- Dundee y cols. describen a los pacientes medicados con petidina-diazepam, presentan menos vomitos que cuando solo se usa petidina.
- 1970-72.- Clark, Dundee Pandet y Keits, detectaron amnesia anterograda.

1970.- Da Silva y cols; describen el nivel plasmático máximo del diazepam.

1971.- Brands Haw y Pleubry; investigaron los efectos respiratorios e interacción del solvente en la unión neuromuscular.

1972.- Baird y Hailey; corroboraron por cromatografía, el nivel plasmático y dos metabolitos, desmetil diazepam e hidroxidiazepam.

1973.- Dixon y Thornton; describen que las facultades mentales es lenta, por lo que los pacientes ambulatorios deben ser acompañados a su domicilio.

1972.- Flunitrazepam, descubierto por Vega De Castro y cols.

El primero en usarlo en México fué Pizarro Suarez.

Después aparecieron; oxacepam, Nitrazepam, la primera benzodiazepina fluorinada fue el flurazepam.

El lorazepam es halogenado con dos átomos de cloro, lo que le confiere amnesia anterograda, ansiolisis relajación muscular, y efecto anticonvulsivo.

La importancia del uso de las benzodiazepinas en anestesiología ha sido el resultado de la búsqueda por el anestesiólogo de un fármaco ideal, que alivie la ansiedad, produzca sueño superficial a dosis adecuadas, no debe ocasionar depresión respiratoria ó ser mínima, con acciones mínimas en el sistema cardiovascular, todo esto lo podemos encontrar en las benzodiazepinas; las más usadas en la especialidad son; el diazepam el flunitrazepam y últimamente el midazolam.

QUÍMICA

La estructura molecular es 1-4 benzodiazepina la cual es la porción de anillo fusionado donde las posiciones claves están numeradas.

No obstante todas las benzodiazepinas importantes que deprimen al S.N.C, contienen un sustituyente 5 aril o 3- ciclohexil. En la posición 7 los grupos de retiro de electrones aumentan la actividad, los grupos grandes suprimen la actividad; los sustituyentes de otras partes de este anillo aromático tienen un efecto negativo, la naturaleza química de los constituyentes 1-3 es muy variable, de baja densidad electrónica es el nitrógeno 1-4 y es común en todas las benzodiazepinas.

Un sustituyente 2 en 5 fenil no es esencial, pero los grupos de retiro de electrones aumenta la potencia; los sustituyentes en otras partes de este anillo decrecen la actividad, el estudio de la relación estructura actividad, no pueden explicar los diferentes espectros farmacológicos de las diversas benzodiazepinas, excepto que el grupo 7 nitro aumenta la capacidad anticonvulsiva.

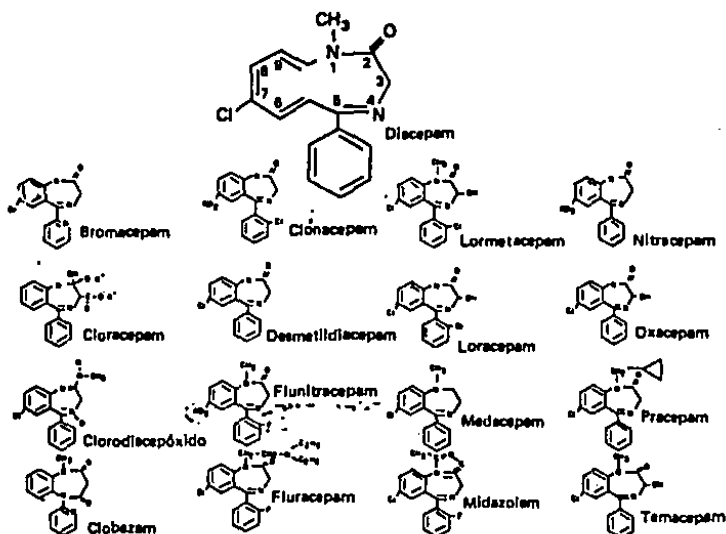


Fig. Diferencias estructurales entre las benzodiazepinas más importantes. El diazepam con la numeración en los anillos aparece en la parte superior. Nótese que todas son 1,4-benzodiazepinas, excepto el clorazepam, que es una 1,5-benzodiazepina. El lorazepam, loracepam, oxacepam y temacepam son 3 hidroxil-1,4-benzodiazepinas.

CLASIFICACION

La clasificación de Greenblatt de las benzodiazepinas, de acuerdo a rangos de vida media de eliminación.

La clasificación no depende por completo de la vida media del compuesto original, sino que también toma en consideración, la de los metabolitos activos, por tanto un fármaco original con una vida media corta y un metabolito activo principal de larga duración se clasificara como de acción prolongada ver el cuadro ().

Otra clasificación es de acuerdo a su estructura química: unas son 1, 4 benzodiazepinas a las que pertenecen la mayoría, excepto el clobazam que es una 1,5 benzodiazepina,.

El lorazepam, lorazepam, oxacepam y temacepam son 3 hidroxil 1, 4 benzodiazepinas.

Cuadro Clasificación farmacocinética de las benzodiazepinas basada en su vida media de eliminación

Prolongada ($T_{1/2}^{\beta} > 24$ h)	Intermedia ($T_{1/2}^{\beta}$ 5-24 h)	Corta ($T_{1/2}^{\beta} < 5$ h)
Clobazam	Alprazolam	Midazolam
Cloracepato*	Bromacepam	Triazolam
Clorodiazepóxido	Clonacepam	
Desmetildiazepam	Estazolam	
Diazepam	Flunitrazepam	
Fluracepam*	Loracepam	
Medacepam*	Oxacepam	
Nitrazepam	Temacepam	
Pracepam*		

* Profármacos de metabolitos activos de larga duración. Clasificación de acuerdo con la de Greenblatt, 1981.²⁰

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Sus efectos son : sedación hipnosis, ansiolisis, relajación muscular y actividad anticonvulsiva, únicamente dos efectos de este tipo de dro gas parecen deberse a acciones sobre los tejidos perifericos, la vaso dilatación coronaria que se ve despues de usar ciertas benzodiazepinas en forma intravenosa, con dosis terapeuticas y bloqueo neuromuscular con dosis altas.

Las benzodiazepinas a concentraciones elevadas pueden deteriorar la conducción nerviosa deprimir el musculo liso y estriado, tienen un efecto bactericida asi como inhibir la actividad oxidativa de los leucocitos, a dosis más elev adas se comportan como hipnoticas, actual mente se acepta que su acción farmacologica se debe a bloqueo de receptores especificos, localizados en distintas regiones del S.N.C.

En corteza cerebral, hipotalamo, cerebelo, cuerpo estriado y medu la espinal.

La distribución regional de benzodiazepinas marcadas, administra das en el hombre sigue en grandes lineamientos a los receptores para el G , el principal neurotransmisor inhibidor del S.N.C, las sinapsis que emplean el G como intermediario químico molecular, modula la actividad de los sistemas que utilizan aminas biogenas, como neurotrans misores, la competición selectiva de las benzodiazepinas por los recepto res GABA aumentan la concentración de este neurotransmisor inhibidor en sitios del S.N.C, explicando los efectos farmacologicos de ellos.

La acción sedante de las benzodiazepinas se debe a la propiedad facilitadora de acción del GABA a nivel de receptores especificos de las membranas postsinapticas.

El efecto ansiolitico se debe a la acción glicínomimética, la glicina es mediador químico de los mecanismos inhibidores del tallo cerebral, y de la medula espinal, las benzodiazepinas compiten a nivel de receptores, postsinapticos glicínergicas; de ese modo se inhiben los impulsos aferentes originados por una situación de stres que origina ansiedad, hacia los centros superiores, las benzodiazepinas reducen la ansiedad por inhibición de las sinapsis glicínergicas.

No se modifica por la vía de administración, dosis o duración de tratamiento, sin embargo es frecuente observar grandes variaciones interindividuales en su disponibilidad. Administradas por vía oral, se absorbe de 30 a 60 minutos después, otras tardan más de 6 horas, cuando se administran por vía IM las benzodiazepinas hidrosolubles se absorben bien

Todas las benzodiazepinas se ligan a la albumina plásmatica humana hay rápida captación por la sustancia gris del encefalo, seguida por una fase de distribución más lenta en la sustancia blanca y el tejido adiposo. En la farmacocinetica del diazepam hay dos fases de distribución una rápida y otra lenta, fase I y II, de redistribución.

Por vía oral la dosis de 10 a 20 mgs produce un nivel plasmático máximo entre las 2 y 4 horas, con un componente rápido con una vida media de 10 horas, seguido de un nivel elevado y continuo de 1 a 4 días y otro componente lento con una vida media de 2.7 días (dos metabolitos desmetildiazepam e hidroxidiazepam). Después del nivel plasmático máximo a los 10 minutos hay una \downarrow rápida entre los 90 y 150 minutos después de la dosis aunque persistan los efectos clínicos del fármaco.

El nivel plasmático aumenta de nuevo a las 6 y 8 horas de una inyección,, que se explica por el retorno de la somnolencia., este aumento se debe a la recirculación enterohepática, el nivel de desmetildiazepam (RO 5-2 180) el cual es farmacológicamente activo aumenta gradualmente se metaboliza lentamente durante varios días, apareciendo en la orina como metabolito conjugado. Después de una inyección de diazepam IV , una proporción considerable de este se almacena en tejido graso , agregándose el efecto de los metabolitos explica su efecto acumulativo. cuando se investigaron las diferentes vías de administración, hubo un nivel plasmático menor por vía I.M.,

El diazepam atraviesa la placenta con rapidez siendo el nivel de distribución placenta circulación fetal 1:1,, lo mismo se encontro en el líquido amniótico, debido a la liposolubilidad del fármaco. Las benzodiazepinas se excretan por orina un 75 %, y lo % en las heces, , por la leche materna durante varios días.

BIOTRANSFORMACION

Difiere de casi todas las drogas que contienen grupos fenil o benzo en las que las benzodiazepinas son resistentes a la hidroxilación en estos sitios. Los cambios metabólicos tienen lugar únicamente en la parte 1 - 4 diazepina sin embargo las biotransformaciones en este anillo producen numerosos metabolitos el tipo principal de conjugados tienen actividad biológica, toda la biotransformación parece producirse en el hígado en reacciones enzimáticas interviene el citocromo P450, la velocidad de eliminación es más lenta en ancianos que en niños.

Cuadro Metabolismo de las benzodiazepinas

Oxidación-reducción	Conjugación
Bromacepam Clobazam Clonacepam Cloracepato Clorodiazepóxido Diacepam Flunitracepam Fluracepam Medacepam Midazolam Nitracepam Pracepam	Loracepam Lormetacepam Oxacepam Temacepam

DIAZEPAM

El que se ha estudiado más extensamente,.

Es el 7-cloro 2-3 dehidro 1 metil 5 fenil H 1,4 benzodiazepin 2 ona, su aspecto físico es; incoloro , soluble en agua , con peso molecular de 284,74, es una base cristalina, con un Ph de 6,4 y 6,9 lo cual aconseja agujas de amplio calibre, se presenta en forma oral e inyectables, la presentación parenteral contiene 5 mg s/ ml en un vehiculo acuoso compuesto por solventes organicos consistentes principalmente por propilenglicol, alcohol etilico, benzoato sodico en ácido benzoico; esta combinación produce una solución ligeramente viscosa; aveces aparece precipitación al diluir el diazepam en agua o en una solución salina, su potencia no queda afectada.

TOXICIDAD

La DL 50 del diazepam parenteral a dosis de 5 mg / ml administrada I.V a los ratones oscila entre 27.5 y 30 mgs/ kg, esta toxicidad esta producida por el vehiculo, y no se ha detectado ninguna prueba hematologica, hepatica o renal anormal en animales de experimentación.

Solamente cuando se administraron dosis equivalentes de 700a 2800 mgrs, en un hombre de 70 kgs, y en forma repetida aparecieron ataques epiléptiformes. Pero considerando que la dosis es más de 20 veces superior a las dosis terapeuticas , se puede decir que no es toxico.

La vida media de distribución es de 9 a 130 minutos, como promedio 40 minutos, el volumen de compartimiento central 10.3 l /kg, su vida media de eliminación mayor de 30 horas, un aclaramiento plasmatico de 26 a 35 ml / minuto, se une a las proteínas un 90 % se excreta la mitad en 10 horas y el resto en 2 a 8 días, el 70 % por orina y el resto un 10 % como derivado N dimetiloxazepam, 10% como compuesto 3 -hidroxilado y el resto como oxazepam. El volumen de distribución es amplio lo cual indica amplia distribución en los tejidos, el valor es mayor en los pacientes cirróticos, debido a la disminución en la unión a proteínas, lo que permite a más farmaco libre distribuirse en los tejidos y disminuye el diazepam en plasma, la depuración del farmaco libre varia entre hombres, mujeres y jovenes o ancianos. Dos de los metabolitos del diazepam, el desmetil diazepam y el oxazepam, el primero se forma con lentitud, tiene actividad farmacologica su vida media es más prolongada que el diazepam.

El otro metabolito el oxazepam, tiene una vida media de eliminación de 5 a 12 horas se prolonga más en mujeres que en hombres.

Su biotransformación es por oxidación ó reducción en el hígado. se ha demostrado una relación casi lineal entre vida media y edad, los valores de ambas variables son casi idénticas, tiempo de eliminación 20 horas a los 20 años, y 90 horas a los 90 años.

El diazepam se expende como (Ativan, 2, 5, 10 mgs Tabletas)
ampolletas de 5 y 10 mgs (:).

Efectos clínicos colaterales son flebalgias, se debe al PH alcali-
no y al conservador, el propilenglicol, que al diluirse se presipita, e
irrita los vasos sanguíneos, se recomienda usar agujas gruesas y pasarlo
bien diluido, lentamente.

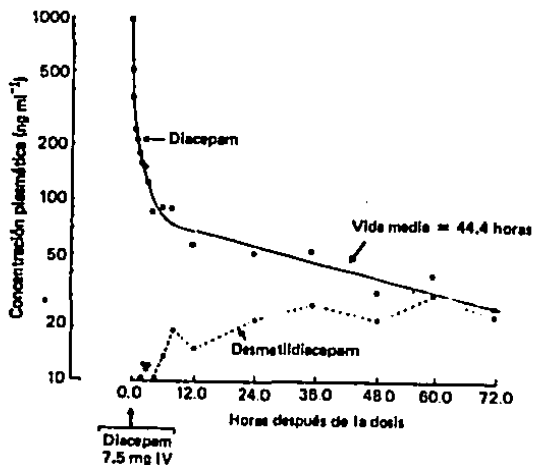


Fig. Concentraciones plasmáticas de diazepam y desmetildiazepam después de una dosis intravenosa de 7.5 mg en un voluntario. Vida media = $T_{1/2}^{\beta}$. Redibujado según Greenblatt y cols.⁵⁵ Reimpreso con permiso de *S. Med. J.* 71,2-9 (1978).

INTERACION DE FARMACOS CON DIAZEPAM

La interacción se lleva a cabo por inducción de enzimas microsomales hepáticas.

La antipirina y fenitofina producen inducción y aumentan la depuración de diazepam (93%), lo cual reduce su vida media a un 51% con antipirina.

La cimetidina prolongó significativamente la vida media del diazepam, de 34 a 51 horas (53%), al volumen de distribución VD, no se modificó, pero la depuración plasmática se redujo a de 19.4 al 1.4 ml. minuto (43%).

El antihistamínico también interfirió, con la eliminación de desmetildiazepam, prolongando su vida media de 52 a 73 hs., disminuyendo su depuración plasmática de 12 a 36 ml. / minuto (26%).

La concentración plasmática del diazepam para los diferentes efectos, neurofarmacológicos, por diferentes vías de administración oral, intravenosa o intramuscular, la intensidad y duración de los mismos puede ser mínimo; leve, moderado o marcado; puede ser que:

1.- cada efecto farmacológico tiene un umbral de concentración diferente, el rango probable es; hipnosis, amnesia, sedación, ansiolisis y efecto anticonvulsivante..

2.- Algunos umbrales se cruzan durante la fase de distribución de la curva de desaparición plasmática, mientras que para otros esto ocurre en la fase de eliminación.

3.- Cada fármaco individual posee su propia curva de desaparición plasmática característica así como sus concentraciones umbrales, como se puede ver en las siguientes figuras.

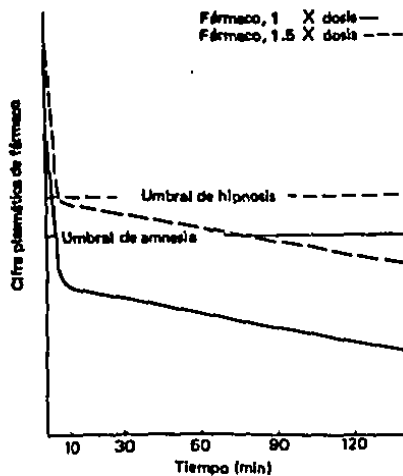


Fig. Gráfica esquemática semilogarítmica de concentración de fármaco y umbrales para efectos terapéuticos con dos dosis de la misma sustancia. Nótese que con una dosis 50% mayor la curva de desaparición plasmática se desplaza hacia arriba y a la derecha, con lo cual el tiempo de hipnosis casi no cambia, pero la amnesia se profunde.

EFECTO AMNESICO

Empleando una sola dosis de diazepam, se comprobó un elevado porcentaje de amnesia, esto se ha confirmado en odontología, la cardioversión, endoscopias y en pacientes que estuvieron con ventilación mecánica prolongada. Pandit, Dundee y Keilty (1971) detectaron amnesia anterograda intensa después de una dosis de 0.24 mg / kg, en 3 minutos, la amnesia anterograda intensa duró 10 minutos y se prolongó 30 minutos y aun estaba presente a las 2 horas, los efectos hipnóticos desaparecen antes que la amnesia por lo que los pacientes pueden despertar después de una dosis intravenosa de diazepam y presentan amnesia para algunas situaciones subsiguientes.

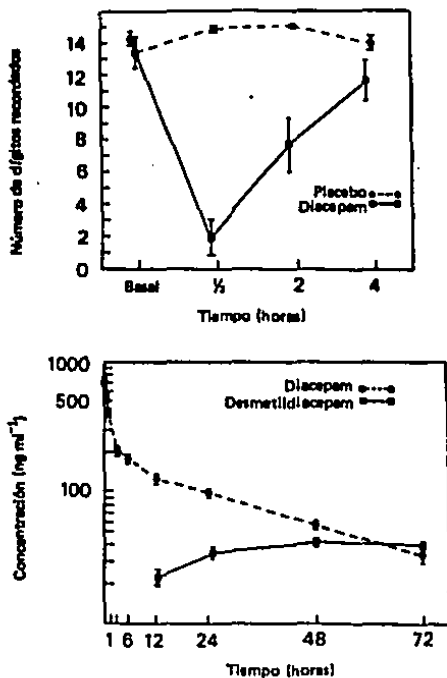


Fig. Relación entre los efectos farmacodinámicos (número de dígitos recordados) y la farmacocinética del diazepam (0.2 mg kg^{-1}) por vía intravenosa en 12 sujetos caucásicos. Las escalas de tiempo de cada gráfica son diferentes. Nótese que el diazepam reduce la media (\pm ESM) de los dígitos recordados, efecto que desaparece a las 4 horas. La $T_{1/2}$ es de 0.63 horas. La memoria se altera por un tiempo mayor que lo que dura la fase de distribución del fármaco (umbral aproximado 200 ng ml^{-1}), pero se recupera antes de que se acumule desmetildiazepam. Redibujado según Ghoneim y cols.²⁶ Reimpresa con permiso de *Clin. Pharmacol. Ther.* 29, 749-56 (1981).

FLUNITRAZEPAM

Tiene un período de acción corto no mayor de 2 minutos, por ser derivado lipofílico, es captado rápidamente por el líquido extracelular, se distribuye por el plasma pasando al compartimiento central, el cerebro y tejidos periféricos, con acumulación considerable en el tejido adiposo; esto determina el inicio y duración de su acción, se metaboliza a nivel hepático.

El flunitrazepam es el 5- fluorofenil 1, 3 dehidro 1 metil 7 nítro Hl, 4 benzodiazepina. Su acción es 1000 veces superior a la del diazepam. Su aplicación clínica es a partir de 1974, tiene una vida media de distribución de 15 minutos,, volumen de compartimiento central de $10.61 \text{ lit/ kg}^{-1}$.

Vida media de eliminación de más de 25 hs. Su aclaramiento plasmático 94 ml / min . Se une a las proteínas en un 80 %, se transforma en dos metabolitos uno aminado y otro desmetilado, el 81 % se elimina por orina y el resto por heces fecales. La edad avanzada se asocia con prolongada vida media de eliminación, aumento de volumen de distribución, reducción del aclaramiento plasmático y de su unión a proteínas. por estas alteraciones farmacológicas, se recomienda la reducción de la dosis a menos de 10 mcgrs / kg , para sedación.

El flunitrazepam desciende la frecuencia cardíaca y la tensión arterial a un 16 % de su basal, las resistencias periféricas 17 %.

El flunitrazepam es fluorinado y desmetilado, usado en anestesia como agente inductor, e hipnótico, lo más característico es su prolongada fase de distribución, se extiende 24 horas después de su administración. La variabilidad interindividual de su vida media de eliminación es muy amplia; desde intermedia, 17 hs a larga 68 horas., en sujetos jóvenes su cinética es afectada por la edad también el efecto hipnótico, es aumentado por la vejez. Sus principales metabolitos son derivado 7 amino y derivado N desmetil, su vida media en horas es 31.

El flunitrazepam es de acción intermedia, posee una fase de distribución relativamente rápida, dos terceras partes desaparecen del plasma en 60 minutos.

La vida media de eliminación del flunitrazepam en sujetos sanos es de 14 y 19 horas, después de administración oral única, en estado estable; el volumen de distribución es grande 2.5 lt /kg^{-1} , después de administración IV, después de administración oral 4.4 a 4.6 lt /kg^{-1} , la unión a proteínas es 80 % el flunitrazepam se reduce en el hígado, sus metabolitos probablemente son inactivos; sus vidas medias de eliminación fluctúan entre 23 y 32 horas.

La cinética del flunitrazepam en absorción indica una biodisponibilidad mayor de 80% de la dosis IM ó IV., las concentraciones plasmáticas por estas vías son casi idénticas.

DEFINICION DE ANTAGONISTA

La mayor parte de los efectos farmacológicos se deben a interacciones químicas entre un fármaco y el receptor en el organismo.

Estos receptores eran originalmente solo un concepto útil, pero actualmente se están aislando de diversas estructuras celulares.

Las ideas originales acerca de tales receptores específicos surgieron del conocimiento de que la estructura química de un fármaco necesita ser altamente específica para que ocurra una acción.

Se dice que los fármacos que se combinan con receptores tienen afinidad por éste, si la combinación resultante lleva a un efecto, el fármaco posee además Eficacia, tal compuesto se denomina Agonista, algunos agonistas aun en concentraciones elevadas no producen el efecto máximo que se observa con otros fármacos, poseen menor eficacia y se denominan agonistas parciales.

SE CONOCE COMO ANTAGONISTAS A ALGUNOS FARMACOS QUE SE COMBINAN CON EL RECEPTOR PERO NO PRODUCEN NINGUN EFECTO, ADEMÁS BLOQUEAN EL EFECTO DE UN AGONISTA.

Los antagonistas pueden clasificarse:

ANTAGONISTAS COMPETITIVOS; si sus acciones pueden suprimirse al aumentar la concentración del agonista y no competitivo si esto no es posible.

En 1886, antes de que se definiera a la sustancia receptora.

Langley sugirió, que las acciones y efectos de los fármacos, estaban probablemente determinadas por la ley de acción de masas. Este criterio fué desarrollado por A.J. Clark, en la década de los veinte, es la clave de muchas teorías de los fármacos.

Tales teorías son muy semejantes a las de la acción enzimática, - en el grado en que un fármaco sirve como antimetabolito o inhibidor de enzimas.

MECANISMO DE RECEPTORES

Los receptores específicos, para benzodiazepinas, fueron identificados en el tejido cerebral por Mohler y Okada (1977), con una distribución semejante al GABA , a nivel del Sistema límbico, especialmente en el hipocampo, amígdala, corteza cerebral y medula espinal.

La Glicina es un aminoácido que tiene la misma acción del GABA a nivel medular, recientes investigaciones encontraron que en presencia del GABA, hay cambio en la permeabilidad del Ion Cloro, lo que sugiere que el receptor se une al Cloro formando un ionoforo que da hiperpolarización de la membrana. Si se ocupan solo receptores para benzodiazepinas no existen cambios; pero si se ocupan ambos receptores el transporte de iones con carga negativa del Cloro se facilita, con una hiperpolari-zación muy marcada y mayor inhibición de la neurotransmisión.

Clinicamente estos cambios se reflejan por amnesia, pérdida de la conciencia somnolencia y efecto anticonvulsivante. A nivel medular se facilita igualmente la acción de la glicina, además de reducir la liberación de acetil colina en la placa neuromuscular dando microrrelajación.

Existe una depresión directa del centro respiratorio con acumulación de CO 2.

Existen reportes de antagonistas de benzodiazepinas , con el trabajo de Bidwai Arun V. (1979), al revertir los efectos del diazepam con fisostigmina.

La imidazozepina (flumasepil ó RO 15- 1788 (1979), es el prototipo de agentes que bloquean selectivamente los receptores de las benzodiazepinas en el S.N.C.

AMINOFILINA

ORIGEN E HISTORIA

Pertenece al grupo de las Xantinas, la cafeína, la tofilina, y la teobromina, son alcaloides de constitución química semejante, de acción farmacológica análoga se encuentran en muchas plantas de extensa distribución geográfica; desde remotos tiempos el nombre ha hecho, brebajes de los extractos de estas plantas. El café, semilla de *coffea arabica*, contiene cafeína, el thé, hojas de *thea sinensis*, contiene cafeína y teofilina, el cacao, hojas de *thea* se obtiene de las semillas del *Theobroma cacao*, contiene cafeína y teobromina, el Mate bebida nacional de varios países de Sudamérica, tiene cafeína, muchas de las bebidas llamadas "Ligeras", las que tienen sabor a cola, populares en Estados Unidos, contienen cafeína, están elaboradas con las semillas del árbol *Cola Acuminata*; estas semillas llamadas nueces de cola, son cascadas por los indígenas de Sudán, contienen aproximadamente 2 % de cafeína.

El empleo más antiguo de las bebidas de compuestos Xántinicos se pierde en la obscuridad del pasado. No obstante las leyendas que hablan de su descubrimiento revelan la razón de su empleo; por ejemplo hay una leyenda que atribuye el descubrimiento del café al Prior de un convento de Arabia. Los pastores e habían dicho que las cabras que habían comido, durante el día, Bayas de las plantas del café no descansaban toda la noche solo brincaban y retozaban. El Prior pensando en sus largas noches de oración, pidió a los pastores le traeran aquellos frutos, e hizo una bebida. El éxito de su bebida se manifiesta en la fuerte oposición del clero más ortodoxo contra el uso de esa bebida, antisoporífica, en la popularidad que goza actualmente el café, consumen millones de toneladas al año.

Los estudios farmacológicos han confirmado la creencia de la cafeína y compuestos aifnes, poseen importantes propiedades farmacológicas útiles en terapéutica.

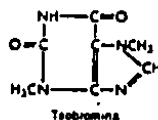
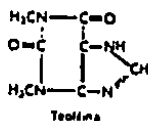
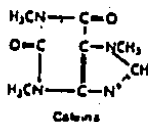
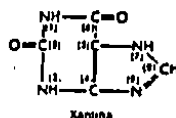
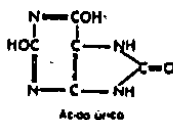
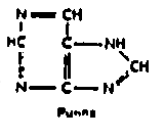
QUIMICA DE LAS XANTINAS

La cafeína la teofilina y la teobromina son xántinas metiladas y se las llama metilxantinas, derivados de la xantina, o simplemente xántinas. Las xántinas son una dicoxipurina y tienen relación estructural con el ácido úrico.

La cafeína es la 1,3,7, trimetilxantina.

La aminofilina es la teofilina 1,3 dimetilxantina.

La teobromina es la 3,7 dimetil xantina



ACCIONES FARMACOLOGICAS

Tienen varias acciones, farmacológicas, comunes de interés terapéutico. Estimulan el S.N.C., riñón, para producir diuresis, el miocardio y relajan la musculatura lisa, principalmente la bronquial. Como la intensidad de sus acciones difiere notablemente según la estructura anatómica donde se ejercen; una xantina es más adecuada que otra para el efecto terapéutico que se desee. En el S.N.C., estimula, la corteza cerebral, al centro respiratorio, el bulbo y médula.

La teofilina administrada por vía parenteral también aumenta la frecuencia y profundidad de la respiración. La estimulación de los centros vagales y vasomotores por las xantinas se observa en experimentos de perfusión bulbar, los efectos periféricos del fármaco en la circulación.

MEDULA

A grandes dosis la teofilina aumenta la excitabilidad refleja y son directamente excitados los centros motores inferiores. En animales de experimentación se producen convulsiones crónicas y muerte.

APARATO CARDIOVASCULAR

Las xantinas, principalmente la teofilina, ejercen acciones importantes en el aparato cardiovascular, de las cuales se ha sacado, provecho terapéutico; en cierto modo las xantinas efectúan todo el aparato circulatorio; en varios casos estas acciones son antagonistas, por lo tanto observar una sola función, por ejemplo la presión sanguínea, no sirve de mucho porque estos fármacos actúan en varios factores circulatorios, de modo que la presión arterial puede permanecer casi inalterada.

Las xántinas tienen un efecto inotrópico positivo, aumentan el potencial de acción del músculo auricular esto queda enmascarado por la estimulación de los núcleos vagales bulbares, tienden así a reducir la frecuencia, cardíaca. En consecuencia, puede haber ligera bradicardia, taquicardia ó ninguna alteración en la frecuencia cardíaca, con grandes dosis predomina la taquicardia, puede causar arritmia cardíaca; principalmente la acción directa al miocardio de la teofilina produce aumento en el gasto cardíaco., aunque no haya taquicardia.

Disminuye la presión venosa, efecto que persiste durante 30min.

VASOS SANGUÍNEOS

Dilata los vasos sanguíneos; coronarios, pulmonares y generales por una acción directa en la musculatura vascular, también por acción en el bulbo en centro vasomotor.

Cuadro 19-1. Actividad farmacológica relativa de las xantinas

Xantina	Estimulación respiratoria y del SNC	Estimulación cardíaca	Dilatación coronaria	Relajación de los músculos lisos	Relajación de los músculos esqueléticos	Dueritis	Inhibición de la fosfodiesterasa
	Cerebro	Cerebro	Cerebro	Cerebro	Cerebro	Cerebro	Cerebro
Cafeína	1-10	1-3	1-3	10-20	1-10	1-10	1-10
Teofilina	1-10	1-3	1-3	10-20	1-10	1-10	1-10
Teobromina	1-10	1-3	1-3	10-20	1-10	1-10	1-10

* 1 = la más activa.

CIRCULACION CEREBRAL

Las xántinas producen, notable aumento de la resistencia vascular cerebral y disminución del gasto sanguíneo, aumento de tensión de oxígeno, hay disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo, (la causa probable de las cefaleas hipertensivas).

CIRCULACION CORONARIA

Las xántinas dilatan las arterias coronarias, aumentan su gasto; y absorción de oxígeno, pero no compensa de ninguna manera, la creciente demanda de oxígeno derivada del aumento del trabajo cardíaco.

PRESION SANGUINEA

Es impredecible, la estimulación vasomotora central y la directa ejercida en el miocardio favorecen el aumento de la presión sanguínea; por el contrario la estimulación vagal central y la vasodilatación periférica favorecen el descenso de la presión arterial. La combinación de la vasodilatación y el aumento del gasto cardíaco, hace que aumente la presión del pulso y que haya una corriente sanguínea más rápida, por lo cual la circulación es más eficiente; en el hombre la presión arterial pulmonar disminuye.

MUSCULATURA LISA

Produce relajación muscular de los bronquios, del músculo liso de las vías biliares, en el intestino disminuye la motilidad ligeramente.

MUSCULO VOLUNTARIO

Las xántinas aumentan la intensidad de la contracción de los músculos esqueléticos.

ACCIONES DIURETICAS

Aumentan la producción de orina. La teofilina es el diurético, xantínico más poderoso, su acción dura poco.

SECRECIÓN GÁSTRICA

Aumenta la secreción gástrica de ácido clorhídrico y pepsina, llegando a formar úlceras si hay administración crónica.

COAGULACIÓN DE LA SANGRE

Desde 1920 se sabe que después de la administración de aminofilina disminuye en el hombre el tiempo de coagulación. Las matilxantinas antagonizan también los efectos de descenso en la concentración de protrombina causada por los cumarínicos; la acción es por la concentración de globulina del plasma (factor V).

METABOLISMO BASAL

Aumentan ligeramente el metabolismo basal, en un 10%, la alteración máxima ocurre de 1 a 3 horas después de la administración la estimulación bulbar aumenta el volumen respiratorio por minuto, y ello produce eliminación excesiva de bicóxido de carbono; esto eleva el cociente respiratorio, y después sigue el descenso compensador.

Cuadro 19-2. Efectos cardiovasculares, respiratorios y metabólicos de la cafeína y la teofilina en seres humanos en condiciones basales²

Función	Cafeína y benzoato de sodio* (0.5 g intramuscular)		Aminofilina† (0.48 g intramuscular)	
	Disminución por 100	Aumento por 100	Disminución por 100	Aumento por 100
Frecuencia del pulso	2.4		1.7	
Presión sistólica	4.0			6.8
Presión diastólica	3.8			7.0
Gasto cardíaco		14.8		25.8
Volumen sistólico		19.1		29.4
Trabajo del ventrículo izquierdo por minuto ...		9.3		35.4
Trabajo del ventrículo izquierdo por litro.....		13.8		38.0
Volumen del corazón	0.8		0.3	
Índice del metabolismo		6.9		7.6
Diferencia de oxígeno arteriovenoso	6.1		12.4	
Frecuencia respiratoria	4.1			2.7
Volumen de respiración		12.6		23.8
Resistencia de la circulación periférica.....	14.3		18.9	

* Promedio de los resultados de cuatro pacientes.

† Promedio de los resultados de siete pacientes.

Datos de Star, Hamble, Margolis, Donald, Joseph y Eagle, 1937. Cortesía de *The Journal of Clinical Investigation*.

BASE CELULAR DE LA ACCION DE LAS XANTINAS

Cuando se expone el músculo extriado a las metilxantinas, se produce gran cantidad de ácido, aumenta mucho el consumo de oxígeno, hay contracción intensa del musculo, en lo cual hay eliminación de calor; el mecanismo bioquímico es en 3,5-AMP cíclico a través de la inhibición de la fosfodiesterasa enzima que cataliza la conversión del 3,5 AMP (1962). Así se eleva el 3,5 AMP cíclico en algunos tejidos después de la exposición a las metilxantinas. Las metilxantinas potencian las catecolaminas, ya que estas también aumentan el AMP cíclico.

La fosfodiesterasa del miocardio es más sensible a la teofilina.

Se plantea la acción del calcio con el uso de las metilxantinas. ya que se produce contracción muscular.

TOXICOLOGIA

Hay convulsiones por el efecto estimulante del S.N.C. Al principio ocurre insomnio, inquietud, e irritación que puede progresar hasta un leve delirio, sensaciones desagradables como zumbidos de oídos, y luces brillantes, los músculos se ponen tensos y temblorosos, son frecuentes la taquicardia y las extrasistoles, la respiración se acelera, la acción diurética puede ser intensa. Los síntomas se dominan al administrar depresores del S.N.C. por este caso son muy útiles los Barbitúricos; la teofilina puede ser muy toxica y en ocasiones mortal.

La aminofilina (etilenodiaminoteofilina) debe inyectarse lentamente, cuando se elige la vía venosa, de lo contrario, el paciente puede sentir cefalea, palpitaciones, mareo, náuseas, hipotensión, a veces dolor precordial.

La inyección IM de Aminofilina produce dolor local que puede persistir muchas horas. Los efectos toxicos de las xantinas, aparecen con cualquiera de las vías de administración. La intoxicación se caracteriza por vómitos frecuentes, sed intensa y agitación maniaca, en casos más graves llega a las convulsiones, el choque y la muerte.

ABSORCIÓN Y EXCRECIÓN

Se absorben rápido por vía oral, rectal o parenteral. El compuesto de teofilina que más se usa es la aminofilina, combinación de teofilina y etilenodiamino, esta amina parece ser terapéutica mente activa y su presencia es importante, aumenta la solubilidad de la teofilina; el efecto de las xantinas es más intenso y más rápido, cuando se administra por vía venosa, hay que tener cuidado a altas concentraciones, en el Ph sanguíneo puede precipitarse en forma de alcaloides, causa probable de la hipotensión aguda transitoria, cuando la inyección es rápida.

Las xantinas se desmetilan y cuidan parcialmente en el organismo se excretan en gran parte, como ácidos metiluricos ó como metilxantinas.

Cornish y Christman (1957). Descubrieron que en el hombre, la teofilina se convierte principalmente en ácido 1,3 dimetilúrico; aproximadamente se excreta 10 % de los alcaloides inalterados; como ninguna de las metilxantinas se desmetila por completo, no hay aumento en la excreción de ácido urico verdadero, este es un factor importante por el que las xantinas no estan contraindicadas en los pacientes de gota.

Las enzimas que efectúan la degradación metabolica de las xantinas metiladas no se conoce.

PREPARADOS

Las xantinas son bases débiles suelen expenderse en forma de sal doble soluble, en varios compuestos, para administración bucal, y parenteral

LA AMINOFILINA

USPETILENO-Diamino Teofilina es la sal soluble de teofilina que más se usa; consiste en una combinación de aproximadamente 85% de teofilina anhidra y 15 % de etilenodiamina; se expende en granulos blancos, ligeramente amarillentos, o en polvo con olor ligeramente amoniaca, sabor amargo, un grano se disuelve en aproximadamente 5 ml. de agua; los preparados que se encuentran en el mercado son: solución en ampolletas de 250 mgs. en 10 ml. en 20 ml. para administración venosa.

Tabletas de 100 y 200 mgs. supositorios de 125 y 500 mgs.

El acetato de teofilina y sodio (60%) se expende en polvo cristalino blanco, soluble en agua, tabletas de 100 y 200 mgs.

USOS TERAPEUTICOS

En miocardio, musculatura lisa, S.N.C. y riñon; los preparados de cafeína suelen usarse solo como estimulantes del S.N.C. La teobromina, la teofilina de los bronquios y para estimular el miocardio; por sus efectos inotrópicos positivos, se emplea para los ataques de angina de pecho; también se usa en asma bronquial como bronco dilatador y la más efectiva es la aminofilina se puede usar en envenenamientos por depresores del S.N.C., como los barbituricos.

Las bebidas que contienen cafeína son:
Thé, cacao, y referescos de cola.

OBJETIVOS DE LA TESIS

Encontrar el fármaco antagonista de las benzodiazepinas.
La investigación se realizó en el Hospital General Ignacio zaragoza, para determinar, si el antagonismo con aminofilina se presenta solo con el diazepam ó tiene acción con otras benzodiazepinas como el flunitra zepam, verificandolo por los cambios en las constantes vitales, posteriormente a la administración de aminofilina.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 60 pacientes de ambos sexos; hombres (No. 31), mujeres (No. 29), con edades comprendidas entre los 15 y 50 años; con promedio (39a), sometidos a las siguientes cirugías; urológica, ortopédica y de cirugía ginecológica general que recibieron como procedimiento anestésico bloqueo peridural, subdural, o locoregional, con riego quirúrgico A.S.A. I-II. Con promedio de 43 a 46 Kg.

Se excluyeron pacientes con patología neurológica, psiquiátrica y hepática, farmacodependientes, asmáticos, cardiopatas, así como a menores de 15 años; y técnicas anestésicas fallidas.

Se dividieron los pacientes en dos grupos de 30 tomados al azar a los cuales se les monitorizó, la frecuencia respiratoria, cardíaca y tensión arterial por el método auscultatorio.

Se exploró el estado de conciencia con diferentes grados:

I Conciente. x

II Sedado xx

III Dormido pero despierta con estímulos importantes xxx

IV Dormido pero despierta fácilmente xxxx

V Dormido y no despierta con ningún estímulo xxxxxx

Estos parámetros se determinaron cada 15 minutos posterior a la aplicación, del bloqueo y con seguridad de que sea adecuado colocándose se cateter nasal en todos los pacientes con oxígeno.

Se administró diazepam para el grupo I a la dosis de 0.2 mgrs/Kg IV, para el grupo II, se aplicó flunitrazepam a 8 mgrs/Kg, se tomaron los registros basales, y después de 15 minutos se toman los siguientes correspondientes a la etapa de sedación; al no tener respuesta del paciente a estímulos y órdenes verbales se aplica la aminofilina.

En el grupo I donde se usó el diazepam de .1 a .2 mgrs/Kg de peso IV, en el grupo II, donde se usó el flunitrazepam a 8 mgrs/Kg de peso se aplicó la aminofilina a la dosis 3 mgrs/Kg IV en 250CC de solución salina, en intusión continúa lentamente para evitar los efectos adversos nuevamente se esperan 15 minutos y se toma el tercer registro al final de la cirugía nuevamente se esperan 15 minutos y se toma el tercer registro de datos de la etapa de reversión. Se analizaron en este registro la frecuencia cardíaca, los campos pulmonares, y frecuencia respiratoria, tiempo en el que se alcanzó el estado de consciente, con la re-

cuperación, de reflejos palpebral, corneal respuesta a estímulos verbales.

El análisis estadístico fué con la T de Student; para comparar promedios entre dos grupos.

RESULTADOS

En los grupos de edad, el grupo I tuvo en promedio de 18 años, en el grupo II fué de 40.3 años.

El peso corporal tuvo un rango de 40 a 80 Kg . en el grupo I y en el II entre 60 y 80 Kg.

Durante todo el procedimiento no se detectaron arritmias cardiacas, sin embargo la frecuencia cardiaca mostró pocos cambios, en las 3 registros disminuyó discretamente, con la sedación en los 2 grupos; al aplicar la aminofilina se incrementó principalmente en el grupo II en más de 6 latidos por minuto, continúa en aumento en el grupo del diazepam hasta llegar a un promedio de 39.4 latidos por minuto, al grupo II retorna a la basal.

Tanto la tensión arterial sistólica como la diastólica en los dos grupos no tuvo, variaciones estadísticamente significativas, pero se notó un descenso importante con la aplicación de la benzodiazepina; posiblemente asociado con la disminución del stress y las repercusiones hemodinámicas relacionadas con el bloqueo peridural, subaracnoideo.

La frecuencia respiratoria basal de $14.5 \times$, en el grupo I, y de 16.2 en el grupo II, esto persiste con la sedación, Aumenta significativamente al aplicar la aminofilina a 3 mgs / kg de peso, llegando a más de 18 respiraciones por minuto, y persiste al final de la cirugía en cambio en el grupo I se mantiene casi constante.

La recuperación del reflejo palpebral, en los dos grupos se presentó al rededor de los 5 minutos posteriores de la infusión de aminofilina, lo mismo ocurrió con la pupila donde en el grupo I durante la sedación presentó midriasis y en el grupo II miosis.

La evaluación de la recuperación al final de la cirugía, fue en la escala de Aldrete con un promedio de 8- 9 en los dos grupos.

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

En los dos grupos durante la sedación, disminuyó la frecuencia cardíaca en un 5 % del valor normal.

La tensión arterial de un promedio de 130 / 80 bajo a un nivel de 118 / 70 un 10 %, que puede asociarse con la aplicación del bloqueo regional y la sedación.

Hubo mínima depresión respiratoria, ya que el promedio de la basal de $14.5 \times ^\wedge$ se elevó a un promedio de 16.6 por minuto; tomando en cuenta que todos los pacientes estaban con cateter nasal de oxígeno posterior a la aplicación de la sedación. Posterior a la aplicación de aminofilina se observó la frecuencia cardíaca aumento de un promedio de 74 a $81 \times ^\wedge$, de 76 a $83 \times ^\wedge$, en el grupo I y II respectivamente.

CONCLUSIONES

Al termino de mi tesis y la experiencia obtenida en este trabajo, puedo concluir:

- 1.- Que el uso de benzodiazepinas para sedación en técnica de bloqueos, dan confiabilidad, hipnosis y ansiolisis , al paciente.
- 2.- No se observaron datos de depresión respiratoria, ni efectos colaterales.
- 3.- Existen antagonistas no especificos efectivos para el uso de las benzodiazepinas.
- 4.- Al usar las xantinas se observó el antagonismo y no se presentaron los efectos secundarios.
- 5.- El antagonismo solo se presento en la recuperación del estado de conciencia, conservandose cierto grado de amnesia anterograda.
- 6.- En conclusión, la presente investigación apoya el antagonismo de los efectos de las benzodiazepinas al aplicar aminofilina.
- 7.- es evidente que los antagonistas de las benzodiazepinas seran incorporados al armamentario del anestesiólogo en un futuro próximo, y es posible el empleo del antagonista en intoxicación.

Distribución por grupos, según técnica de sedación

Núm de pacientes	Técnicas
Grupo I (30)	Sedación. Diazepam 200 mcgrs / kg
Grupo II (30)	Sedación. Flunitrazepam 0mcgrs/kg

Tabla I

Distribución por grupos de edad

Edad	Grupo I	Grupo II
Años	24-46	20-50
Promedio	\bar{X} 38.5	\bar{X} 39

Tabla.

Distribución de grupos por peso

Peso	Grupo I	grupo II
Kgs	43.5	63
Promedio	\bar{X} 45.0	\bar{X} 67

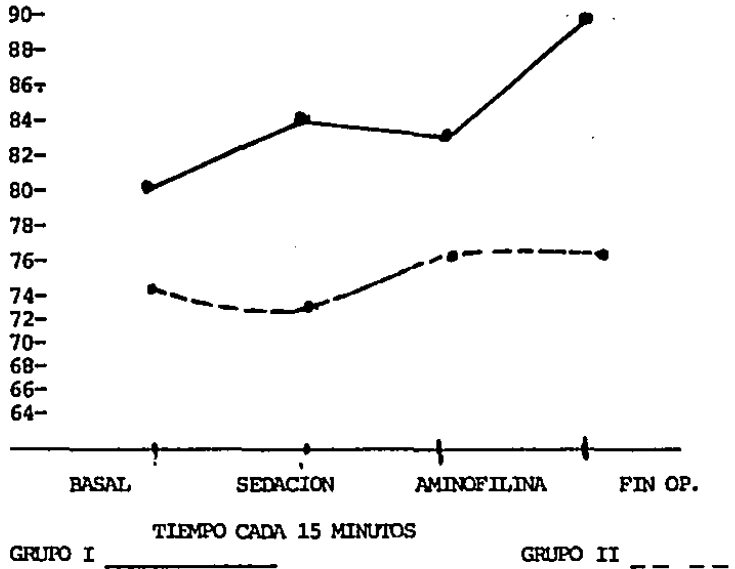
FARMACOS EMPLEADOS:

FARMACO	GRUPO I	GRUPO II
DIAZEPAM MG/ Kg P	5 -15.8 — X 12.0 ± 3.9	—————
FLUNITRAZEPAM MGS	—————	.360 - .640 — X .525 ± 20
AMINOFILINA MGS P	129 - 240 — X 168± 11	180- 240 — X 169± 11

LATIDOS

X"

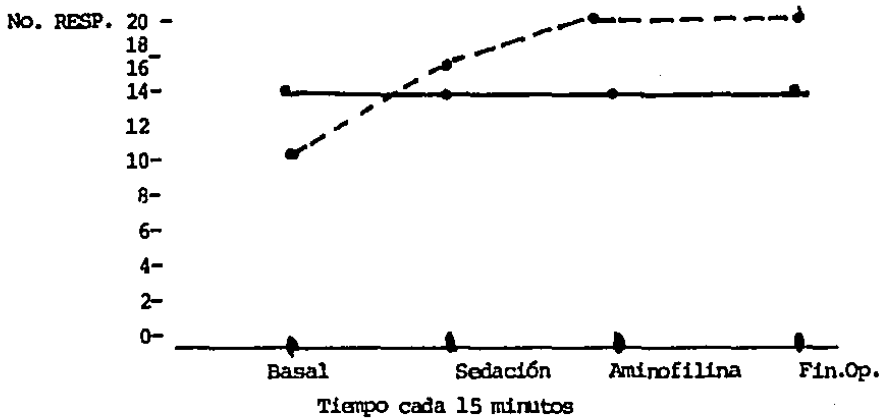
FRECUENCIA CARDIACA



FRECUENCIA CARDIACA

	BASAL	SEDACION	AMINOFILINA	FIN OP.
GRUPO I	$\bar{X} 81.8 \pm 9.1$	$\bar{X} 84.2 \pm 9$	$\bar{X} 83.4 \pm 9.2$	$\bar{X} 89.4 \pm 9.3$
GRUPO II	$\bar{X} 74.4 \pm 8.6$	$\bar{X} 72.2 \pm 8.5$	$\bar{X} 76.3 \pm 8.7$	$\bar{X} 73.9 \pm 8.7$
P	$< .05$	$< .05$	$< .05$	$< .05$

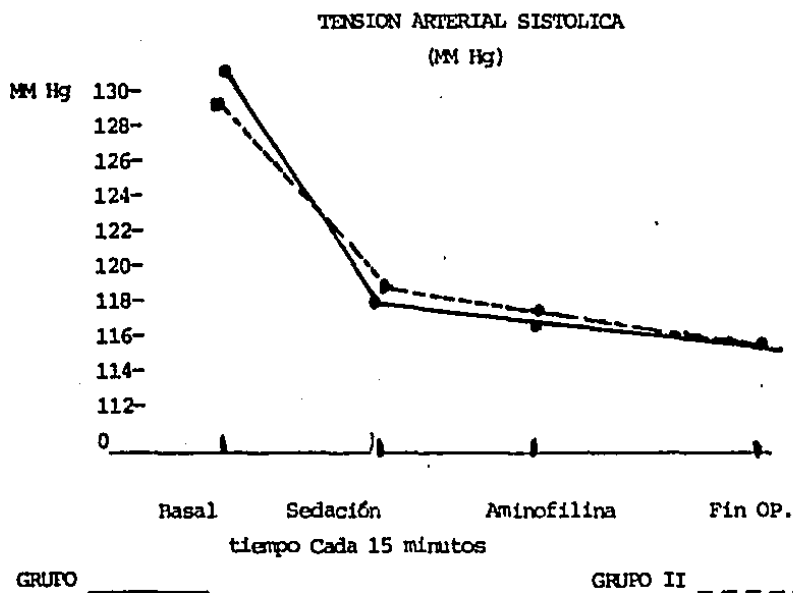
Frecuencia respiratoria



frecuencia respiratoria

	Basal	Sedación	Aminofilina	Fin. Operación
Grupo I	$\bar{X} 14.5 \pm 3.9$	$\bar{X} 14.5 \pm 3.8$	$\bar{X} 14.4 \pm 3.9$	$\bar{X} 14.6 \pm 3.7$
Grupo II	$\bar{X} 10.2 \pm 4.0$	$\bar{X} 16.2 \pm 4.1$	$\bar{X} 18 \pm 4.2$	$\bar{X} 18.4 \pm 4$
P	$>.1$	$>.05$	$<.05$	$<.05$

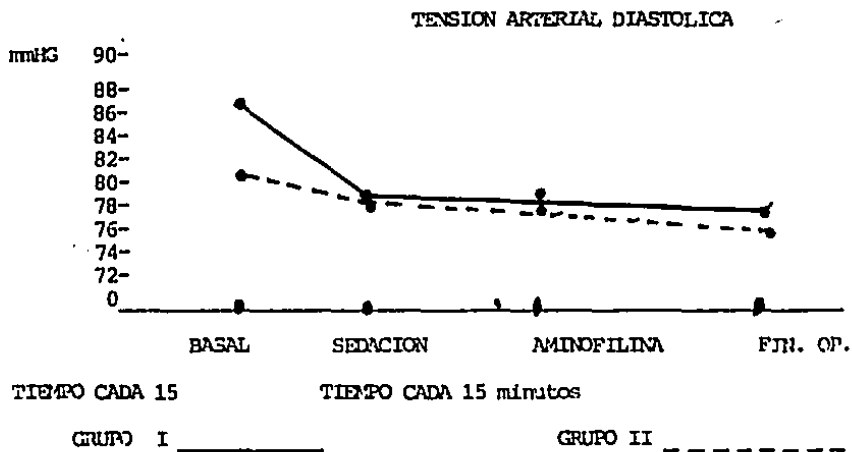
Figura y tabla .



TENSION ARTERIAL SISTOLICA

mm Hg

	BASAL	SEDACION	AMINOFILINA	FIN. OP.
GRUPO I	X 132 ± 11.5	X 118 ± 10.4	X 117 ± 10.8	X 115 ± 10.7
GRUPO II	X 130 ± 11.4	X 118 ± 10.4	X 118 ± 10.8	X 113 ± 10.9
P	< .1	< .1	< .1	< .1



TENSION ARTERIAL DIASTOLICA

BASAL

SEDACION

AMINOFILINA

FIN OP.

	BASAL	SEDACION	AMINOFILINA	FIN OP.
GRUPO I	$\bar{X} 86 \pm 9.3$	$\bar{X} 78 \pm 8.8$	$\bar{X} 78 \pm 8.8$	$\bar{X} 76 \pm 8.6$
GRUPO II	$\bar{X} 79 \pm 8.9$	$\bar{X} 77 \pm 8$	$\bar{X} 77 \pm 8.8$	$\bar{X} 75 \pm 8.0$
P	0.05	0.1	0.1	0.1

Aldrete al finalizar la cirugía en quirofano

	Grupo 1	Grupo II
Rango	8-10	8-10
Promedio	\bar{X} 8.9 \pm 2.98	\bar{X} 8.9 \pm 2.98
P.		> .1

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

- 1.- Arvidson S.B.
AMINOPHYLLINE Antagonises diazepam Sedation.
The Lancet December 1982 , p 1467.
- 2.- Bourke D. L. Rosenberg M Allen,
Physostigmina effectiveness as an antagonist of respiratory depression and Physocmotor effect a caused by morphine or diazepam.
ANESTHESIOLOGY . 1974 No. 61. (5) 523- 8.
- 3.- Louis S Goodman , Alfred Gilman,
Metilxantinas , estimulantes del sistema nervioso central
Bases Farmacologicas De La Terapeutica..Mexico.1974. 292-3.
- 4.- Dood Odan, et al.
B- amino, beta- Carboline, and the Benzodiazepine receptor.
Synthesis of a selective Antagonist of The sedative acción of Diaze-
pam,
J MED CHEM 1985'Feb 24 (2) p 221-3.
- 5.- Ferreira León susana y cols.
Antagonismo del diazepam con aminofilina,
hospital CM la Raza. Mexico 1983 Tesis.
- 6.- Garber Jeffrey G et al,
Physostigmine Atropine Solución Fails to reverse diazepam sedation,
Anesthesia and Analgesia vol. 59 no. 1, 1980, p 53 60.
- 7.- Galler, Herbert M et al,
electrophysiological actions of Benzodiazepines,
Federation Proceedings vol. 39 no. 12 october 1980 p 3016-23.
- 8.- Guidotti A et al,
Benzodiazepines; a tool to explore the biochemical and
Neurophysiological basis of Anxiety.
Federation Proceedings vol. 39. no. 12 October 1980 p 3042-48.
- 9.- Gregoretta S M Uges
Influence of oral hyoscine on the absorption of oral diazepam,
British Journal of Anaesthesia vol. 54 1982.
- 10.- Johnson L.C. et al.
Effect of a Short Acting Benzodiazepine on Brain electrical
Activity During Sleepy,
Electroencefalografía, and clinical Neurophysiology,
vol. 52 1981 , p 89-97.
- 11.- Jordan C et al,
Respiratory Depression Following Diazepam.reversal with
High dose Naloxone.
Anesthesiology vol. 52 no. 4 October 1980 p 293-8.
- 12.- Korttila K et al,
Effect of age on Amnesia and sedation Induced By Flunitrazepam
During local Anesthesia for Bronchoscopy,
British Journal Anesthesia vol 50, 1976 , p 1211-18.
- 13.- Laurian S Goillard J M et al,
Effect of Benzodiazepine antagonist on the diazepam induced
Electrical Brain Activity Modifications.
Neuropsicofarmacology 1984, 11, (1) p 55-8.
- 14.- Moshe Ganish,
Benzodiazepine Recognition Sites on GABA receptores.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR SIN LA APROBACION

- Nature vol 287, 16 October 1980 , 651-2.
- 15.- Mc Kay A.C. Dundee , J W,
Effect of oral Benzodiazepines on Memory,
British Journal of Anaesthesia 1980 vol. 52 1249.
- 16.- MEYER B H Weis of Miuller FO.
Antagonism of diazepam in Healty volunteers,
Anesthesia analgesia 1984 October 63 (10) 902.
- 17.- Mansback RS Stanley JA Barret,
RO-15-1788 y Beta- CCE selectyvely eliminati3n diazepam
Induced Feeding in a rabbit,
farmacol Biochem Behav 1984 may 20 (5) 763-6.
- 18.- Mattila MJ Muota,
Caffeine and Theophylline counteract Diazepam effects in man,
Med. Biol. 1983 25 (6) 743-7.
- 19.-Marrosu F Marchi A De Martino MR,
Aminophylline Antagonises diazepam induced anesthesia and
EEG Changes in Humans
- 20.- Phillis J W,
Effects of diazepam on Adenosine and Acetylcholine Release
Fron Rat cerebral cortex further evidence for a Purinergic
Mecanism in Action of Diazepam
Brithish Journal of Pharmacology vol. 70 1980, vol 70
_980 p 341-48.
- 21.- Ridwal Araun V.
Reversal of Diazepam Induced postanesthetic scannolence with
Physostigmine,
Anesthesiology vol. 52 No. 3 september 1979 256 -59.
- 22.- Stirt Joseph A et al,
Aminophylline is a Diazepam Antagonist,
Anesthesia and Analgesia vol. 60 no. 10 1961 767- 68.

- 23.- Stirt Josep A et al,
Aminophylline,
Anesthesia and Analgesia, vol 60 no. 8 1981, p 587-602.
- 24.- Sepineal J and Cook Leonard,
Mechanism of Action of the Benzodiazepines Behavioral Aspect,
Federation, proceeding, vol. 39 no. 12 October 1980 3034.
- 25.- Speth, Robert C,
The Benzodiazepine Receptor Of Mammalian Brain,
Federation Proceedings, vol. 39 no. 12 October 1980 3032-30.
- 26.- Skolnik Phil et al.
Purines is Endogenous Ligands Of the Benzodiazepine Receptor.
Federation Proceedings vol. 39 October 1980 , 3050- 3055.
- 27.- Van Dellen , Richard G,
Intravenous Aminophylline,
CHEST vol 77 (1) July 1979 2-3.
- 28.- WOLKOWITS G M Tinklenberg,
Naloxone 's , effect on cognitive Functioning in drug - Free
and diazepam treated normal Humans,
Psychopharmacology, 1985 85 (2) 321-3.