

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

11262
3
2FEJ

TESIS
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DEL DEHIDROBENZPERIDOL, CLORHIDRATO DE
DIACEPAM Y CLORHIDRATO DE NALOXONA SOBRE LOS FENOMENOS ELECTROGRAFICOS
INDUCIDOS POR EL CITRATO DE FENTANIL EN LA FORMACION RETICULAR MESENCEFALICA, EL
SISTEMA LIMBICO Y LA CORTEZA PARIETO-OCCIPITAL DEL GATO

ALUMNA: MED CIR IRENE CHAVEZ CARRILLO.

ASESOR: DOCTOR JOSE MIGUEL CERVANTES ALFARO.

FALLA DE ORIGEN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
COORDINACION DE INVESTIGACION MEDICA
DIVISION DE INVESTIGACION BIOMEDICA
UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN FARMACOLOGIA

1995



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACION
Subdivisión de Maestrías y Doctorados

Of. No. 045/LBB/HENK/IX/95.

DR. ENRIQUE BAZUA RUEDA
Coordinador General de Estudios
de Posgrado, U.N.A.M.
Presente

At'n: Unidad de Registro e Información.

Informo a usted que el (la) C. IRENE CHAVEZ CARRILLO
aspirante al grado de MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS
con la tesis titulada "ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DEL DEHIDROBENZOPERIDOL,
CLORHIDRATO DE DIACEPAM Y CLORHIDRATO DE NALOXONA SOBRE LOS FENOMENOS ELECTROGRA-
FICOS INDUCIDO POR EL CITRATO DE FENTANIL, EN LA FORMACION RETICULAR MESENFAL-
ICA, EL SISTEMA LIMBICO Y LA CORTEZA PARIETO-OCCIPITAL DEL GATO"

será examinado (a) en el aula de exámenes de grado "Luis Castelazo Ayala" (Edificio de la
Unidad de Posgrado, primer piso, costado sur de la Torre II de Humanidades) por el jurado
constituido por los siguientes sinodales:

PRESIDENTE:	DR. RAUL CASTAÑEDA TRUJILLO
SECRETARIO:	DR. MARTE LORENZANA JIMENEZ
PRIMER VOCAL:	DR. JOSE MIGUEL CERVANTES ALFARO
SEGUNDO VOCAL:	DRA. GABRIELA MORALI DE LA BRENA
TERCER VOCAL:	M. en C. RAMON PANIAGUA SIERRA
SUPLENTE:	DR. JOSE DANTE AMATO MARTINEZ
SUPLENTE:	M. en C. ABDIEL ANTONIO OCAMPO

En cumplimiento con el artículo 13 Inciso B, del Reglamento General de Estudios de Posgrado
de la U.N.A.M.

Atentamente

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cd. Universitaria, D. F., a 7 de Septiembre de 1995.

Vo. Bo

Vo. Bo.

No Bo
pp
[Firma]
DR. HUGO ARECHIGA U.
Jefe de la División de Estudios
de Posgrado e Investigación

[Firma]
DR. ALEJANDRO CRAVIOTO QUINTANA
Director de la Facultad
de Medicina

A MI FAMILIA:

Por recibir de ellos amor, apoyo moral y motivación para seguir superándome.

A LA MEMORIA DE MI HIJO:

Moisés Antonio Chávez.

AL DR. JOSE MIGUEL CERVANTES ALFARO

Por darme la oportunidad de pertenecer a su grupo de trabajo, así como su paciencia y apoyo incondicional.

AL DR. ABDIEL ANTONIO OCAMPO

Por su valiosa colaboración para realizar este trabajo

INDICE	PAGINA
RESUMEN	2
INTRODUCCION	4
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	13
DISCUSION	25
BIBLIOGRAFIA	31

RESUMEN.

La asociación de fentanil, un analgésico narcótico potente, con diazepam o dehidrobenzperidol es una maniobra frecuente como parte de diversos procedimientos anestésico-quirúrgicos. La administración de fentanil, tanto en seres humanos como en animales de experimentación puede inducir modificaciones funcionales del sistema nervioso central que se traducen por signos electroencefalográficos de actividad epileptoide, cuyas características podrían ser modificadas por los efectos de otros fármacos durante la anestesia. El presente estudio fue diseñado para analizar los efectos del diazepam y del dehidrobenzperidol sobre las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral, actividad multineuronal y electroencefalograma, asociadas a los fenómenos epileptoides inducidos por el fentanil en gatos. Los estudios se realizaron en gatos implantados a permanencia con electrodos bipolares en la formación reticular mesencefálica, amígdala basolateral e hipocampo dorsal; así como agujas de acero inoxidable colocadas en el hueso suprayacente a la corteza parieto-occipital. En estos animales se analizaron los efectos de diferentes tratamientos sobre el electroencefalograma y la actividad multineuronal de esas estructuras cerebrales en condiciones de bloqueo neuromuscular con bromuro de pancuronio, ventilación mecánica controlada; así como, control estricto de pH, y presión de gases en sangre arterial. La administración de fentanil, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv provocó con una latencia menor a 1 min, crisis de actividad autosostenida, seguidas de espigas y pollespigas, asociadas a un incremento significativo de la actividad multineuronal en las estructuras subcorticales, cuya magnitud alcanzó un máximo durante los primeros minutos y luego disminuyó progresivamente. Este efecto del fentanil fue parcialmente revertido por la administración de naloxona, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta un total de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, después de la administración de fentanil. La administración de diazepam, 100, 200, ó 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, previa a la administración de fentanil redujo o suprimió los signos electroencefalográficos de actividad epileptoide y el incremento concomitante de la actividad multineuronal inducidos

por el fentanil. La administración de dehidrobenzperidol, 50, 100, 200 ó 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, previa a la administración de fentanil, redujo o suprimió los signos electroencefalográficos de actividad epileptoide inducidas por este compuesto; sin embargo no modificó el incremento concomitante de la actividad multineuronal en la formación reticular mesencefálica, y solamente las dosis mayores provocaron una reducción moderada aunque significativa del incremento de la actividad multineuronal inducida por el fentanil en el hipocampo y la amígdala basolateral.

Estos resultados confirman la capacidad del fentanil para inducir fenómenos epileptoides y la participación de receptores opioides μ , como mediadores de este efecto; el cual incluye el incremento de la actividad multineuronal de la formación reticular mesencefálica y de estructuras del sistema límbico, atribuible a un fenómeno de desinhibición resultante de la reducción de la neurotransmisión GABAérgica inducida por opioides en interneuronas de esas estructuras; la cual, lo mismo que los signos electroencefalográficos de actividad epileptoide, puede ser antagonizada por la administración de diazepam. En cambio, dichas manifestaciones electroencefalográficas de actividad epileptoide fueron reducidas por el dehidrobenzperidol sin modificaciones importantes de la actividad multineuronal.

Se concluye que la administración de diazepam, previa a la administración de fentanil, previene las alteraciones de la actividad neuronal asociadas a los fenómenos epileptoides que pueden resultar de la administración del opioide. En cambio, en esas condiciones, el dehidrobenzperidol previene preferentemente las manifestaciones electroencefalográficas de la actividad epileptoide.

INTRODUCCION.

La administración de fentanil, un analgésico narcótico potente que comparte muchas de las características farmacológicas de la morfina, constituye una parte importante de diversos procedimientos anestésico-quirúrgicos, incluso aquellos para cirugía cardiovascular y neurocirugía (1-10). En estas condiciones, se ha reportado que su administración en seres humanos da lugar a estabilidad cardiovascular, disminución del consumo global de oxígeno y del metabolismo cerebral, así como disminución de la presión intracraneal; en consecuencia favorece el manejo anestésico de los pacientes y su recuperación postoperatoria. Estos efectos también han sido descritos en animales de experimentación (11-15).

Sin embargo, su administración también se ha asociado con la aparición de signos clínicos y electroencefalográficos de actividad epileptoide en seres humanos (16-23). Este efecto epileptoide también puede ser inducido por el fentanil en animales de experimentación, en los cuales se ha mostrado que dicha actividad epileptoide se asocia con incremento del consumo cerebral de oxígeno, del flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal (11-12, 23-26). Estos fenómenos pueden constituir efectos indeseables durante los procedimientos anestésico-quirúrgicos en seres humanos.

Diversos estudios (15, 25, 27-28) indican que las estructuras del sistema límbico y del tálamo desempeñan un papel importante en la generación de la actividad epileptoide provocada por compuestos opioides endógenos y por fármacos agonistas de receptores opioides μ . En tanto que en la analgesia inducida por fármacos agonistas de receptores μ están involucradas de manera importante, la sustancia gris periacueductal, la porción rostromedial del tallo cerebral que incluye al núcleo raquídeo magnus y al núcleo reticularis

gigantocelularis; así como las conexiones descendentes de estas estructuras hacia componentes neuronales de la médula espinal (29-31).

La participación de diferentes mecanismos neurales en la actividad analgésica y en la actividad epileptoide de ciertos analgésicos narcóticos es compatible con la posibilidad de disociar dichos fenómenos, suprimiendo el efecto epileptoide sin detrimento del efecto analgésico.

Por otra parte, se ha reportado que la actividad epileptoide provocada por los compuestos opioides agonistas de receptores μ ocurre como consecuencia de la reducción de la actividad de interneuronas inhibitorias de naturaleza GABAérgica, lo cual da lugar a un incremento anormal de la excitabilidad de diversos componentes neuronales de las estructuras del sistema límbico, especialmente del hipocampo, como consecuencia de un fenómeno de desinhibición (28, 32-33).

La reducción o la supresión de la actividad inhibitoria de células GABAérgicas en los circuitos neuronales de estructuras cerebrales capaces de generar actividad epileptoide, ha sido considerada como un mecanismo fisiopatológico relevante para la presencia y magnitud de este fenómeno (33-34). De esta manera, diversos fármacos que incrementan la neurotransmisión GABAérgica en estructuras nerviosas involucradas en la génesis de la actividad epileptoide, han mostrado su eficacia como anticonvulsivantes (35-38). En particular, se conoce que el diazepam y otros compuestos análogos del grupo de las benzodiazepinas son capaces de unirse a las subunidades α_1 y α_2 de los receptores GABA_A, donde modulan la apertura del canal de Cl⁻ operado por este receptor y dan lugar a un incremento de la eficiencia de la neurotransmisión GABAérgica, que ha sido considerado como el mecanismo fundamental de su efecto anticonvulsivante (39-41).

Este hecho es importante porque la administración de diazepam asociado a la administración de fentanil constituye una maniobra frecuente en diversos procedimientos anestésico-quirúrgicos en seres humanos, en quienes se pretende que los efectos del diazepam induzca modificaciones que mejoren las características de la anestesia y la recuperación subsecuente (42-43). En estas condiciones, se ha descrito que la administración de diazepam previa a la administración de fentanil reduce o suprime los signos electroencefalográficos de actividad epileptoide asociados con la administración del compuesto opiáceo (20).

Por otra parte, la administración de dehidrobenzperidol previa a la administración de fentanil constituye un procedimiento usual en la neuroleptoanestesia, en la que los efectos bloqueadores α -adrenérgicos de esta butirofenona reducen marcadamente las respuestas cardiovasculares a la estimulación simpática durante la cirugía, favoreciendo de esta manera el manejo anestésico de los pacientes (44). Sin embargo, diversos efectos de las butirofenonas y en particular los del dehidrobenzperidol en el sistema nervioso central han sido atribuidos en gran parte a su capacidad de inhibir la neurotransmisión dopaminérgica mediante el bloqueo de receptores a dopamina, especialmente del tipo D_2 (45).

Se ha descrito que la ocupación de receptores μ , por fármacos opiáceos agonistas, en neuronas GABAérgicas del área tegmental ventral, así como en interneuronas y terminales GABAérgicas ubicadas en la sustancia negra, induce su hiperpolarización y da lugar a un fenómeno de desinhibición de la neurotransmisión dopaminérgica en las regiones mesolímbica y nigroestriatal, la cual se ha relacionado con la presencia de efectos de fármacos opiáceos distintos del efecto analgésico (46-51). Estos fenómenos que resultan del incremento de la actividad dopaminérgica en diversas estructuras cerebrales pueden

ser modificados por fármacos tales como las butirofenonas, cuyas propiedades farmacológicas relevantes incluyen la capacidad de bloquear los receptores D_2 en los componentes neuronales del sistema nervioso central (45). Sin embargo, diversos estudios han mostrado que la administración de fármacos del grupo de las butirofenonas favorece la presencia de fenómenos epileptoides, tanto en seres humanos como en animales de experimentación (52-56). No obstante, también ha sido reportado (20) que la administración de dehidrobenzperidol previene la aparición de signos electroencefalográficos de actividad epileptoide atribuibles a los efectos del fentanil.

Por ello parece importante analizar experimentalmente las interacciones del diazepam y del dehidrobenzperidol con el fentanil en función de la actividad epileptoide y fenómenos asociados inducida por la administración de este opioide.

El presente estudio fue diseñado para investigar la presencia y características de los signos electroencefalográficos de actividad epileptoide provocados por el fentanil en la corteza cerebral y en estructuras subcorticales tales como la formación reticular mesencefálica, el hipocampo dorsal y la amígdala basolateral; así como las modificaciones concomitantes en la actividad multineuronal (AMN) de estas estructuras subcorticales. Asimismo, en el presente estudio se investigaron los efectos de la naloxona, el diazepam y el dehidrobenzperidol sobre las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral inducidas por el fentanil.

Con base en los antecedentes expuestos, se presume que el fentanil en dosis elevadas provocará en el gato, la aparición de actividad epileptoide con manifestaciones electroencefalográficas corticales y subcorticales, con incremento concomitante de la actividad multiunitaria de las estructuras del sistema límbico y de la formación reticular

mesencefálica. La administración de naloxona a los gatos tratados con fentanil, suprimirá la actividad epileptoide y restablecerá la actividad multiunitaria de las estructuras del sistema límbico y de la formación reticular mesencefálica a las condiciones previas al tratamiento con fentanil. La administración de clorhidrato de diazepam o dehidrobenzperidol a los animales tratados con fentanil prevendrá la aparición o reducirá la magnitud de la actividad epileptoide y del incremento de la actividad neuronal multiunitaria inducidos por dosis altas de citrato de fentanil en las estructuras del sistema límbico y en la formación reticular mesencefálica.

MATERIAL Y METODOS.

Se utilizaron 18 gatos adultos de cualquier sexo. Bajo anestesia con pentobarbital (35 mg/kg iv) se implantaron a permanencia en cada uno de los animales electrodos bipolares concéntricos en la formación reticular mesencefálica (FRM), el hipocampo dorsal (HIP) y la amígdala basolateral (AMG), de acuerdo con las coordenadas del Atlas Estereotáxico de Snyder y Niemer (57). Los electrodos subcorticales se construyeron con alambre de nicromo (60 μm de diámetro) aislado en toda su superficie, el cual se colocó dentro de una cánula de acero inoxidable calibre 25, cubierta de barniz aislante en toda su extensión, excepto en una pequeña superficie de 1 mm en la punta de la cánula, donde el extremo del alambre de nicromo con su área de sección transversal descubierta sobresalió 1 mm. También se implantaron electrodos corticales de acero inoxidable en el hueso suprayacente a la corteza parieto-occipital y un electrodo de referencia en el seno frontal. Los electrodos se unieron a las terminales de un conector que se fijó en el cráneo mediante cemento acrílico.

Diez días después de la implantación de los electrodos, cada uno de los animales fue anestesiado con halotano, se intubó la tráquea, se administró bromuro de pancuronio, 0.1 mg/kg iv, para inducir bloqueo neuromuscular y se inició ventilación mecánica controlada mediante un ventilador Bird Mark VIII, con fracción inspirada de oxígeno (FIO_2) 21%, volumen corriente y frecuencia respiratoria suficientes para mantener la presión parcial arterial de CO_2 (PaCO_2) entre 25 y 35 mm Hg. Se colocó un catéter en la arteria femoral para el registro continuo de la presión arterial y obtener muestras de sangre, previa infiltración con lidocaína al 2% simple. Se suspendió la administración de halotano y 15 min después se inició el registro del electroencefalograma (EEG) de la corteza parieto-occipital, así como el registro simultáneo del EEG y la actividad multineuronal (AMN) de FRM, HIP y AMG de acuerdo con las técnicas descritas para tal fin (58-60). Se obtuvieron muestras de 2 cc de

sangre arterial inmediatamente antes de la administración de fentanil, diazepam o dehidrobenzperidol en los animales de los diferentes grupos; así como a los 5, 15, 30 y 60 min a partir de la administración de estos fármacos, para determinar: presión parcial arterial de CO_2 (PaCO_2), presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2), pH, bicarbonato y deficiencia de base en plasma.

Cada uno de los gatos fue asignado en forma aleatoria a cualquiera de los siguientes grupos para recibir diferentes tratamientos:

Grupo I. Seis gatos. Fentanil (citrato de fentanil); 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv en bolo en un volumen de 2 ml, 5 min después naloxona (clorhidrato de naloxona) 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en un volumen de 0.2 ml/1 μg o su equivalente de solución de cloruro de sodio 0.154 M.

Grupo II. Seis gatos. Diazepam (clorhidrato de diazepam); 50, 100, 200 ó 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv en un volumen de 3 ml o su equivalente del solvente de diazepam (etanol 10%, alcohol bencílico 1.5%, proplenglicol 40%) y 7 min después fentanil 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv en bolo en un volumen de 2 ml.

Grupo III. Seis gatos. Dehidrobenzperidol 50, 100, 200 ó 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv en un volumen de 3 ml o su equivalente de solvente de dehidrobenzperidol (ácido láctico, metil-p-hidroxibenzoato y propil-p-hidroxibenzoato) y 7 min después fentanil 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv en bolo en un volumen de 2 ml.

La administración de los fármacos correspondientes a los diferentes tratamientos se inició 30 min después de haber suspendido la administración de halotano. Cada uno de los animales recibió 50 ml de solución de cloruro de sodio 0.154 M iv y bromuro de pancuronio 0.1 mg/kg/h iv en un período de 3 h a partir de la administración de los fármacos. La presión sanguínea arterial media (PAM) femoral y la temperatura rectal se registraron de manera continua durante los experimentos.

El diseño experimental del presente estudio incluye procedimientos de rutina que tienen por objeto reducir al mínimo la presencia de dolor o sufrimiento en los animales de experimentación; así, durante los períodos en los que los animales permanecieron paralizados y con ventilación mecánica controlada los bordes de las heridas y los sitios de la punción venosa fueron anestesiados localmente mediante su infiltración con lidocaína 2%, independientemente de los efectos anestésicos o analgésicos de los fármacos utilizados en el estudio.

En el grupo I, cada uno de los dos tratamientos; así como en los grupos II y III, cada una de las dosis de diazepam, dehidrobenzperidol o los solventes correspondientes fue administrada a cada gato a intervalos de 7 días en forma aleatoria.

A partir de la administración de los fármacos, el EEG de la corteza parieto-occipital y el EEG y la AMN de FRM, HIP y AMG fueron registrados de manera continua durante 15 min y posteriormente se tomaron registros durante 3 min, a intervalos de 30 min hasta 2-3 h después de la administración de los fármacos. Los registros del EEG y la AMN se efectuaron en papel (Polígrafo Grass Mod 7) y en cinta magnética (Grabadora Ampex Mod PR500). A partir de los registros de la AMN de las diferentes estructuras subcorticales en cinta magnética se obtuvieron histogramas de distribución de frecuencias, frecuencias promedio y medidas de dispersión, mediante un procesador de señales (Nicolet Mod 1170). Los valores promedio de la frecuencia de descarga (número de potenciales de acción seleccionados / seg) de la AMN de las estructuras subcorticales en las diferentes condiciones experimentales fueron analizados mediante análisis de varianza de dos clasificaciones por rangos (Friedman) y Wilcoxon (61). Para este análisis, todos los valores de la frecuencia de descarga de la AMN fueron convertidos a valores de porcentaje con respecto a los valores de frecuencia de descarga de la AMN correspondientes, obtenidos en condiciones de control antes de la

administración de diazepam, dehidrobenzperidol, fentanil o los solventes respectivos.

Se determinó el número de espigas aisladas, así como el número y duración de las crisis de actividad epileptoide en períodos de 3 min antes y a diferentes tiempos de la administración de los fármacos. Se identificaron las espigas y las crisis de acuerdo con las características descritas para estos fenómenos (62) y se incluyeron en el análisis las espigas de voltaje igual o mayor a 75 μ V. El número de espigas y la duración total de la actividad epileptoide en forma de crisis fueron analizados mediante la prueba U de Mann Whitney (63). Se consideraron significativas las diferencias con valor $p < 0.05$.

Al término de los experimentos, cada uno de los animales fue sacrificado mediante una dosis letal de pentobarbital iv, se perfundió el cerebro por vía carotídea mediante solución de formaldehído al 10% y posteriormente se confirmó la posición de los electrodos mediante estudio histológico (64).

RESULTADOS

La administración de fentanil, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv, en los gatos del grupo I provocó un incremento significativo de la frecuencia (número de descargas/ seg) de la actividad multineuronal de FRM, HIP y AMG a partir de 30 seg a 1 min después de la administración del fármaco. Este incremento de la AMN en HIP, precedió por varios segundos al incremento de la AMN en las otras estructuras subcorticales y alcanzó su valor máximo 1 a 5 min después de la administración de fentanil; en este tiempo, el incremento de la frecuencia de descarga de la AMN en FRM e HIP mostró valores tres veces superiores al control, en tanto que en AMG se observaron valores dos veces mayores que el control. A continuación, la AMN disminuyó progresivamente de tal manera que 60 min después los valores promedio de su frecuencia de descarga en las tres estructuras subcorticales no fueron significativamente diferentes de los observados antes de la administración de este fármaco (figuras 1 y 2).

La administración de naloxona, 5 min después de la administración de fentanil provocó la reducción inmediata del incremento de la frecuencia de descarga de la AMN en FRM, HIP y AMG inducido por éste; de tal manera que en estas condiciones, bajo los efectos de la naloxona, los valores de la frecuencia de descarga de la AMN de estas estructuras subcorticales fueron significativamente menores a los observados en ausencia de la administración de naloxona a los 15 min y a los 30 min luego de la administración de fentanil (figura 2).

La administración de fentanil en los animales del grupo I provocó 1 a 3 crisis de actividad epileptoide cuya duración varió entre 5 y 35 seg, las cuales aparecieron en el EEG de la corteza parieto-occipital y en el EEG de las estructuras subcorticales en los 3 primeros minutos siguientes a su administración. Asimismo, el fentanil provocó espigas aisladas y

pollespigas cuyo número alcanzó su máximo antes de 6 min y disminuyó con el transcurso del tiempo, de tal manera que no se encontraron espigas en los registro EEG a partir de los 15 min después de la administración del fentanil.

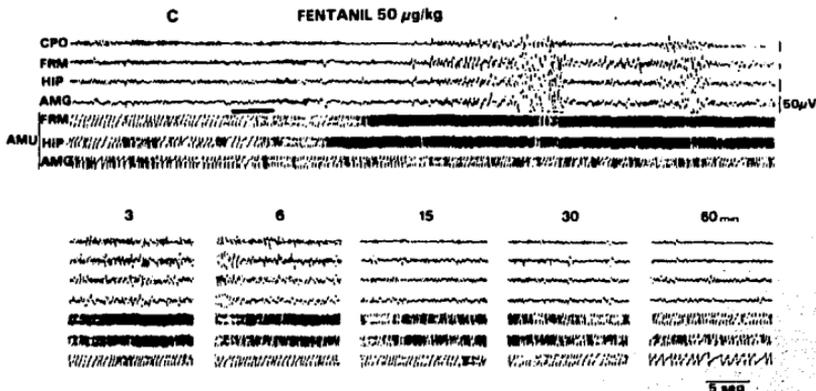


Figura 1. Registro del EEG de la corteza parieto-occipital (CPO) y del EEG y la actividad multineuronal AMN de la formación reticular mesencefálica (FRM) el hipocampo dorsal (HIP) y la amígdala basolateral (AMG) obtenidos antes y a diferentes tiempos a partir de la administración de fentanil, 50 μ g/kg iv. La frecuencia de descarga de la AMN de las estructuras subcorticales puede apreciarse mediante el número de escaleras que aparecen en un tiempo dado, como resultado de la operación de circuitos generadores de escaleras, alimentados con potenciales de acción de la AMN (20 potenciales/ escalera). Note la presencia de crisis epileptoides tanto en la CPO como en las estructuras subcorticales, asociadas al incremento de la AMN inicialmente en HIP y posteriormente en FRM y AMG, el cual adquiere su máximo durante los 6 primeros minutos a partir de la administración de fentanil y luego disminuye progresivamente con el transcurso del tiempo.

FALLA DE ORIGEN

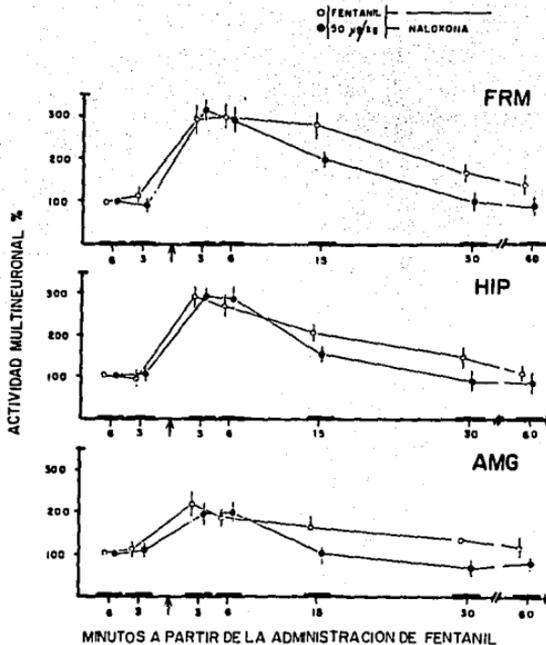


Figura 2. Valores promedio (media \pm DE) de la frecuencia de descarga de la AMN expresados como porcentaje de los valores de control obtenidos en las diferentes estructuras subcorticales antes y a diferentes tiempos a partir de la administración de fentanil; así como luego de la administración de dosis repetidas de naloxona 5 min después de su administración. Note () el incremento inmediato de los valores correspondientes a la frecuencia de descarga de la AMN hasta valores máximos en los primeros 3 a 6 min a partir de la administración de fentanil y la recuperación progresiva subsecuente hasta valores similares a los de control 60 min después. En cambio, bajo los efectos de naloxona se acelera la recuperación de los valores correspondientes a la frecuencia de descarga de la AMN, de tal manera que adquieren valores similares a los de control 20 min después de la administración de fentanil.

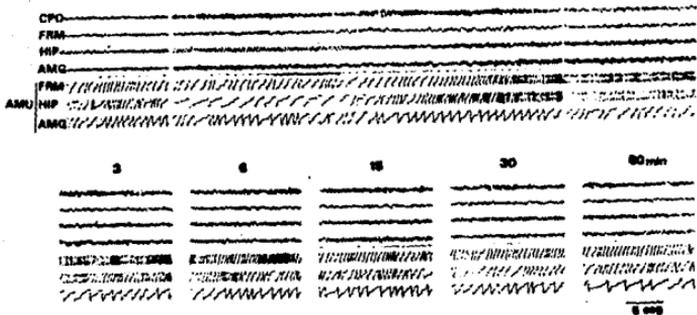
Los valores de estos parámetros de actividad epileptoide no difirieron significativamente en los animales del grupo I y en los animales de los grupos II y III cuando la administración del citrato de fentanil fue precedida de la administración de los solventes de diazepam o dehidrobenzperidol respectivamente (figuras 5 y 8). La administración de naloxona previno la aparición de espigas en el registro efectuado 15 min después de la administración de fentanil.

La administración de diazepam 50, 100, 200 o 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv en los gatos del grupo II provocó la inhibición inmediata, dentro de los 3 min siguientes, de la AMN de FRM, HIP y AMG. La magnitud de esta inhibición fue significativa con las dosis de 100, 200 y 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en comparación con la frecuencia de descarga de la AMN registrada antes de la administración de diazepam o con la administración de su solvente. En estas condiciones, bajo los efectos de estas dosis de diazepam, la magnitud del incremento de la AMN provocada por la administración de fentanil en las estructuras subcorticales fue significativamente menor que el observado cuando los animales recibieron el solvente del diazepam 3 min antes de la administración del fentanil (figuras 3 y 4).

La dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de diazepam, no modificó los efectos del fentanil en la AMN de las estructuras subcorticales; en cambio, las dosis de 100, 200 ó 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de diazepam impidieron (HIP y AMG) o redujeron significativamente (AMG) el incremento de la AMN que debería ser provocado por el fentanil y que fue observado cuando los animales recibieron el solvente del diazepam antes del fentanil (figuras 3 y 4).

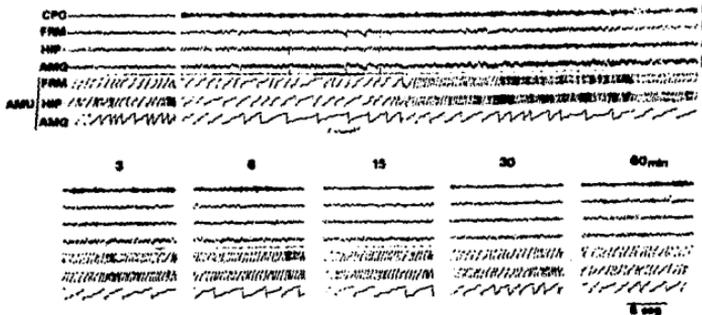
C

DIACEPAM 100 µg/kg FENTANIL 50 µg/kg



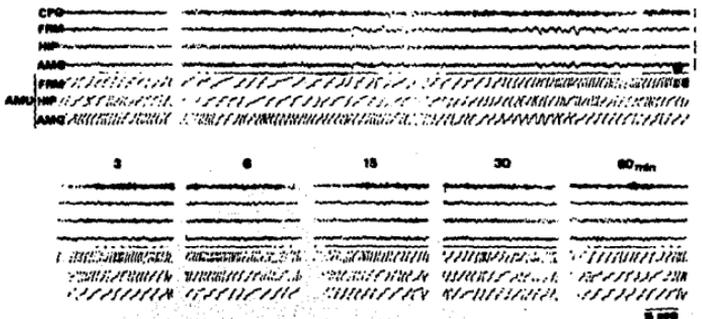
C

DIACEPAM 200 µg/kg FENTANIL 50 µg/kg



C

DIACEPAM 400 µg/kg FENTANIL 50 µg/kg



FALLA DE ORIGEN

Figura 3. Registro del EEG de la corteza parieto-occipital (CPO) y del EEG y la actividad multineuronal AMN de la formación reticular mesencefálica (FRM) el hipocampo dorsal (HIP) y la amígdala basolateral (AMC) obtenidos antes y a diferentes tiempos a partir de la administración de diazepam, 100, 200 ó 400 μ g/kg iv, seguido 7 min después por fentanil, 50 μ g/kg iv. La frecuencia de descarga de la AMN de las estructuras subcorticales puede apreciarse mediante el número de escaleras que aparecen en un tiempo dado, como resultado de la operación de circuitos generadores de escaleras, alimentados con potenciales de acción de la AMN (20 potenciales/escalera). Note la ausencia de actividad epileptoide en el EEG en CPO, FRM, HIP y AMC, así como el efecto del diazepam en contra del incremento de la AMN que de otra manera debería ser inducido por el fentanil en las estructuras subcorticales.

La administración de diazepam en cualquiera de las dosis utilizadas en el presente estudio, redujo significativamente el número de espigas y la duración de las crisis de actividad epileptoide inducidas por el fentanil, en comparación con los valores de estos mismos fenómenos observados cuando la administración del opiáceo se realizó después de la administración del solvente del diazepam (figura 5). La magnitud de este efecto fue dependiente de la dosis.

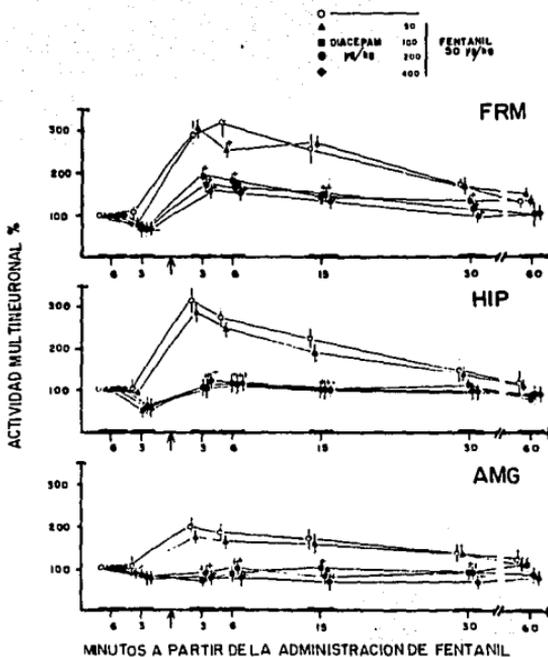


Figura 4. Valores promedio (media \pm DE) de la frecuencia de descarga de la AMN expresados como porcentaje de los valores de control obtenidos en las diferentes estructuras subcorticales antes y a diferentes tiempos a partir de la administración de diferentes dosis de diazepam y 7 min después de fentanil. Note (1) la reducción significativa de los valores de la frecuencia de descarga de la AMN por efecto del diazepam; así como la reducción significativa del incremento de la AMN que debería ser inducido por el fentanil.

FALLA DE ORIGEN

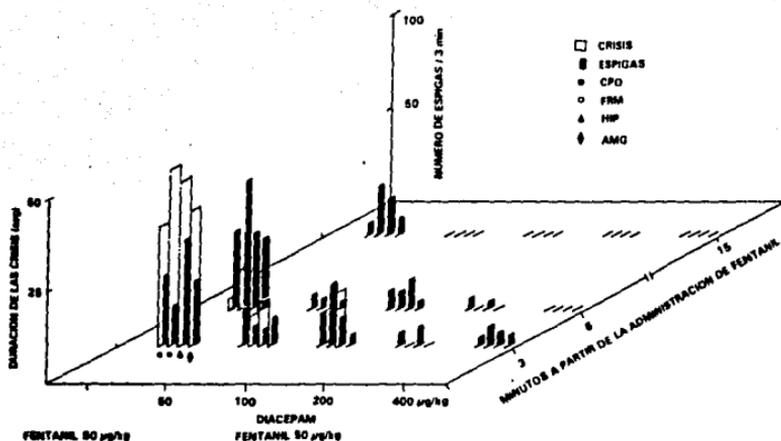


Figura 5. Duración total de las crisis de actividad epileptoide y número de espigas que ocurrieron en el EEG de CPO, FRM, HIP y AMG a diferentes tiempos a partir de la administración de fentanil, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv en los animales del grupo II, en los que se administró solvente de diazepam o diferentes dosis de diazepam 7 min antes de la administración del fentanil. Note que los valores promedio de la duración total de las crisis y número de espigas fueron máximos dentro de los seis primeros minutos a partir de la administración del fentanil; en tanto la administración de diazepam a cualquier dosis redujo significativamente la magnitud de esos fenómenos.

La administración de dehidrobenzperidol, 50, 100, 200 o 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv en los animales del grupo III no modificó la frecuencia de descarga de la AMN en las estructuras subcorticales estudiadas durante el período previo a la administración de fentanil. En este grupo la administración de este opioide luego de la administración del solvente del dehidrobenzperidol provocó incrementos de la actividad multilineal de FRM, HIP y AMG semejantes a los observados en condiciones similares en los animales de los grupos I y II. La administración de dehidrobenzperidol, 50, 100 o 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ no modificó significativamente el incremento de la AMN inducido por el fentanil; sin embargo, la dosis de 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ redujo significativamente el incremento de la AMN observado 6 y 15 min luego de la administración de fentanil (figuras 6 y 7).

FALLA DE ORIGEN

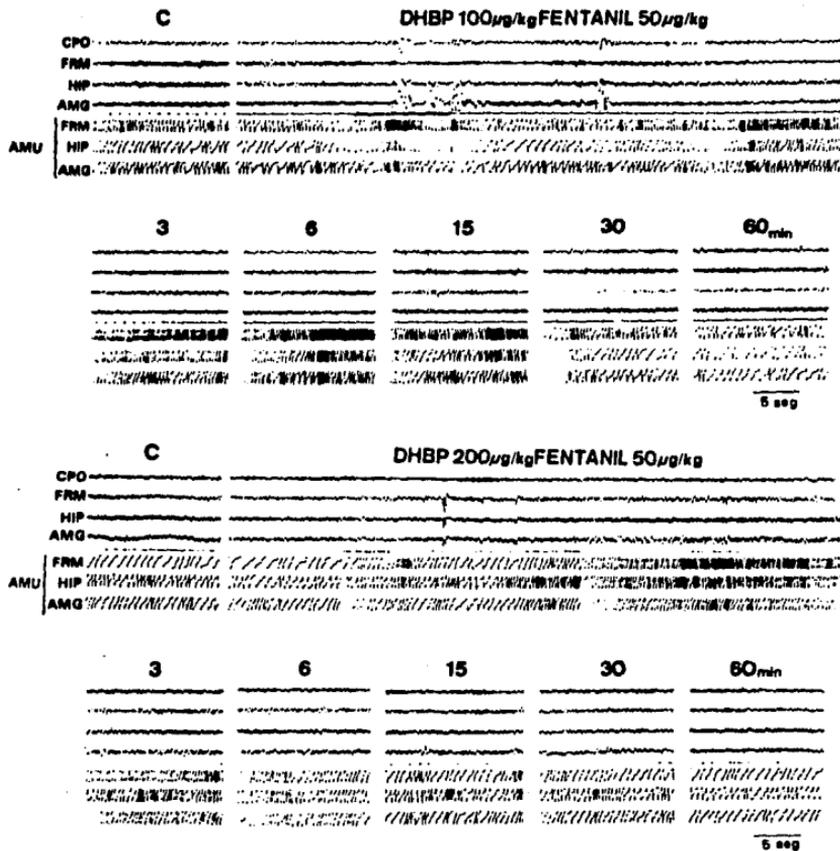


Figura 6. Registro del EEG de la corteza parieto-occipital (CPO) y del EEG y la actividad multineuronal AMN de la formación reticular mesencefálica (FRM) el hipocampo dorsal (HIP) y la amígdala basolateral (AMG) obtenidos antes y a diferentes tiempos a partir de la administración de dehidrobenezperidol, 100 o 200 μ g/kg iv, seguido 7 min después por fentanil, 50 μ g/kg iv. La frecuencia de descarga de la AMN de las estructuras subcorticales puede apreciarse mediante el número de escaleras que aparecen en un tiempo dado, como resultado de la operación de circuitos generadores de escaleras, alimentados con potenciales de acción de la AMN (20 potenciales/escalera). Note la ausencia de actividad epileptóide en el EEG en CPO, FRM, HIP y AMG, así como el efecto del dehidrobenezperidol en contra del incremento de la AMN que debería ser inducido por el fentanil en las estructuras subcorticales.

FALLA DE ORIGEN

Las dosis de 200 o 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dehidrobenzperidol redujeron significativamente el incremento de la AMN de HIP desde los 3 min hasta los 30 min a partir de la administración de fentanil, en comparación con los valores de frecuencia de descarga de la AMN observados con la administración de fentanil luego del solvente del dehidrobenzperidol. En ningún caso este fármaco impidió el incremento de la AMN inducido por el fentanil en el hipocampo.

En AMC, las dosis de 100, 200 ó 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv de dehidrobenzperidol utilizadas en el presente estudio redujeron significativamente el incremento de la AMN inducido por el fentanil desde los 3 min hasta los 30 min a partir de la administración de este fármaco, en comparación con los valores de la frecuencia de descarga de la AMN observados con la administración del fentanil luego de la administración del solvente del dehidrobenzperidol (figuras 6 y 7).

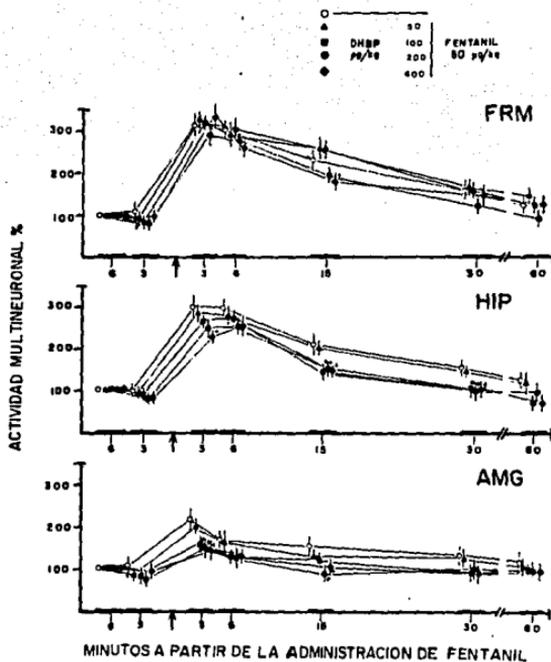


Figura 7. Valores promedio (media \pm DE) de la frecuencia de descarga de la AMN expresados como porcentaje de los valores de control obtenidos en las diferentes estructuras subcorticales antes (C) y a diferentes tiempos a partir de la administración de diferentes dosis de dehidrobenzperidol y 7 min después fentanil. Note la reducción significativa de los valores de la frecuencia de descarga de la AMN por efecto del dehidrobenzperidol; así como la reducción significativa del incremento de la AMN que de otra manera debería ser inducido por el fentanil.

FALLA DE ORIGEN

La administración de dehidrobenzperidol a las dosis de 100, 200 ó 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv redujo significativamente el número de espigas y la duración de las crisis de actividad epileptoide inducidas por el fentanil, en comparación con los valores de estos mismos fenómenos observados cuando la administración del opiáceo se realizó después de la administración del solvente del dehidrobenzperidol. (figura 8).

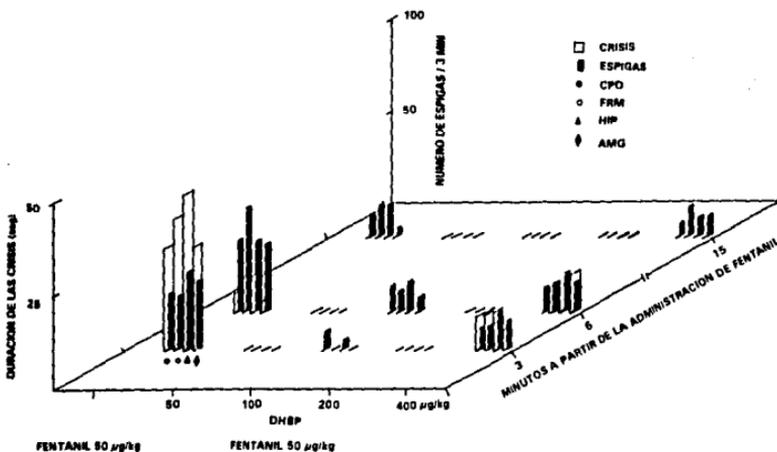


Figura 8. Duración total de las crisis de actividad epileptoide y número de espigas que ocurrieron en el EEG de CPO, FRM, HIP y AMG a diferentes tiempos a partir de la administración de fentanil, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv en los animales del grupo III en los que se administró solvente de dehidrobenzperidol ó diferentes dosis de dehidrobenzperidol 7 min antes de la administración del fentanil. Note que los valores promedio de la duración total de las crisis y número de espigas fueron máximos dentro de los seis primeros minutos a partir de la administración del fentanil; en tanto la administración de dehidrobenzperidol a cualquier dosis redujo significativamente la magnitud de esos fenómenos.

FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

Los resultados del presente estudio muestran que la administración de fentanil, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv, en el gato, induce de manera consistente un incremento significativo de la AMN en varias estructuras subcorticales, el cual se asocia con signos EEG de actividad epileptoide, crisis de actividad paroxística, espigas aisladas, pollespigas; así como, a la magnitud de estas alteraciones de la actividad eléctrica cerebral adquiere un máximo inmediatamente después de la administración de fentanil y decrece con el transcurso del tiempo. Este incremento de la AMN, lo mismo que los signos EEG de actividad epileptoide fueron antagonizados por la naloxona lo cual confirma los resultados obtenidos por otros autores, quienes han interpretado este efecto de la naloxona como evidencia de que el origen de dicha actividad epileptoide se encuentra principalmente en la interacción del fentanil con receptores μ ubicados en componentes neuronales de las diferentes estructuras cerebrales (13), de manera semejante a lo observado con la actividad epileptoide inducida por péptidos opioides (27-29).

El fentanil comparte con otros compuestos opioides endógenos y exógenos, agonistas de receptores opioides μ y κ (65-66), la capacidad de inducir actividad epileptoide. Este efecto se ha observado en seres humanos (16-23,55) y en animales de experimentación (23-26, 54), en los que el fentanil, lo mismo que otros compuestos opioides, puede activar o incrementar los fenómenos epileptoides generados por condiciones fisiopatológicas pre-existentes; o en ausencia de éstas, inducir por sí mismo la actividad epileptoide. Los resultados del presente estudio confirman la capacidad del fentanil para inducir actividad epileptoide ya que su administración dio como resultado, luego de una breve latencia, la presencia de signos electroencefalográficos de actividad epileptoide, tanto en la corteza parieto-occipital como en estructuras del sistema límbico y formación reticular mesencefálica.

Un hallazgo relevante en el presente estudio fue el notable incremento de la

actividad multineuronal inducido por el fentanil junto con los signos electroencefalográficos de actividad epileptoide en las estructuras subcorticales, tanto en la FRM como en las estructuras límbicas. Este incremento de la AMN, de mayor magnitud y con menor latencia en el hipocampo, está de acuerdo con la participación importante de las estructuras del sistema límbico en los fenómenos epileptoides inducidos por el fentanil. En efecto, se ha postulado que el mecanismo de la actividad epileptoide inducida por los compuestos opioides endógenos y exógenos, agonistas de receptores μ , se sustenta en un fenómeno de desinhibición de la actividad de diversos componentes neuronales de diversas estructuras cerebrales entre las que destacan las estructuras límbicas, especialmente del hipocampo, como resultado de la reducción de la actividad GABAérgica inhibitoria, debida a la hiperpolarización de interneuronas GABAérgicas que forman parte de sus circuitos neuronales, como consecuencia de la interacción de los fármacos opioides con receptores μ ubicados en dichas interneuronas (15, 25, 27-28,32-33).

Se ha reportado (11-12, 25-26) que el fentanil induce un incremento del consumo de oxígeno y de la actividad metabólica en diversas estructuras cerebrales, incluyendo la corteza cerebral, el hipocampo, la sustancia negra y la formación reticular. Este efecto es compatible y puede corresponder al incremento de la AMN observado en el presente estudio asociado a los signos electroencefalográficos de actividad epileptoide.

Estos datos sugieren que la presencia de signos electroencefalográficos de actividad epileptoide en pacientes que reciben dosis altas de fentanil durante los procedimientos anestésico-quirúrgicos podría estar asociado con un incremento de la descarga neuronal de estructuras cerebrales específicas, con las correspondientes consecuencias sobre su actividad metabólica y consumo de oxígeno.

Los efectos del diazepam observados en el presente estudio, reduciendo o suprimiendo la actividad epileptoide del EEG y el incremento de la AMN provocados por el fentanil confirma la relación funcional de la neurotransmisión GABAérgica inhibitoria en

los circuitos neuronales de FRM, HIP y AMG, en los mecanismos neurales que dan lugar a la actividad epileptoide inducida por compuestos opioides agonistas de receptores μ , en esas estructuras subcorticales (28, 32-33). El fenómeno de desinhibición que resultaría de la reducción de la neurotransmisión GABAérgica provocada por los compuestos opioides, el cual ha sido propuesto como explicación de la actividad epileptoide inducida por estos, puede manifestarse como incremento de los disparos de los componentes neuronales no GABAérgicos de estas estructuras (28,32-33), y este fenómeno parece corresponder al incremento de la AMN observado en las estructuras subcorticales en el presente estudio.

Asimismo, el diazepam provocó la reducción o la supresión del incremento de la AMN; así como, de los signos electroencefalográficos de actividad epileptoide que deberían ser inducidos por el fentanil en las estructuras subcorticales y en la corteza parieto-occipital. Estos efectos del diazepam podrían ser explicados con base en los mecanismos de su efecto anticonvulsivante, que resulta de su unión con sitios específicos de los receptores GABA_A y el incremento consiguiente de la eficiencia de la neurotransmisión GABAérgica, mediado por el incremento de la frecuencia de apertura de los canales de Cl⁻ asociados al receptor GABA_A en las neuronas postsinápticas (35, 39-41).

El incremento de la neurotransmisión GABAérgica inducido por el diazepam podría restaurar parcial o totalmente la participación de las interneuronas GABAérgicas en los mecanismos de excitación e inhibición de los circuitos neuronales de las estructuras del sistema límbico y FRM, contrarrestando la inhibición de la actividad de las células GABAérgicas, que parece tener un papel relevante en el incremento de la actividad de las neuronas no GABAérgicas y en la actividad epileptoide provocados por el fentanil (35-38). En consecuencia estos fenómenos podrían formar parte de los efectos del diazepam sobre los dos componentes de la actividad epileptoide inducida por el fentanil: el incremento de la actividad multineuronal de la formación reticular mesencefálica y de las estructuras del sistema límbico; así como, las crisis de actividad autosostenida, las espigas y las poliespigas, a través de las que se identificó la actividad epileptoide en el electroencefalograma.

Los resultados del presente estudio también muestran que el dehidrobenzperidol redujo o suprimió los signos EEG de la actividad epileptoide provocados por el fentanil; sin embargo, esta butirofenona no fue capaz de modificar de manera importante el incremento de la actividad multineronal inducido por el fentanil de manera concomitante en las estructuras subcorticales.

Se sabe que varios de los efectos del dehidrobenzperidol, lo mismo que de otras butirofenonas, en el sistema nervioso resultan de sus acciones sobre los mecanismos de la neurotransmisión dopaminérgica (45), entre las que destaca el bloqueo de los receptores D_2 ubicados en los componentes neuronales que forman parte de los sistemas dopaminérgicos que se originan en las neuronas de la sustancia negra.

Por otra parte, diversas evidencias experimentales muestran que los compuestos opioides provocan incremento de la actividad dopaminérgica en regiones cerebrales tales como la sustancia negra y el área tegmental ventral que son los sitios de origen de los sistemas nigro-estriatal y mesolímbico/mesocortical; el cual se manifiesta tanto por el aumento de la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas, como por la mayor liberación de dopamina en sus terminales axónicas (46-48, 51). Este incremento de la actividad dopaminérgica inducido por opioides parece estar mediado por receptores μ ubicados en las neuronas dopaminérgicas; así como en interneuronas GABAérgicas, en las que inducen hiperpolarización.

Existe evidencia acerca de la interacción de los péptidos opioides y de los fármacos opioides con el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico y esta interacción ha sido señalada como un componente importante de los mecanismos que dan lugar a efectos motores o conductuales, diferentes del efecto analgésico, inducidos por los compuestos opioides (50, 67-70). Asimismo, se ha mostrado que las butirofenonas pueden modificar algunos fenómenos inducidos por opioides en las neuronas dopaminérgicas, mediante la interacción con receptores D_2 (46).

Sin embargo en lo que se refiere a la influencia de las butirofenonas en la actividad epileptoide, la evidencia clínica y experimental muestra que su administración crónica incrementa las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas de esta condición, tanto en seres humanos como en animales de experimentación (71-72). Se acepta que las aminas biogénicas y la adenosina inhiben la actividad epileptoide, lo cual explica el efecto facilitador de la actividad epileptoide atribuido a los fármacos antagonistas de dopamina (73). Esta situación contrasta con los resultados de la administración aguda de dehidrobenzperidol en el presente estudio, en el que este compuesto redujo o suprimió los signos EEG de la actividad epileptoide inducidos por el fentanil. La posible relación de este fenómeno con las modificaciones de la neurotransmisión dopaminérgica a las que se han atribuido los efectos del dehidrobenzperidol y de otras butirofenonas en el sistema nervioso central no es clara. Sin embargo podrían proponerse algunos de los efectos del dehidrobenzperidol y de las butirofenonas en los sistemas dopaminérgicos cerebrales como posibles explicaciones de su efecto antiepileptoide observado en el presente estudio.

Cabe la posibilidad de que la administración aguda del dehidrobenzperidol, previa a la administración del fentanil, provoque condiciones en el sistema nervioso central que den por resultado la reducción de las manifestaciones electroencefalográficas de la actividad epileptoide inducida por el fentanil. Así, se ha mostrado que los antagonistas de los receptores D_2 , ubicados como autorreceptores en las regiones somatodendríticas de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y en la parte presináptica de sus terminales axónicas en el cuerpo estriado y en estructuras mesocorticolímbicas, son capaces de provocar un incremento de la actividad neuronal y de la neurotransmisión dopaminérgica (46, 74-77). Estos efectos podrían dar lugar al incremento de la liberación de dopamina en terminales axónicas de neuronas dopaminérgicas relacionadas funcionalmente con diversas estructuras cerebrales y promover de esta manera una condición que puede oponerse al desarrollo de la actividad epileptoide inducida posteriormente por el citrato de fentanil (73).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Sin embargo, en el presente estudio es aparente que el efecto del dehidrobenzperidol sobre las manifestaciones electroencefalográficas de la actividad epileptoide inducida por el fentanil, no guarda una correspondencia con la magnitud del efecto del dehidrobenzperidol sobre el incremento de la actividad multineuronal inducido por el opioide. En consecuencia, puede asumirse que bajo los efectos del dehidrobenzperidol, los mecanismos que dan por resultado la reducción de las manifestaciones electroencefalográficas de la actividad epileptoide inducida por el fentanil, no modifican importantemente los fenómenos celulares de excitación e inhibición en los que se sustenta el incremento de la actividad multineuronal observado luego de la administración del opioide.

Se concluye que la administración de diazepam previa a la administración de fentanil, previene las alteraciones de la actividad neuronal asociadas a los fenómenos epileptoides que pueden resultar de los efectos del opioide en los componentes celulares de diversas estructuras cerebrales, a partir de las que se pueden originar los fenómenos epileptoides. En cambio, en estas condiciones el dehidrobenzperidol no modifica de manera importante los fenómenos neuronales asociados a la actividad epileptoide inducida por el fentanil; aunque previene sus manifestaciones electroencefalográficas.

BIBLIOGRAFIA.

1. STANLEY TH, PHILBIN DM, COGGINS CH. Fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery surgery: cardiovascular and antidiuretic hormone responses. *Can Anaesth Soc J* 1979, 26: 168-172.
2. HILGENBERG JC. Intraoperative awareness during high-dose fentanyl-oxygen anesthesia. *Anesthesiology* 1981, 54: 341-343.
3. WALLER JL, HUGH CC, NACLE DM, CRAVER JM. Hemodynamic changes during fentanyl-oxygen anesthesia for aortocoronary bypass operation. *Anesthesiology* 1981, 55: 212-217.
4. SEBEL PS, BOVILL JG, BOEKHORST RAA, ROG N. Cardiovascular effects of high-dose fentanyl anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1982, 26: 308-315.
5. MURKIN JM, MOLDENHAUER CC, HUGH CC. High-dose fentanyl for rapid induction in patients with coronary artery diseases. *Canad Anaesth Soc J* 1985, 32: 320-325.
6. THOMSON IR, BERGSTROM RC, ROSEMBLOOM M, MEATHERALL RC. Premedication and high-dose fentanyl anesthesia for myocardial revascularization: A comparison of lorazepam versus morphine-scopolamine. *Anesthesiology* 1988, 68: 194-200.
7. YOUNG WL, PROHOVNIK I, CORREL JW, ORNSTEIN E, MATTED RS, OSTAPKOVICH N. Cerebral blood flow and metabolism in patients undergoing anesthesia for carotid endarterectomy. A comparison of Isoflurane, halothane and fentanyl. *Anesth Analg* 1989, 68: 712-717.
8. SHUPAK RC, HARP JR, STEVENSON-SMITH W, ROSSI D, BICHEIT WA. High-dose fentanyl for neuroanesthesia. *Anesthesiology* 1983, 58: 579-582.
9. SHUPAK RC, HARP JR. Comparison between high-dose surfentanyl-oxygen and high-dose fentanyl for neuroanaesthesia. *Br J Anaesth* 1985, 57: 375-381.
10. BAILEY PL, STANLEY TH. Narcotic intravenous anaesthetics. En: Miller RD (Ed). *Anesthesia* 3rd Ed. Churchill Livingstone, New York. 1990, pp 281-367.
11. MICHENFELDER JD, THEYE RA. Effects of fentanyl, droperidol, and innovar on canine cerebral metabolism and blood flow. *Br J Anaesth* 1971, 43: 630-636.
12. CARLSSON C, KEYKHAH M, SMITH DS, HARP JR. Influence of high-dose fentanyl on cerebral blood flow and metabolism. *Acta Physiol Scand* 1981, 113: 271-272.
13. CARLSSON C, SMITH DS, KEYKHAH M, ENGLEBACH I, HARP JR. Effects of high-dose fentanyl on cerebral circulation and metabolism in rats. *Anesthesiology* 1982, 57: 375-380.
14. ARTRU AA. Relationship between cerebral blood volume and CFS during anesthesia with Isoflurane or fentanyl in dogs. *Anesthesiology* 1984, 60: 575-579.
15. SAFO Y, YOUNG ML, SMITH DS, GREENBERG J, CARLSSON C, REIVICH M, KEYKHAH M, HARP JR. Effects of fentanyl on local cerebral blood flow in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985, 29: 594-598.
16. RAO TLK, MUMMANENI N, EL-ETR AA. Convulsions: An unusual response to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg* 1982, 61: 1020-1021.

17. SCOTT JC, SARNQUIST FH. Seizure-like movements during a fentanyl infusion with absence of seizure-like activity in a simultaneous EEG recording. *Anesthesiology* 1985, 62: 812-814.
18. GOROSZENIUK T, ALBIN M, JONES RM. Generalized grand mal seizure after recovery from uncomplicated fentanyl-etomidate anesthesia. *Anesth Analg* 1986, 65: 979-981.
19. BOWDLE TA. Myoclonus following surfentanyl without EEG seizure activity. *Anesthesiology*. 1987, 67: 593-595.
20. FLORES-SORIA ER, PEREZ-TAMAYO L, CERVANTES-ALFARO M, SANCHEZ-MARTINEZ R, ALVAREZ-RESENDIZ GE. Efectos del dehidrobenzperidol y del clorhidrato de diazepam sobre la actividad epileptoide de fentanyl en humanos. *Rev Mex Anest* 1987, 10: 71-75.
21. KATS RI, EIDE TR, HARTMAN A, POPPERS PJ. Two instances of seizure-like in the same patient associated with two different narcotics. *Anesth Analg* 1988, 67: 289-290.
22. MODICA PA, TEMPELHOFF R, WHITE PF. Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics (part II). *Anesth Analg* 1990, 70: 303-315.
23. KEARSE JR LA, KOSKI G, HUSAIN MV, PHILBIN DM, Mc PECK K. Epileptiform activity during opioid anesthesia. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993, 87: 374-379.
24. FREEMAN J, INGVAR DH. Effects of fentanyl on cerebral cortical blood flow and EEG in the cat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1967, 11: 381-391.
25. MAEKAWA T, TOMMASINO C, SHAPIRO HM. Local cerebral blood flow with fentanyl-induced seizures. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984, 4: 88-95.
26. TOMMASINO C, MAEKAWA T, SHAPIRO HM. Fentanyl-induced seizures activate subcortical brain metabolism. *Anesthesiology* 1984, 60: 283-290.
27. FRENK H, Mc CARTY B, LIEBSKIND JC. Different brain areas mediate the analgesic and epileptic properties of enkephalin. *Science* 1978; 200: 335-337.
28. SIGGINS GR, HENRIKSEN SJ, CHAVKIN C, GRUOL D. Opioid peptides and epileptogenesis in the limbic system, cellular mechanisms. *Adv Neurol* 1986, 44: 501-512.
29. URGCA G, FRENK H, LIEBSKIND JC. Morphine and enkephalin: analgesic and epileptic properties. *Science* 1977; 83-86.
30. BEHBEHANI MM, FIELDS HL. Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain Res* 1979; 170:85-93.
31. BASBAUM AI, FIELDS HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci* 1984; 7: 309-338.
32. ZIEGLAÑSBERGER W, FRENCH ED, SIGGINS GR, BLOOM FE. Opioid peptides excite hippocampal pyramidal neurons by inhibiting adjacent inhibitory interneurons. *Science* 1979; 205: 415-417.
33. WERTZ MA, MACDONALD RL. Opiate alkaloids antagonize post-synaptic glycine and GABA responses. Correlation with convulsant action. *Brain Res* 1982; 236: 107-119.
34. GALE K. Mechanisms of seizure control mediated by γ -aminobutyric acid: role of the substantia nigra. *Fed Proc* 1985; 44: 2414-2424.

35. MACDONALD RL, MCLEAN MJ. Anticonvulsant drugs: Mechanism of action. En: Delgado-Escueta AV, Ward Jr AA, Woodbury DM, Porter RJ (Eds). *Advances in Neurology* Vol 44. Raven Press New York. 1986. pp 713-736.
36. LLOYD KG, MORSELL PH. Psychopharmacology of GABAergic drugs. En: Meltzer HY (Ed). *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress*. Raven Press New York. 1978. pp 183-196.
37. GELLER HM, HOFFER BJ, TAYLOR DA. Electrophysiological actions of benzodiazepines. *Fed Proc* 1980; 39: 3016-3023.
38. SUZUKI SS, SMITH GK. Spontaneous EEG spikes in the normal hippocampus v. effects of ether, urethane, pentobarbital, atropine, diazepam and bicuculline. *Electroencephalogr Neurophysiol* 1988; 70: 84-95.
39. ENNA SJ, MÖHLER H. γ -aminobutyric acid (GABA) receptors and their association with benzodiazepine recognition sites. En: Meltzer HY (Ed). *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress*. Raven Press New York. 1987. pp 265-277.
40. BORMAN J. Electrophysiology of GABA_A and GABA_B receptor subtypes. *Trends in Neurosci* 1988; 11: 112-116.
41. SIEGHART W, FUCHS DK, ZEZULA DJ, BUCHSTALLER A, ZIMPRICH F, LASSMANN H. Biochemical, immunological and pharmacological characterization of GABA_A-benzodiazepine receptor subtypes. En: Biggio G, Concas A, Costa E (Eds). *Gabaergic Synaptic Transmission*. Raven Press New York. 1992. pp 153-162.
42. HERR GP, CONNER JT, KATZ RL, DOREY F, L'ARMAND J, SCHEHL D. Diazepam and droperidol as iv premedicants. *Br J Anaesth* 1979; 51: 537-542.
43. AROMAA U, KOTILA K, TAMMISTO T. The role of diazepam and fentanyl in the production of balanced anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 36-40.
44. HEIKKILA H, JALONEN J, AROLA M, LAAKSONEN V. Surgical stimulation during high-dose fentanyl anaesthesia: effects of dehydrobenzoperidol on the haemodynamics and myocardial oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 259-264.
45. BUNNEY BS, SESACK SR, SILVA NL. Midbrain dopaminergic systems: Neurophysiology and electrophysiological pharmacology. En: Meltzer HY (Ed). *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress*. Raven Press New York. 1987. pp 113-126.
46. MATHEWS RT, GERMAN DC. Electrophysiological evidence for excitation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine. *Neuroscience* 1984; 11: 617-.
47. DI CHIARA G, IMPERATO A. Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 1067-1080.
48. JOHNSON SW, NORTH RA. Opioid excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 1992; 12: 483-.
49. KLITENICK MA, DEWITTE P, KALIVAS PW. Regulation of somatodendritic dopamine release in the ventral tegmental area by opioids and GABA in vivo microdialysis study. *J Neurosci* 1992; 12: 2623-2632.
50. KALIVAS PW. Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res Rev* 1993; 18: 75-113.

51. DEVINE DP, LEONE P, WISE RA. Mesolimbic dopamine neurotransmission is increased by administration of μ -opioid receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1993; 243: 55-64.
52. KLEINLOGEL H. Spontaneous EEG paroxysms in the rat: effect of psychotropic and alpha-adrenergic agents. *Neuropsychobiology* 1985; 13: 206-213.
53. WARTER JM, VERGNES M, DEPAULIS A, TRANCHANT C, RUMBACH L, MICHELETTI G, MARESCAUX C. Effects of drugs affecting dopaminergic neurotransmission in rats with spontaneous petit mal-like seizures. *Neuropharmacology* 1988; 269-274.
54. FREY HH, VOITS M. Effect of psychotropic agents on a model of absence epilepsy in rats. *Neuropharmacology* 1991; 30: 651-656.
55. TEMPELHOFF R, MODICA PA, BERNARDO KL, EDWARDS I. Fentanyl-induced electrocorticographic seizures in patients with complex partial epilepsy. *J Neurosurg* 1992; 77:201-208.
56. INOUE M, ATEs N, VOSSEN JMH, COENEN AML. Effects of the enuroleptanalgesic fentanyl-fluanisone (Hlpnorma) on spike-wave discharges in epileptic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48: 547-551.
57. SNYDER PS, NIEMER WT. *A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain*. University of Chicago Press. Chicago Il, 1961.
58. BUCHWALD JS, HOLSTEIN SB, WEBER DS. Multiple unit recording technique, interpretation and experimental application. En: Thompson RF, Patterson MM, (Eds). *Bioelectric Recording Techniques*, Vol 1A. Academic Press, New York. 1973, pp 201-242.
59. CERVANTES M, DE LA TORRE L, BEYER C. Analysis of various factors involved in EEG synchronization during milk drinking in the cat. *Brain Res* 1975, 91: 89-98.
60. KUBU-GARFIAS C, CERVANTES M, BEYER C. Changes in multiunit activity and EEG induced by the administration of natural progestins to flaxedil immobilized cats. *Brain Res* 1976, 114: 71-81.
61. DOWNIE NM, HEATH RW. *Basic Statistical Methods*. Harper & Row Publ Inc. New York, 1983.
62. KUGLER J. *Electroencephalography in the Hospital and General Consulting Practice*. Elsevier Publ Co, New York. 1964.
63. SIEGEL S. *Non Parametric Statistics for the Behavioral Sciences*. McGraw Hill Co. New York, 1956.
64. GUZMAN-FLORES C, ALCARAZ M, FERNANDEZ-GUARDIOLA A. Rapid procedure to localize electrodes in experimental neurophysiology. *Bol Estud Med Biol Mex* 1958, 16: 29-31.
65. MAGUIRE P, TSAI N, KAMAL J, COMMETTA-MORINI C, UPTON C, LOE WC. Pharmacological profiles of fentanyl analogs at μ , δ and κ opiate receptor. *Eur J Pharmacol* 1992; 213:219-225.
66. OLSON GA, OLSON RD, KASTIN AJ. Endogenous opiates: 1993. *Peptides* 1994; 15: 1513-1556.
67. KELLEY AE, STINUS L, IVERSEN SD. Interaction between D-ala-met-enkephalin, A10 dopaminergic neurons, and spontaneous behavior in the rat. *Behav Brain Res* 1980; 1: 3-24.

68. KADOR M, KELLEY AE, LE MOAL M, STINUS L. D-ala-met-enkephalin injection into the ventral tegmental area: effect on investigatory and spontaneous behaviour in the rat. *Psychopharmacology* 1988; 96: 332-342.
69. DAUGE V, KALIVAS PW, DUFFY T, ROQUES BP. Effects of inhibiting enkephalin catabolism in the VTA on motor activity and extracellular dopamine. *Brain Res* 1992; 599: 209-216.
70. SPANANGEL R, SHIPPENBERG TS. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proc Natn Acad Sci U S A* 1992; 89: 2046-2050.
71. SOUNER R, DI MASCO A. Extrapyramidal syndromes and other neurological side effects of psychotropic drugs. En: Lipton MA, Di Mascio A, Killam KF (Eds). *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. Raven Press. New York, 1978. pp 1021-1032.
72. MINABE Y, TSUTSUMI M, KURACHI M. Effects of chronic haloperidol treatment on amygdaloid seizure generation in cats. *Psychopharmacology* 1988; 94: 259-262.
73. ENGEL JR J. Seizures and Epilepsy. *SNC. Contemporary Neurology Series*, 1989. pp 41-69.
74. BECKSTEAD RM. Association of dopamine D1 and D2 receptors with specific cellular elements in the basal ganglia of the cat: the uneven topography of dopamine receptors in the striatum is determined by intrinsic striatal cells, not nigrostriatal axons. *Neuroscience* 1988; 27: 851-863.
75. MORELLI M, MENNINI T, DI CHIARA G. Nigral dopamine autoreceptors are exclusively of the D2 type: quantitative autoradiography of [¹²⁵I]iodosulpride and [¹²⁵I]SCH 23982 in adjacent brain sections. *Neuroscience* 1988; 27: 865-870.
76. SHEPARD PD, GERMAN DC. Electrophysiological and pharmacological evidence for the existence of distinct subpopulations of nigrostriatal dopaminergic neuron in the rat. *Neuroscience* 1988; 27: 537-546.
77. ROBERTSON GS, JIAN M. D1 and D2 dopamine receptors differentially increase fos-like immunoreactivity in accumbal projections to the ventral pallidum and midbrain. *Neuroscience* 1995; 64: 1019-1034.