

11202
29.33

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL

"DR. MANUEL GEA GONZALEZ" S.S.A.

ANTAGONISMO DEL FLUNITRACEPAM CON AMINOFILINA

TESIS DE POSTGRADO

Que Para Obtener el Título de:

MEDICO ANESTESIOLOGO

Presenta:

Dr. Alejandro García Roldán

Asesor de Tesis:

Dr. Marco Antonio Arellano Ortiz

México, D. F.

TESIS CON
FALSA FE CROG

1985-1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

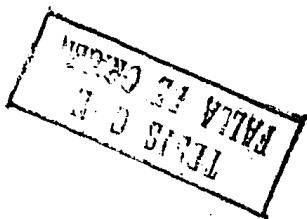
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

I.	INTRODUCCION	1
II.	ANTECEDENTES E HISTORIA	5
III.	BENZODIACEPINAS Y METILXANTINAS	7
	A) QUIMICA	
	B) FARMACOCINETICA	
	C) FARMACODINAMIA	
	D) BIOTRANSFORMACION	
	E) MECANISMO DE ACCION	
	F) EFECTOS FARMACOLOGICOS EN:	
	a) APARATO CARDIOVASCULAR	
	b) APARATO RESPIRATORIO	
	c) SISTEMA NERVIOSO	
	d) TOXICIDAD	
	e) OTROS APARATOS Y SISTEMAS	
IV.	MATERIAL Y METODO	23
V.	RESULTADOS	25
VI.	DISCUSION	35
VII.	CONCLUSIONES	36
VIII.	BIBLIOGRAFIA	37



I. INTRODUCCION.

Es indispensable que en nuestro medio, la anestesia - locorreional se utiliza cada vez con mayor frecuencia, debido a que las ventajas que ofrecen superan ampliamente las desventajas; se sabe que como en cualquier técnica anestésica, se pueden presentar fenómenos indeseables derivados de una punción inadecuada o bien de las reacciones secundarias de los fármacos administrados. Por lo tanto es muy importante aplicar correctamente los procedimientos anestésicos regionales, lo cual se logra teniendo la experiencia y los conocimientos en el manejo de las drogas que se utilizan.

Es un hecho que los procedimientos anestésicos, pueden tomar desde unos minutos hasta horas, por lo que es evidente la necesidad de brindar a estos pacientes la tranquilidad y bienestar que requieren, ya que forman parte de los requisitos indispensables en todo procedimiento anestésico.

En la sala de quirófano, una de las principales preocupaciones son los pacientes sometidos a procedimientos anestésico-quirúrgicos a quienes se les aplica anestesia regional, y por consiguiente se percatan del medio ambiente que les rodea, es por ello que es obligado tratar de disminuir la angustia y la intranquilidad que presentan durante su estancia en el quirófano.

Disipar estos factores en el paciente es importante, ya que está demostrado que los estímulos emocionales desencadenan reacciones neurovegetativas y hormonales, las que repercuten no sólo sobre el aparato cardiovascular sino que pueden producir otras manifestaciones somáticas, razón por la cual, el empleo de drogas tranquilizantes

o hipnóticas como serían los derivados benzodiazepínicos estarían indicados. Hay que notar que debido a la variación en la respuesta de algunos pacientes a los cuales se les administran benzodiazepinas, existen circunstancias determinadas que pueden llevar a una somnolencia postanestésica prolongada. De ahí la necesidad de disminuir la acción farmacológica o revertir los efectos de los benzodiazepínicos; el hecho anterior ha estimulado la búsqueda de un medicamento que en forma específica antagonice a dichas drogas.

Así se han propuesto varias formas encaminadas a la reversión de la hipnosis producida por las benzodiazepinas, entre las cuales se encuentra el clorhidrato de naloxona, la aminofilina y la fisostigmina, donde se indica la efectividad de esta última para revertir la inconsciencia y la sedación producidas por el diazepam, la katamina y los narcóticos (5).

En 1981 Stirt Joseph publicó el primer estudio en un paciente de 69 años sometido a resección transuretral, utilizando 60 mg. de diazepam para inducción y mantenimiento de la anestesia en combinación con óxido nitroso y oxígeno. Para la reversión se aplicaron 56 mg. de aminofilina por vía intravenosa; 5 minutos después de aplicada el paciente abrió los ojos y respondió a estímulos verbales (6).

De lo cual concluyó que la aminofilina revierte los efectos sedativos del diazepam, basándose en la teoría de que el mecanismo de acción se debe al bloqueo de los receptores cerebrales de adenosina (un depresor endógeno del Sistema Nervioso Central) (7). probablemente por acción competitiva de la aminofilina con los receptores de adenosina.

Arvidsson en 1982, publicó el estudio de un grupo de 20 personas sometidos a cirugía transuretral bajo anestesia regional. La premedicación y el mantenimiento de la sedación se hizo con 20 mg de diazepam por vía intravenosa y la reversión con 60 /mg. de aminofilina i.v. En algunos pacientes hubo la necesidad de una segunda aplicación del antagonista. La respuesta a esta segunda dosis fue rápida y ningún paciente regresó a planos profundos de sedación (8).

El trabajo de Bertnhardt (1984), es uno de los más completos ya que el seguimiento de los grados de sedación y su antagonismo, estuvieron valorados con pruebas psicométricas y estudios de laboratorio que permitieron una mejor interpretación de los resultados, llegando a la conclusión de que no necesariamente la aminofilina carece de efectos, pero que puede ser considerada como una alternativa en su uso como droga antagonista (9).

Niemand (10), Mattila (11) y Williamsom (12), entre otros apoyan el mecanismo de acción antes citado, mencionando la probabilidad de que la aminofilina antagonice la sedación por diacepam mediante el bloqueo de los receptores de adenosina.

Sin embargo Kleindienst y Usinger ponen a discusión la acción de la aminofilina como antagonista de las benzodicepinas. Demuestran en un paciente que el efecto sedativo del diacepam no es antagonizado en forma completa y que el regreso a planos profundos de sedación, posterior a la reversión, es muy factible (13).

Sólo existe un estudio realizado con flunitracepam (14), en 20 pacientes de ambos sexos, en los que se utilizó una dosis de 1.5 mg. por kg de peso de aminofilina por vía intravenosa, concluyendo que los efectos sedativos del flunitracepam sí son revertidos por la aminofilina (14).

II. ANTECEDENTES.

Desde la antigüedad el hombre ha tenido que sufrir dolor con todas sus consecuencias de angustia, desesperación y miedo, por lo que a través del tiempo se han tratado de buscar los agentes químicos capaces de modificar los efectos del dolor, stress y las sensaciones de incomodidad, ansiedad y tensión.

La imaginación a llevado a concebir los métodos que, desde hace millones de años, el hombre ha tenido que usar para disminuir estas sensaciones. Por ejemplo, en tiempos bíblicos se utilizaban infunciones a base del zumo de la amapola, mandrágora y productos de fermentación que contenía alcohol, con el objeto de producir sueño y tratar de suprimir el dolor; otras culturas como la griega y la azteca emplearon infunciones o bebidas con la misma finalidad (1). Con el paso del tiempo se fueron empleando diversas drogas como los barbitúricos, descubiertos en el año de 1903 por Fisher (2). Estos agentes y la aparición de otros, fueron utilizados para disminuir los efectos de la ansiedad y de la angustia dominando la escena con tal fuerza que, de su uso indiscriminado, preocupo su propensión a inducir tolerancia, seguida a veces de dependencia física y reacciones letales durante su retiro (3).

Tales efectos indeseables abrieron el camino al descubrimiento de las benzodiacepinas, a fines de la década de los 50, y debido a sus propiedades farmacológicas, figuran en la actualidad entre las drogas mayormente usadas (2). Después de más de 20 años de experiencia, sus efectos principales tales como sedación, hipnosis y amnesia, son bien aceptadas en la práctica médica.

Randall, a fines de 1960, inicia los primeros estudios del diacepam, tanto farmacológicos como clínicos, orientados principalmente a su utilización en psiquiatría (2). La primera benzodiazepina sintetizada fué el clordiazepóxido en el año de 1961 (3). Posteriormente aparece el flunitrazepam que es una benzodiazepina de acción intermedia (4); las primeras experiencias clínicas parecen tener lugar en Latinoamérica, puesto que en 1971 Vega publicó su primer trabajo y hasta 1974 hace su aparición en Europa (1). Su aceptación en el campo de la Psiquiatría especialmente en los estados de ansiedad-tensión fueron los causales de su aplicación como medicación en el preoperatorio.

Por otra parte la aminofilina, un estimulante del Sistema Nervioso Central y perteneciente al grupo de las metilxantinas (5), se localiza en diversas plantas como el cacao, té, café, etc., distribuidas principalmente en Sudamérica. Se cree que desde épocas remotas el hombre descubrió sus propiedades estimulantes, preparando bebidas e infusiones para su consumo diario.

En la actualidad la popularidad de todas estas bebidas que contienen derivados xantínicos, ha sido la antigua creencia de que éstos tienen acciones estimulantes y antisoporíficas que elevan el ánimo, disminuyen la fatiga y aumentan la capacidad del trabajo (3). Los estudios farmacológicos, realizados durante la primera mitad de este siglo, han confirmado estas creencias, revelando que las metilxantinas son estimulantes del Sistema Nervioso Central (3).

III. BENZODIACEPINAS Y METILXANTINAS.

A) QUIMICA.

1.- BENZODIACEPINAS.- Estan constituidas por un sistema anular heterocíclico (un anillo bencénico y otro heptagonal), que contiene dos átomos de nitrógeno.

Todos son derivados sintéticos que poseen un grupo fenilo en la posición 7. En relación de la estructura central, la 1,4 benzodiazepina es solamente la porción del anillo fusionado, donde las posiciones claves representarían a cada una de las diferentes benzodiazepinas.

Flunitrazepam.- Es el 5 O-fluorofenil-1,3 dehidro 1 metil 7 nitro H1, 4 benzodiazepina (1).

2.- METILXANTINAS.- La aminofilina pertenece a este grupo y es una dioxipurina y estructuralmente tienen relación con el ácido úrico.

La aminofilina resulta de la unión entre la teofilina que es la 1.3 dimetilxantina y la etilendiamina, lo que aumenta 20 veces su solubilidad. Esta sal o complejo se disocia dando la metilxantina original cuando se disuelve en los líquidos biológicos (15).

B) FARMACOCINETICA.

1.- BENZODIACEPINAS.- Se emplea comunmente por sus propiedades terapéuticas y baja toxicidad. Poseen un espectro farmacológico similar, que les permite reducir la ansiedad relajación muscular, amnesia y efectos anticonvulsivantes. Entre las numerosas benzodiazepinas, hay cambios al parecer pequeños en la estructura química que determinan diferencias en ocasiones importantes en propiedades fisi-

coquímicas, actividad farmacológica y farmacocinética.

Por lo general, la farmacocinética de las benzodiazepinas no se modifica por la vía de administración, dosis o duración del tratamiento.

La clasificación de Greenblatt de acuerdo a rangos de vida media de eliminación es útil. Esta clasificación no depende por completo de la vida media del compuesto original, sino que también toma en consideración la de los metabolitos activos.

Por lo tanto, un fármaco original con una vida media corta y un metabolito activo principal de larga duración se clasificará como de acción prolongada.

CLASIFICACION FARMACOCINETICA DE LAS
BENZODIAZEPINAS BASADA EN SU VIDA MEDIA DE ELIMINACION.

PROLONGADA (24 h.)	INTERMEDIA 5-24 h)	CORTA (5 h)
CLOBAZAM	ALPRAZOLAM	MIDAZOLAM
CLORACEPATO	BROMACEPAM	TRIAZOLAM
CLORODIAZEPOXIDO	CLONACEPAM	
DESMETILDIAZEPAM	ESTAZOLAM	
DIACEPAM	FLUNITRACEPAM	
FLURACEPAM	LORACEPAM	
NITRACEPAM	TEMACEPAM	

Factores que modifican la cinética de eliminación: -- Existe una serie de factores fisiológicos y patológicos capaces de modificar la farmacocinética de las benzodiazepinas. Algunos de estos factores, así como los fármacos a los que afectan, se enumeran en el cuadro siguiente (4):

EDAD SEXO TABAQUISMO INDUCCION ENFERMEDAD
ENZIMATICA HEPAT.RENAL

DIACEPAM	SI	SI	SI	SI	SI	SI
FLUNITRACEPAM	SI	?	?	?	?	?
MIDAZOLAM	SI	?	?	?	?	NO

SI: Efecto significativo

NO: Efecto no significativo

? : Datos incompletos o no concluyentes

2.- METILXANTINAS.- Se distribuyen en todos los compartimen-
tos corporales, aunque la variabilidad es considerable
la vida media de la aminofilina en los niños es de unas
3.5 horas y en el adulto de 8 a 9 horas.

En los pacientes con cirrosis hepática o edema pulmo-
nar agudo la tasa de eliminación es variable y mucho
más lenta. En relación a la cinética de eliminación mues-
tra dependencia de la dosis, en esta forma los aumentos
mayores de dosis producen a veces concentraciones plasmá-
ticas mayores que las previsibles por la velocidad de
eliminación determinada previamente para un paciente
dado (15).

C) FARMACODINAMIA

1.- BENZODIACEPINAS.- Todas las benzodiacepinas poseen
propiedades hipnóticas, sedantes, ansiolíticas, amnésicas,
anticonvulsivantes y de relajación muscular, aunque difie-
ren en cuanto a su potencia y eficacia para producir
estos efectos. La estructura química de cada miembro
del grupo determina sus propiedades fisicoquímicas y
farmacocinéticas, así como las características de fijación

a tejidos y receptores. Por otro lado, los cambios estructurales modifican la unión a receptores, siendo el orden de unión el siguiente: MIDAZOLAM-CLONACEPAM-LORACEPAM-FLUNITRACEPAM-DIACEPAM, etc.

La proporción de las formas ionizada y no ionizada de los fármacos determinan en gran parte su velocidad de absorción y su penetración a través de la barrera hemoencefálica. Así tenemos que el medio alcalino del intestino aumenta la absorción del diacepam, mientras que el pH de la sangre favorece la entrada del midazolam al Sistema Nervioso Central.

La relación entre concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas y su farmacodinamia es controversial. Existe también gran variación interindividual, de tal manera que un paciente puede estar despierto y otro no poderse despertar, a un mismo valor plasmático de fármaco, sumando ésto a la gran cantidad de efectos neurofarmacológicos, complica aún más la identificación de la relación entre concentración y farmacodinamia, por lo que se deben hacer notar varias consideraciones:

- a) Cada efecto farmacológico y farmacodinámico tiene un umbral de concentración diferente. El orden probable de rangos es HIPNOSIS - AMNESIA - SEDACION - ANSIOLISIS ANTICONVULSIVANTE.
- b) 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.
- c) Cada fármaco individual posee su propia curva de desaparición plasmática característica, así como sus concentraciones umbral.

En relación a los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas están relacionados en forma directa con

la dosis, una dosis 50 % mayor produce sueño de aproximadamente la misma duración, pero amnesia más prolongada. Otra consideración farmacodinámica se refiere a que sólo el fármaco libre no ionizado cruza la barrera hemoencefálica.

Hay indicios de que los sujetos de edad avanzada y los pacientes hepáticos o renales pueden ser más sensibles a una concentración plasmática o tisular de benzodiazepinas, y entre las posibilidades o causas están cambios en la cinética farmacorreceptor e interacciones de la sustancia activa con metabolitos que se acumulan en presencia de insuficiencia renal o hepática (4).

2.- METILXANTINAS.- Las xantinas se localizan en todos los compartimentos corporales incluyendo los eritrocitos, saliva y secreción láctea. La aminofilina atraviesa la barrera placentaria y puede producir concentraciones elevadas en el feto. La disposición de la aminofilina depende primariamente de su unión a las proteínas plasmáticas, al metabolismo en el hígado, y a la excreción. Aproximadamente el 55 % de la aminofilina esta ligada a proteínas en el adulto sano, pero en los neonatos solamente el 36 % esta ligada a las proteínas.

En los pacientes con cirrosis hepática hay un 35% de unión.

El volumen de distribución es similar tanto para la cafeína como para la aminofilina, y generalmente es de 400 a 450 ml/kg. (15).

D) BIOTRANSFORMACION.

1.- BENZODIAZEPINAS.- Reviste especial importancia por varias razones. En primer lugar, este proceso se lleva a -

cabo en el hígado y la depuración hepática intrínseca constituye el paso limitante en la depuración total de la mayor parte de estos compuestos. En segundo lugar, la transformación de los llamados "Protofármacos" determina su actividad farmacológica, es decir, el compuesto original inactivo se convierte en un metabolito activo.

En tercer lugar, la biotransformación de algunos de los fármacos originales activos en metabolitos también activos contribuyen en forma importante a sus efectos netos.

Existen dos vías diferentes para la biotransformación:

- a) Reacciones de oxidación-reducción o de fase I
- b) Reacciones de conjugación o de fase II

Los compuestos sin sustitución en la posición 3 (diacepam, flunitracepam, midazolam) se biotransforman por oxidación o reducción en el hígado mediante la P450 u otras oxidasas de función mixta, mientras que las 3-hidroxibenzodiazepinas presentan conjugación a glucurónidos mediante otro grupo totalmente diferente de enzimas hepáticas. Por lo que respecta al flunitracepam consiste en la reducción del grupo nitrogenado en el carbono 1 -- la desmetilación del grupo nitrogenado en el carbono 1 y la 3 - hidroxilación, de modo que las dos primeras etapas, pueden dar lugar a compuestos farmacológicamente activos (4).

2.- METILXANTINAS: La biotransformación de éstos fármacos se realiza en el hígado y las enzimas responsables de la oxidación y demetilación no están bien identificadas, aunque el sistema de enzimas microsomales está involucrado en el metabolismo. Los principales metabolitos de la teofilina son el 3 metilxantina, el 1-metilúrico y el 1-3 dimetilúrico, el primero de ellos se ha demostrado

que posee la mitad de la potencia que la teofilina para relajar el músculo liso de las vías aéreas.

En cuanto a la disposición de la teofilina, el 8% es eliminada sin cambios por orina, 40% como 1-3 dimetilúrico, 36% como 3 Metilxantinas, y 17% como 1-Metilúrico (15).

E) MECANISMO DE ACCION.

1.- **BENZODIACEPINAS:** Actúan selectivamente sobre las vías neuronales polisínticas y no monosínticas en todo el Sistema Nervioso Central, siendo la inhibición presináptica la más importante.

Esta inhibición imita a la del ácido gamaaminobutírico (GABA).

Los efectos sobre la formación reticular del mesencéfalo tienen un interés especial por la importancia de esta región para el mantenimiento de la vigilia. Se ha evidenciado gran interés en los efectos de las benzodiazepinas sobre el sistema límbico, hipotálamo y las conexiones corticales motoras. Las benzodiazepinas parecen interactuar con el Sistema Nervioso Central de una manera muy específica, favoreciendo la mayoría de los efectos del neurotransmisor inhibitor mayor GABA. El ácido gamaaminobutírico es secretado por las terminaciones nerviosas en médula espinal, cerebelo, ganglios basales y muchas áreas de la corteza motora cerebral (3).

La distribución regional de los receptores de las benzodiazepinas son paralelos a los del ácido gamaaminobutírico, pero los dos receptores no son idénticos, ya que las benzodiazepinas y el GABA no demostraron ser competitivos para los respectivos sitios receptores. Una propiedad

peculiar de los receptores benzodiazepínicos es su falta de afinidad por cualquiera de los neurotransmisores agonista o antagonista conocidos. Esto sugiere que puede ser un endógeno desconocido y que reacciona con los receptores específicos de las benzodiazepinas del tejido cerebral (1).

Las benzodiazepinas pueden influir sobre el fenómeno postsináptico de la sinapsis GABA-érgicas, ya que no tienen actividad GABA-Agonista directa, pero potencian los efectos del ácido gama aminobutírico, lo que implica que pueden afectar la transmisión GABA cuando ellas están presentes en la sinapsis.

Esto sugiere que la propiedad anticonvulsivante es el resultado de una facilitación de la acción GABA sobre las membranas receptoras postsinápticas.

Las propiedades sedantes de las benzodiazepinas se deben a una facilitación de la transmisión GABA-érgica, posiblemente en la corteza cerebral. Se ha considerado que las propiedades sedantes y ansiolíticas, pueden ser distinguidas de su efecto miorelajante, así vemos que la glicina, el más simple de los alfa aminoácidos, puede ser el mayor transmisor inhibitorio de la médula espinal (1).

Las benzodiazepinas se ha visto que tienen una gran afinidad por los receptores de glicina en la médula espinal. Esto sugiere que tienen efecto glicinomimético, y las propiedades ansiolíticas podrían ser atribuidas a la acción glicinomimética en el pedúnculo cerebral.

Recientes investigaciones encontraron que en presencia del ácido gama aminobutírico hay un cambio en la permeabilidad del ión cloro, lo que sugiere que el receptor se une al cloro formando un ionóforo que da hiperpolaridad

a la membrana, si se ocúpa sólo los receptores de benzodiazepinas, no existiran cambios, pero si se ocupan ambos receptores al transporte de iones con carga negativa se facilita con una hiperpolarización muy marcada y una mayor inhibición de la neurotransmisión (12).

Por último mencionaremos que las benzodiazepinas, tienen la propiedad de aumentar la liberación de adenosina y sus metabolitos, ésta adenosina es un nucleótido que se localiza en diferentes estructuras encefálicas y una de sus principales acciones es la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios en el Sistema Nervioso Central (7).

2.- METILXANTINAS: El mecanismo de acción se presenta al inhibir la fosfodiesterasa con lo que se aumentan los niveles de adenosin monofosfato cíclico, que actúa como segundo mensajero en las funciones celulares de varias hormonas y drogas (3).

Ademas aumenta las concentraciones de catecolaminas al activar la tiroxina hixilasa de donde se inicia la síntesis de catecolaminas. Sin embargo, esto no explica completamente la interacción de las benzodiazepinas y la aminofilina.

La presencia de gran afinidad esteroespecífica y sus sitios de unión saturables para benzodiazepinas sugiere que ciertas ligaduras endógenas interactúan con estos receptores en condiciones fisiológicas. Las purinas pueden ser estas ligaduras endógenas del receptor benzodiazepínico. Los derivados de las purinas, incluyendo las metilxantinas tienen una inhibición competitiva de las ligaduras del diacepam y flunitracepam.

En un modelo experimental de Phillips se demostró -

que la teofilina aumenta la liberación de acetilcolina y la frecuencia de disparo de las neuronas previamente deprimidas (8).

Este punto pudiera ser aceptado como el probable mecanismo del antagonismo de las benzodiazepinas por la aminofilina.

F) LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS.

1.- BENZODIAZEPINAS.-

a) Aparato Cardiovascular.- Por lo que respecta a las benzodiazepinas, los efectos son menores y no son iguales entre todos los miembros del grupo. En relación al flunitracepam administrado a dosis correcta 0.032 mg/kg y respetando la lentitud al inyectar (no menos de 2 minutos) se evitaran en gran parte las repercusiones cardiovasculares.

Pese a todo podemos encontrar caída de la presión arterial del 8% con dosis de 0.03 mg/kg y se hace estadísticamente significativa con 0.04 mg/kg. Este descenso es más notorio en pacientes previamente nerviosos o preocupados o que no hayan recibido ninguna medicación previa. La mitad de los pacientes entre 2 y 4 mg no presentan modificaciones significativas de la frecuencia cardíaca. En relación al gasto cardíaco se nota una diferencia marcada entre el diacepam y el flunitracepam, en el primero hay un aumento del gasto cardíaco y una disminución del 17 % con el segundo.

Las resistencias periféricas disminuyen en forma rápida para estabilizarse en unos 10 minutos, en unos valores inferiores a los basales. La presión venosa central se conserva o se modifica poco.

En relación a los sistemas de conducción del corazón

se ha demostrado que posee propiedades antiarrítmicas.

Se ha demostrado que las respuestas hipertensivas y de taquicardia durante la inducción con flunitracepam son menos acentuadas (16).

b) Aparato Respiratorio.- A dosis y velocidad de aplicación establecidas, la depresión respiratoria puede no presentarse. Si se presenta, aparece un breve período de apnea de unos 20-40 segundos, posteriormente hay un aumento de la frecuencia respiratoria y una tendencia a regresar a cifras basales. El volumen minuto disminuye, que acompañado con la apnea transitoria, desencadenan una depresión respiratoria por disminución de la ventilación alveolar eficaz que se acompaña de un incremento del CO_2 y caídas de O_2 . El estudio de las respuestas ventilatorias a la estimulación con CO_2 , ratifican que el flunitracepam actúa por depresión directa del centro regulador

c) Sistema Nervioso Central.- Como se menciona en el mecanismo de acción de las benzodiazepinas, agregamos solamente los cambios que se presentan en el electroencefalograma. Con flunitracepam el ritmo cambia, primero de amplitud, luego se reduce y más tarde aumenta, mientras que la velocidad se incrementa después de 5 minutos. Si durante el período de sueño se aplica un estímulo doloroso, se provoca un bloqueo de la actividad lenta con regreso a un patrón de actividad lenta con regreso a un patrón de actividad cerebral más superficial. El hecho de que el sueño se inicie con la aparición de ritmos rápidos, confirma que su mecanismo de acción se realiza deprimiendo inicialmente la formación reticular y posteriormente, la corteza cerebral (16).

d) Toxicidad.- La toxicidad aguda de las benzodiacepinas en general es baja con respecto a las dosis clínicas habituales.

Los efectos secundarios que pueden esperarse con los depresores del Sistema Nervioso Central, o sea somnolencia y ataxia, son manifestaciones de las acciones farmacológicas de estas drogas. La sobredosis de benzodiacepinas es frecuente, pero las secuelas serias son raras a menos que también se administren otras drogas o etanol (3).

La DL_{50} del diacepam parenteral, administrada por vía intravenosa a los ratones oscila entre 27.5 y 30 mg/kg. En relación al flunitracepam sabemos que es un hipnótico más potente que el diacepam y se asegura que posee un amplio margen de seguridad tomando en cuenta la dosis promedio para inducción que es de 2 a 4 mg. por vía intravenosa (2).

e) Otros Aparatos y Sistemas.- Las dosis terapéuticas producen una acentuada disminución del consumo de O_2 metabólico y de menor magnitud en el flujo sanguíneo cerebral y se discute si bajo su acción la vasculatura cerebral pierde sensibilidad frente al CO_2 , se ha comprobado que la presión intracraneal se encuentra disminuida. Por lo que respecta a las propiedades amnésicas el flunitracepam es mucho más potente que el diacepam.

En relación al período de sueño profundo dura de 1 a 2 horas y se continua con un estado de somnolencia de unas 6 a 8 horas de duración. Algunos autores afirman que el efecto es menos prolongado, pero esto se refiere posiblemente a las funciones elementales pues las de coordinación mental pueden estar alteradas hasta por 12 horas. La desaparición de los reflejos sigue un orden muy facil

de seguir: palpebral, corneal y por último el de reacción a estímulos dolorosos moderados, ya que esta desprovisto de acción analgésica.

Su acción relajante, se ha visto que los reflejos polisinápticos están retrasados pero no los monosinápticos, potencializa el bloqueo neuromuscular de los relajantes despolarizantes y disminuye el de los no despolarizantes, debido probablemente al solvente que actuaría con un efecto parecido al de la prostigmina, inhibiendo la colinesterasa, más que al propio fármaco.

Su empleo en la analgesia obstétrica, se ha demostrado que atraviesa la barrera placentaria y se han encontrado en la sangre del recién nacido niveles de flunitracepam sin metabolizar hasta siete días después del nacimiento, además de que se secreta por la leche materna (16).

2.- METILXANTINAS.

a) Aparato Cardiovascular.- Son complejas y a veces antagonistas. En concentraciones terapéuticas produce un ligero aumento de la frecuencia cardíaca, a dosis más altas taquicardia y en personas sensibles arritmias (extrasístoles ventriculares). A la dosis terapéutica (5 a 7 mg/kg) se reduce el tiempo de contracción isovolumétrica, con un aumento de la contractilidad y una disminución de la precarga cardíaca. La disminución de la presión de llenado venoso puede deberse en parte al vaciamiento más completo del corazón. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la presión venosa inicial es muy alta, por consiguiente la estimulación cardíaca junto con la disminución de la presión venosa producida por la aminofilina, produce un marcado aumento del gasto cardíaco y puede persistir por 30 minutos o más después de la administración intravenosa (15).

Los efectos de la aminofilina con dosis terapéuticas pueden estar mediados en parte por la mayor liberación de catecolaminas del Sistema Simpático Adrenal.

Las resistencias vasculares periféricas descienden. La vasodilatación, unida al aumento del gasto cardíaco, produce un mayor flujo sanguíneo, pero con duración muy corta. Por lo que a las arterias coronarias las dilata y aumenta la circulación coronaria.

b) Aparato Respiratorio.- Parecen aumentar la sensibilidad de los centros bulbares a las acciones estimuladoras del CO₂, y el volumen minuto respiratorio aumenta. Los centros respiratorios bulbares son estimulados en forma directa. Estas acciones son muy importantes en ciertos estados patológicos como serían la respiración de Cheyne-Stokes y la apnea de los nacidos pretérmino, y cuando la respiración esta deprimida por ciertas drogas como los barbitúricos y los opiáceos. Recientes trabajos, indican que en los nacidos pretérmino, la aminofilina disminuye el umbral de los quimiorreceptores centrales al CO₂, incrementando los centros respiratorios (16).

c) Sistema Nervioso.- La aminofilina estimula a este Sistema ocasionando menor somnolencia y fatiga a dosis terapéuticas, pero si se aumenta la dosis se pueden producir convulsiones focales y generalizadas. Los efectos de las metilxantinas se relacionan con su capacidad de incrementar el recambio de monoaminas en el Sistema Nervioso Central. Hay un aumento de las velocidades de descarga de las neuronas de la formación reticular del tallo encefálico (16).

d) Toxicidad.- Las intoxicaciones con aminofilina son

más frecuentes que con cafeína. La rápida administración de aminofilina por vía intravenosa con dosis terapéuticas (500 mg), puede producir muerte súbita, probablemente de origen cardíaco. Casi toda la toxicidad es el resultado de la administración repetida de la droga por vía oral y parenteral. Se debe inyectar lentamente durante 20 minutos para evitar severos síntomas de toxicidad que incluyen: cefaléa, palpitaciones, mareos, náuseas, hipotensión y dolor precorsial. Los síntomas adicionales de toxicidad son taquicardia, gran inquietud, agitación y emesis. Estos efectos se asocian con más de 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en plasma. Las crisis convulsivas se pueden presentar con concentraciones plasmáticas de más de 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (3).

Estas crisis se pueden tratar con diazepam, fenitoína y fenobarbital por vía intravenosa. En los niños prematuros son más resistentes al envenenamiento con aminofilina, concentraciones de hasta 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sólo han producido taquicardia (3).

e) Otros Aparatos y Sistemas.- Actúa sobre la musculatura lisa provocando relajación principalmente de los bronquios y vasos, especialmente si estos últimos se han contraído por acción de la histamina o el asma.

La aminofilina tiene una acción directa como vasodilatador a nivel renal, incrementa la producción de orina, aumento transitorio del flujo sanguíneo renal, y de la filtración glomerular, además de una disminución de la reabsorción tubular de sodio, la aminofilina aumenta las concentraciones de renina en la vena renal.

La reducción de la filtración pulmonar intravascular debido a una disminución de la presión pulmonar vascular esta reportado después de la administración de aminofilina.

El edema pulmonar es antagonizado por la aminofilina, inducido por la aminofilina, incluso en presencia de propanolol. Inhibe la agregación plaquetaria en el plasma, tiene una acción inhibitoria de la motilidad uterina, debido probablemente al incremento del adenosin monofosfato cíclico y a la inhibición subsecuente de la motilidad uterina por esta substancia.

Estimula la unión neuromuscular. En pacientes con miastenia gravis, la aminofilina aumenta la fuerza de contracción muscular y mejora su función. Se ha demostrado antagonismo del bloqueo neuromuscular inducido por el pancuronio, en presencia de concentraciones un poco mayores que las terapéuticas de aminofilina, facilita la transmisión neuromuscular debido al incremento del adenosin monofosfato cíclico, a través de la inhibición de la fosfodiesterasa (16).

Las metilxantinas aumentan la liberación de productos secretorios de tejidos endócrinos y exócrinos. Aumenta la secreción de ácido y pepsina. Inhibe la liberación de histamina de los mastocitos y aumenta las concentraciones de catecolaminas circulantes.

IV. MATERIAL Y METODO.

Universo de estudio.- Se estudiaron pacientes del Servicio de Anestesiología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", sin importar sexo, peso y talla.

Tamaño de la muestra.- El número total de pacientes sujetos a estudio fueron 30.

Criterios de selección:

Inclusión.- Pacientes entre 15 y 55 años de edad.

Riesgo ASA I-II (A-B).

Programados para cirugía electiva.

Con anestesia regional (Sólo bloqueo-peridural).

Exclusión.- Antecedentes de toxicomanías, antecedentes de ingesta crónica de psicotrópicos, presencia de patología cardiopulmonar y cerebral, mayores de 55 años y menores de 15 años, e hipersensibilidad a las drogas.

Eliminación.- Causas que obliguen a retirar al sujeto como elemento de estudio; aquellos pacientes que no lleguen a alcanzar planos adecuados de sedación, pacientes que no tengan una analgesia adecuada.

VARIABLES.- Dosis del flunitracepam y aminofilina, técnica anestésica con valoración de la altura del bloqueo, grado de analgesia y de hipotensión. Técnica quirúrgica empleada.

METODO.- A todo paciente que vaya a ser sujeto de estudio, se le realizará historia clínica, valoración cardiovascular conforme a los

Criterios del hospital, y se determinará su riesgo anestésico. A continuación se llenará ficha de identificación en donde se anotarán generalidades, signos vitales y pruebas para valorar su estado de conciencia.

Una vez instalada la anestesia regional y habiéndose asegurado de las características propias del bloqueo, se administrará el flunitracepam a dosis de 30 microgramos por Kg de peso (dosis respuesta de sedación) diluido en una jeringa de 10 ml., en un tiempo no menor de 2 minutos a partir del cual se empezará a valorar los siguientes parámetros: tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, reflejos palpebral y corneal, estímulo verbal y doloroso, cada 5 minutos hasta el momento en que se aplique el antagonista.

La aminofilina se administrará 10 minutos antes de terminar el procedimiento quirúrgico, a la dosis de 1.5 mg por kg de peso por vía intravenosa en un lapso no menor de 3 minutos.

Seguimiento Posterior al Antagonismo.- Se volverá a valorar y anotar cada 5 minutos los mismos parámetros, hasta la recuperación de los mismos, mencionando la secuencia de aparición de cada uno de ellos.

En sala de recuperación se continuará el seguimiento del paciente anotando cada media hora las características de los parámetros. Se darán de alta los pacientes con menor grado de sedación. Todos los pacientes fueron seleccionados, valorados y anestesiados por el mismo médico (Investigador principal).

V. RESULTADOS

A) Para la valoración de los resultados se tomaron los valores registrados durante el transanestésico, ya que debido a la técnica anestésica se presentaron modificaciones en los parámetros establecidos:

De esta manera al aplicar el antagonista la tensión arterial sistólica sufrió un aumento mínimo y la diastólica una disminución en que vario 2.16 % (figura y tabla 1).

B) Comparado con los valores transanestésicos la frecuencia cardiaca presentó un aumento significativo a los 5 minutos de aplicado el antagonista, disminuyendo posteriormente. Obtuvimos un 2.6 % de aumento. (figura 3 y tabla 3).

C) Después de la reversión la frecuencia respiratoria aumentó en forma importante a los 10 minutos lo que en porcentaje significa un 13.1 % . Es de notar que en relación con el transanestésico siempre existe un incremento, siendo la media de estos valores del 6.2 % (tabla 2), la frecuencia respiratoria regresa a niveles normales a los 30 minutos de aplicada la dosis del antagonista (figura 2).

Encontramos que los reflejos palpebral y pupilar se encuentran abolidos por completo bajo acción del flunitracepam en tanto que el reflejo corneal tiene una abolición de un 33.3 % (+).

Los reflejos anteriormente descritos regresan a la normalidad después de aplicada la aminofilina, en un período máximo de 30 a 45 minutos.

El estímulo doloroso y el verbal fueron calificados en forma subjetiva estando el primero presente durante toda la sedación, siendo más marcado después del antagonismo. En relación al estímulo verbal se encontro abolido a los

5 minutos de aplicado el flunitracepam y presente a los 5 minutos de revertido su efecto. (figura 4).

FIG. 1

COMPORTAMIENTO DE LA F.C. POSTERIOR A LA APLICACION DE AMINOFILINA

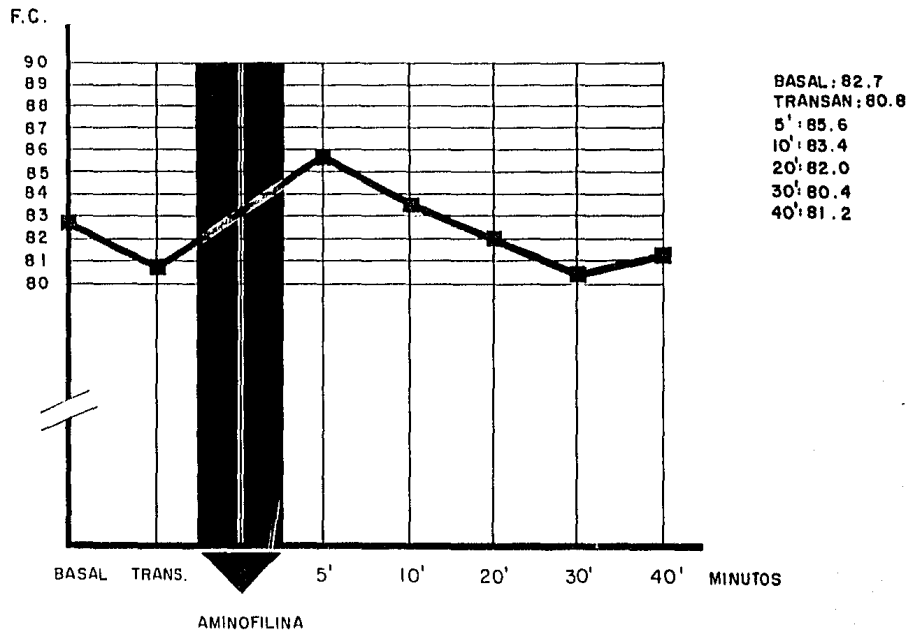


FIG. 1

COMPORTAMIENTO DE LA F.C. POSTERIOR A LA APLICACION DE AMINOFILINA

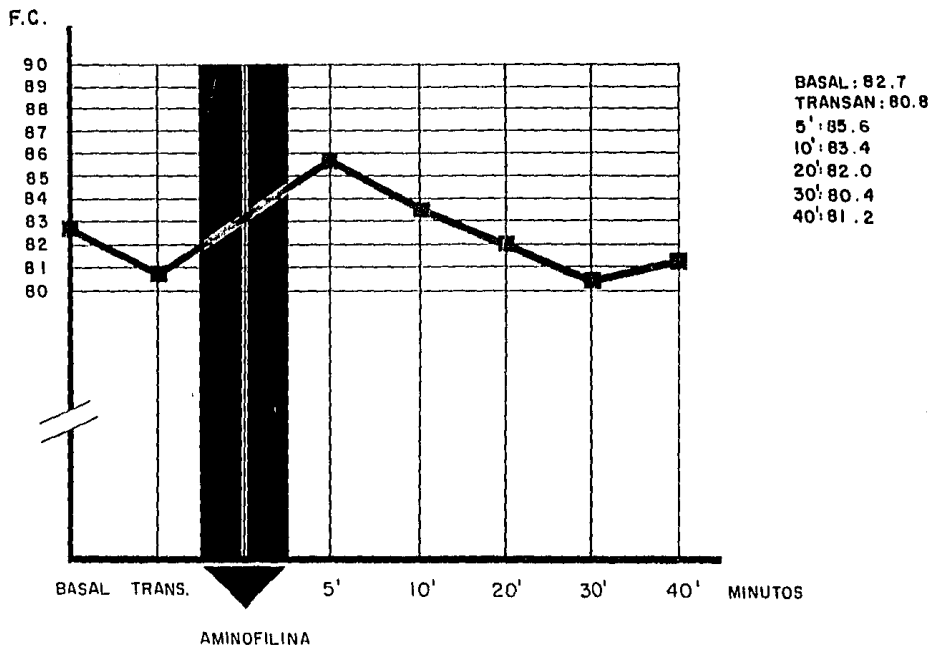


TABLA I

COMPORTAMIENTO DE LA F.C. DURANTE LA APLICACION DE LA AMINOFILINA.

BASAL		TRANSESTESICO		AMINOFILINA	5'		10'		20'		30'		40'	
F.C.	F.C.	%	F.C.		%	F.C.	%	F.C.	%	F.C.	%	F.C.	%	
82.7	80.8	↓ 2.4	85.6		↑ 5.9	83.4	↑ 3.2	82.0	↑ 1.5	80.4	↓ .4	83.4	↑ 3.2	

FIG. 2
COMPORTAMIENTO DE LA F.R. POSTERIOR A LA APLICACION
DE AMINOFILINA

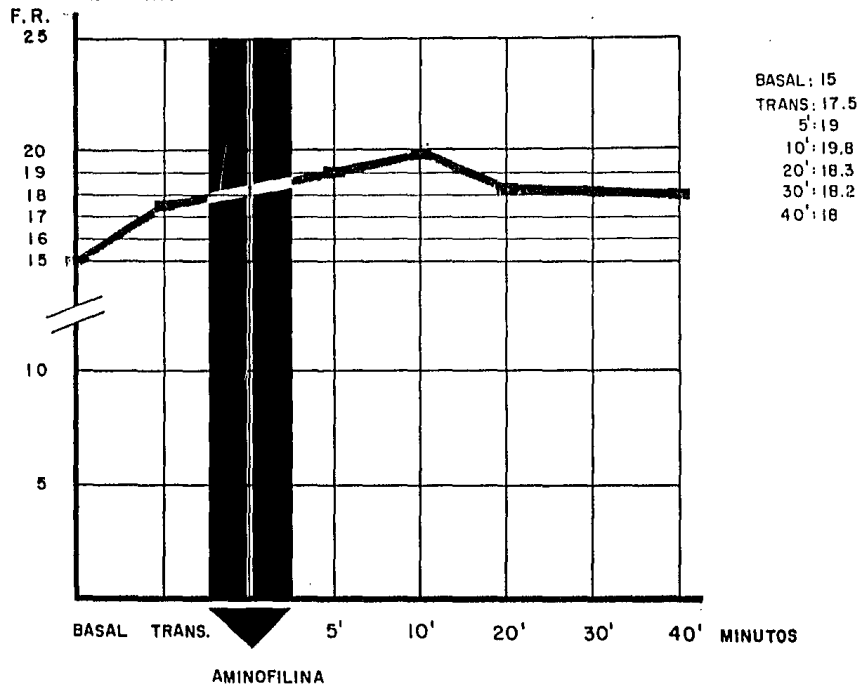


TABLA 2

COMPORTAMIENTO DE LA F.R. DURANTE LA APLICACION DE LA AMINOFILINA.

BASAL		TRANSANESTESICO		AMINOFILINA	5'		10'		20'		30'		40'	
F.R.	F.R.	%	F.R.		%	F.R.	%	F.R.	%	F.R.	%	F.R.	%	
15	17.5	↑	16.6		19	↑ 8.5	19.8	↑ 13.1	18.3	↑ 4.5	18.2	↑ 4	18.0	↑ 2.8

MEDIA: 18.6 ↑ 6.2%

FIG. 3

COMPORTAMIENTO DE LA T.A. POSTERIOR A LA APLICACION DE AMINOFILINA

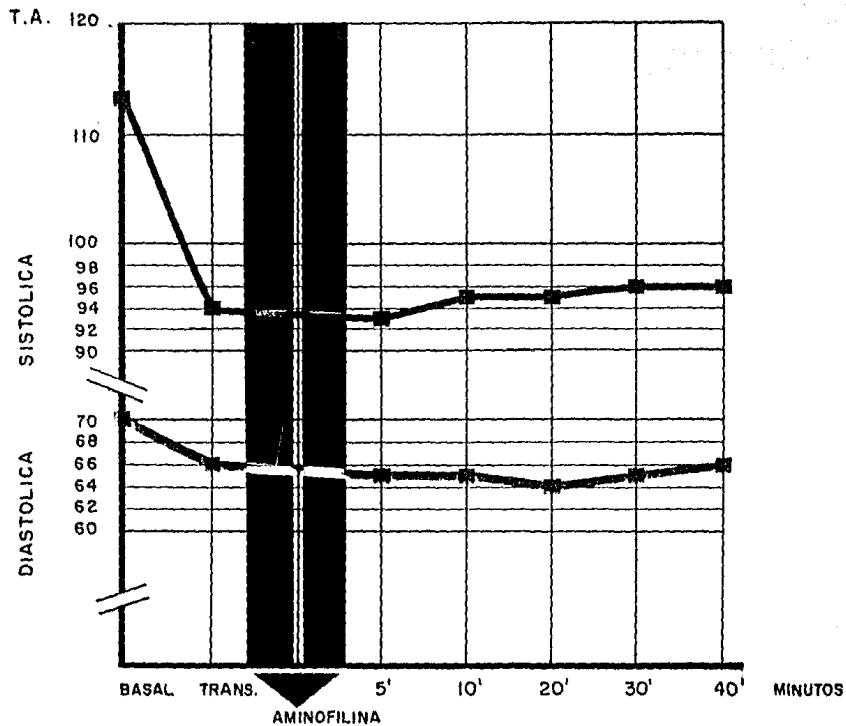


TABLA 3

COMPORTAMIENTO DE LA T.A. DURANTE LA APLICACION DE LA AMINOFILINA.

BASAL		TRANSAHESTESICO		AMINOFILINA	5'		10'		20'		30'		40'		
T.A.	T.A.	%	T.A.		%	T.A.	%	T.A.	%	T.A.	%	T.A.	%	T.A.	%
$\frac{S}{113}$	$\frac{S}{94}$	$\frac{S}{6.7}$	$\frac{S}{93}$		$\frac{S}{1.6}$	$\frac{S}{95}$	$\frac{S}{1.1}$	$\frac{S}{95}$	$\frac{S}{1.1}$	$\frac{S}{96}$	$\frac{S}{2}$	$\frac{S}{96}$	$\frac{S}{2}$	$\frac{S}{96}$	$\frac{S}{2}$
D 70	D 66	D 8.5	D 65	D 1.8	D 65	D 1.3	D 64	D 3.0	D 65	D 2.1	D 66	D 2.4	D 66	D 2.4	

T.A. MEDIA: SISTOLICA 95 1.64 %
 DIASTOLICA 64.9 2.16 %

FIG. 4

VALORACION DE ESTIMULOS Y REFLEJOS POSTERIOR A LA APLICACION DE AMINOFILINA

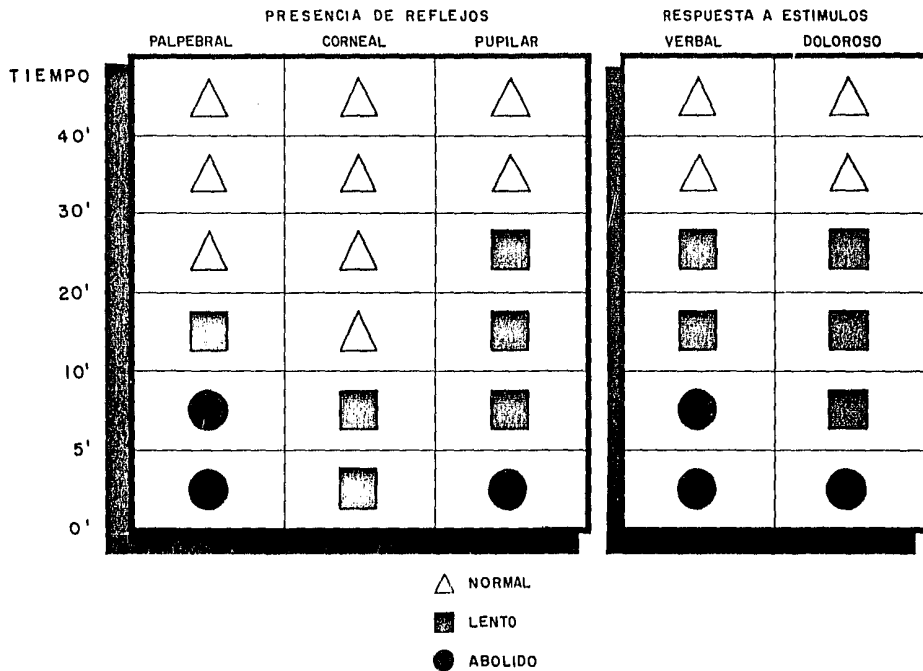
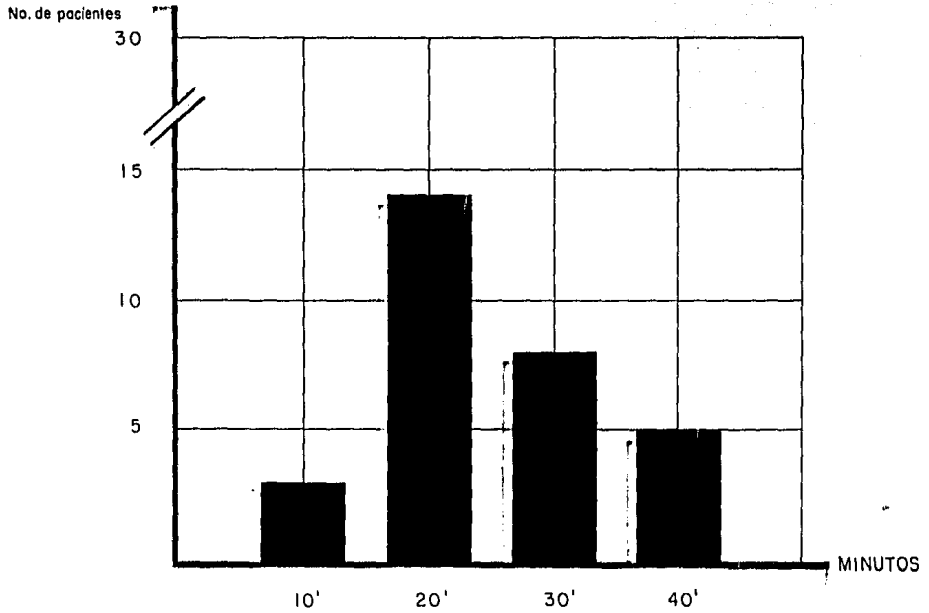


FIG. 5
NUMERO DE PACIENTES ANTAGONIZADOS



VI. DISCUSION.

La aminofilina es un medicamento de utilidad para revertir los efectos del flunitracepam, siempre y cuando se maneje a las dosis recomendadas. El tiempo de reversión en promedio fué de 20 a 45 minutos, mediante la valoración de parámetros clínicos. Estos datos no se han encontrado en otros estudios, en los que los parámetros utilizados basicamente fueron electroencefalográficos. Tanto uno como otro estudio coinciden que la aminofilina realmente tienen la capacidad de revertir los efectos sedativos del flunitracepam.

VII. CONCLUSIONES.

- 1.- El efecto sedativo e hipnótico del flunitracepam se logra revertir por la aplicación de la aminofilina en más del 80 % de los casos.
- 2.- El tiempo promedio de reversión fue de 20 a 45 minutos aproximadamente.
- 3.- La dosis de 1.5 mg., por kg., de peso, la aminofilina no presenta efectos pudiendo ser utilizada sin riesgo para el paciente.
- 4.- Después de aplicar el antagonista ningún paciente presentó datos de resedación.
- 5.- La tensión arterial, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca no sufrieron modificaciones que contraindique su uso.
- 6.- Las dosis de aminofilina recomendadas no tienen buenos resultados cuando se rebasa los 30 mg., por kg., de flunitracepam.
- 7.- Es factible la aplicación de una segunda dosis de aminofilina a los 30 minutos de haber aplicado la primera, obteniendo buenos resultados.
- 8.- En cuanto a las complicaciones 3 pacientes presentaron datos de depresión psíquica no contemplados en este estudio.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Aldrete J. Antonio. Anestesiología Teórico Práctica. - Edit. Salvat. 1986. Pag. 591-594.
- 2.- Dundeej. Anestesia Intravenosa. Edit. Salvat 1981. Pag. 265-267.
- 3.- Goodman y Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Edit. Med. Panamericana. Sexta edición 1982 Pag. 592-594.
- 4.- Prys-Roberts. Farmacocinética de los Anestésicos. Edit. Manuel 1986. Pag. 139-159.
- 5.- Feitelson A. Another react on to aminophylline. N. Engl.J. Med. 1971. 285:1387.
- 6.- Caldwell J. Lancaster R. The influence of dietary methylxanthines on the metabolism and pharmacokinetics of intranously administered theophylline. Br J Clin Pharmacol 1977; 4:637-8.
- 7.- Fredhom BB. Adenosine receptors. Med. Biol. 60: 289, 293,1982.
- 8.- Arvidson SB,Ekstrom-Jodal B. Aminophylline antagonises diazepam sedation. Lancet 1982, 11:1467.
- 9.- Meyer B.H. Antagonism od diazepam by aminophylline un healthy volunteers. Anesth Analg 1984; 63:900-902.

- 10.- Niemand D, Martinell S. A. rvidsson S. Aminophylline inhibition of diazepam sedation; is adenosine blockade of GABA-receptors, the mechanism. Lancet 1984;1:463-464.
- 11.- Mattila Mj, Palva E. Ceffeine antagonizes diazepam effects in man. Med. Biol. 60:121-123,1982.
- 12.- Williamsom Mj. Labelling of benzodiacepine receptor in vivo. Nature. 275: 551-53-1978.
- 13.- Leindienst G. Usinger P. Diazepam sedation is not antagoniced completely by aminophylline. Lancet 1984, 1:113.
- 14.- Pérez Tamayo. Rev. Mex. de A nest. 1984.
- 15.- Stirt Joseph A. Aminophylline. Anest. and analgesia. Vol. 60 No. 8 August 1981.
- 16.- Nalda F. De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgesia 2º edic. 1980. Pag. 219-230.