

11241  
11

# REVISTA MÉDICA DEL HOSPITAL ESPAÑOL

(Rev. Méd. Hosp. Esp. Méx.)

ORGANO OFICIAL DE LA ASOCIACION  
MEDICA DEL HOSPITAL  
ESPAÑOL

HERNANDEZ SANCHEZ JUAN DE DIOS

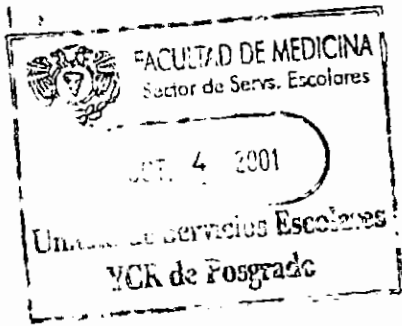


297619

VOLUMEN XV  
NUMERO 2.

MARZO-ABRIL DE 1965  
MEXICO, D. F.

BIBLIOTECA CENTRAL



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

ESTA TESIS NO SALE  
DELLO BIBLIOTECA

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

REVISTA MEDICA  
DEL  
HOSPITAL ESPAÑOL  
ORGANO OFICIAL DE LA ASOCIACION  
MEDICA DEL HOSPITAL ESPAÑOL

VOLUMEN XV

MARZO-ABRIL DE 1965

NUMERO 2

SUMARIO

ARTÍCULOS ORIGINALES:

- El Hipnógeno RO 4-5360 en el Tratamiento Sintomático del Insomnio.—Drs. *Juan de Dios Hernández, Ramón de la Fuente y Rubén Luna Husillos* ..... 37
- Dermatosis por Fotosensibilización.—Drs. *Julio Bejarano, Joaquín Vigil S. y Santiago Pérez Martínez* ..... 45
- Tratamiento de las Fracturas Expuestas.—Dr. *Fernando Pino Quintal* 55
- Nódulo Pulmonar Solitario.—Drs. *Carlos R. Pacheco, Guillermo Díaz y Carlos Ibarra* ..... 61

Autorizada como correspondencia de Segunda Clase, por la Dirección General de Correos, con fecha 25 de agosto de 1964.

Impreso en: "IMPRESA FENIX", Regina 43-B.—Tel. 21-62-06.—México 1, D. F.

## EL HIPNOGENO RO 4-5360 \* EN EL TRATAMIENTO SINTOMATICO DEL INSOMNIO

Dr. Juan de Dios HERNÁNDEZ \*\*  
Dr. Ramón DE LA FUENTE \*\*\*  
Dr. Rubén LUNA HUSILLOS \*\*\*\*

### INTRODUCCION

Con los trabajos de Berger y otros autores (1), en 1951, se inició la introducción, de un grupo de sustancias, a las que se les clasificó como tranquilizadoras o psicosedativos no barbitúricos. Un primer núcleo químico importante, fué el correspondiente a la mefenesina (3-0-toloxi-1,2-propanodiol) cuya propiedad relajante, de la musculatura estriada, se estudió en 1946, y posteriormente, en 1950, Dixon, valoró su utilidad clínica, en el tratamiento de los estados de ansiedad, considerando, que éstos, eran causados por la tensión muscular. La sustancia más importante, derivada de este grupo, fué el meprobamato (dicarbamato de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol) que posee propiedades anticonvulsiva, miorelajante y sedativa.

La benzodiazepina (Librium), fué el primer miembro, de una nueva clase química de compuestos, con propiedades farmacológicas nunca antes observadas, en alguna droga. Eficaz, como ansiolítico, anticonvulsivo y relajante muscular; llamó mucho la atención, su efecto amansador, en los animales agresivos. Posteriormente, se obtuvo el diazepam (Valium), 3 a 5 veces más potente, como ansiolítico y miorelajante. Los estudios de farmacología animal y humana, más interesantes de estas drogas, fueron realizados por Randall, Schallek, Heise, Kerth y Bagdon (1960) (2), quienes comunicaron, que poseyendo una acción farmacológica, semejante a la del meprobamato, y una analogía, con algunas de las propiedades de las fenotiazinas, alcaloides de la Rauwolfia y barbitúricos, proporcionan efectos sobre el síndrome

\* Sustancia de investigación de F. Hoffmann-La Roche & Cie., S. A. Basilea.  
\*\* Servicio de Psiquiatría del Hospital Español de México.  
\*\*\* Director del Serv. de Psiquiatría del Hospital Español de México.  
\*\*\*\* Tesis Profesional.

angustia-ansiedad, sin disminución significativa, de las capacidades intelectuales y físicas, ni bloqueo de las funciones neurovegetativas. Además, las acciones anticonvulsiva, relajante muscular y anti-agresiva, se obtienen sin efectos tóxicos. Schallek, encontró que deprime el cuerpo amigdalino, el área septal y el hipocampo, a dosis menores que las necesarias para alcanzar el mismo efecto depresor sobre la formación reticular.

Se han utilizado otros compuestos químicos distintos, pero sus resultados han sido más bien mediocres.

Las drogas tranquilizadoras, si bien no han sido incluídas dentro del grupo de las sustancias hipnóticas, resultan muy útiles en el tratamiento del insomnio. Su mecanismo depresor es diferente y más específico que el de los barbitúricos. Selectivamente, actúan sobre el Sistema Límbico, donde a la manera de corolario neuronal, se integra la conducta emocional y afectiva (Papez, 1937 y Mac Lean, 1949).

Con drogas como la benzodiazepina, acompañando a la disminución de la ansiedad y agresividad, se observa un incremento del ciclo conductual relacionado con las actividades alimenticias, lo cual, es ahora comprensible conociendo el papel regulador que la amígdala posee sobre el hipotálamo lateral, a través del núcleo ventro medial y sobre otros mecanismos inferiores para la fase consumatoria de la conducta innata. (Kaada, Anderson y Jansen, 1954 <sup>(3)</sup>) (Ursin y Kaada, 1960 <sup>(4)</sup>).

Conociendo, las influencias excitatorias del Sistema Límbico sobre el Sistema de Vigilia, a través del Circuito Límbico-Mesencefálico de Nauta, es lógico pensar, que el efecto de estas drogas, sobre el insomnio, se ejerza a nivel del Sistema Límbico. Los estados de vigilia y sueño, dependen del nivel de actividad del Sistema de Vigilia; nivel que está sujeto, a diferencias cuantitativas de la influencia inhibitoria, que recibe de la vía hipnogénica. En la actualidad, se ha propuesto, que las partes esenciales en la producción de estos mecanismos, son subcorticales, y no corticales, como se creyó hasta hace poco tiempo. Sabemos que se puede producir sueño o vigilia en animales decorticados.

#### MATERIAL Y METODO

En este trabajo, hemos llevado a cabo un ensayo clínico preliminar, valorando la acción hipnótica de un derivado químico, de la serie de la benzodiazepina, denominado Ro 4-5360, provisionalmente durante su fase experimental. Inicialmente, cuando se decidió su estudio por primera vez en *ánima nobile*, se pensó en la posibilidad de que podría tener propiedades antiepilépticas y miorelajantes de mayor actividad, debido a que los resultados farmacológicos, al compararlo con el metaminoclorodiazepóxido, eran alentadores en ese sentido (15 a 30 veces más potente como anticonvulsivo y 2 a 4 veces más como relajante de la musculatura estriada). Pero las observaciones clínicas de algunos autores, entre ellos Caso y

Raphael (6), no permitieron confirmar esa suposición. Al mismo tiempo, se vió que un gran número de los enfermos tratados, presentaban somnolencia y laxitud muscular; y también ataxia cuando se usaron dosis elevadas (30 a 120 mg/día). Estas últimas observaciones, y los datos de que farmacológicamente posee una acción psicosedativa 5 a 10 veces más potente que el meta-amino-diazepóxido, permitieron considerar, que el Ro 4-5360 podría tener propiedades hipnógenas interesantes.

Su experimentación aplicada a la clínica, se realizó en 50 pacientes del Servicio de Psiquiatría, del Hospital Español de México. 28 mujeres y 22 varones. Las edades estuvieron comprendidas entre los 20 y 70 años, con excepción de dos enfermos de mayor edad y otros dos menores de 20 años. 19 casos, se eligieron de un grupo mayor de enfermos que recibían medicación hipnótica, siendo eliminados, aquellos que al suspenderse, continuaron durmiendo bien.

Exceptuando tres casos, todos los demás enfermos, padecían insomnio de más de 6 meses de duración.

La sustancia, se administró durante lapsos de una semana a tres meses; siendo de dos meses para la mayoría de los enfermos.

En cada enfermo, se buscó la dosis óptima posible, modificándola paulatinamente. Varió, entre 5 y 30 mg; siendo tomados en el momento de acostarse. En seis casos, se indicó una segunda dosis al presentarse el despertar prematuro.

La clasificación diagnóstica, se hizo de acuerdo con el cuadro clínico, al que el insomnio estuvo asociado. En diez casos, éste constituyó un síntoma primario.

Se tiene la impresión clínica, en el sentido de que existen ciertas diferencias, entre el insomnio caracterizado por dificultad para conciliar el sueño, y el del despertar prematuro. Por otra parte, las contribuciones de Hess Jr., Koella y Akert (1953) (7), de Akimoto y col. (1956) (7), de Dement y Kleitman (1958) (8), de Tissot y Monnier (1959) (9), Monnier y col. (1960) (10), de Jouvét (1962) (11) y otros, que han permitido conocer los mecanismos inhibitorios, claramente diferenciables, que intervienen en cada etapa del estado de sueño, parecen dar licencia a tal apreciación.

Aceptando, desde luego, que en todo trastorno del sueño, existe una alteración neurobioquímica, los cambios a este nivel, parecen provocados reactivamente sobre el Sistema Límbico, cuando el insomnio consiste en dificultad para iniciar el sueño. En cambio, el insomnio de despertar prematuro, que con frecuencia acompaña a padecimientos psiquiátricos, de naturaleza endógena (De la Fuente) (12), parece obedecer, más bien a alteraciones, también endógenas, que afectan la Vía Hipnógena, recientemente encontrada por Hernández Peón y col. (1962) (13-14), dificultando la capacidad de ésta, para inhibir el sistema de la vigilia.

Es decir, en el primer caso, el trastorno podría obedecer, a un estado de hiperexcitabilidad del Sistema de Vigilia, que en estas condiciones, se resistiría a la acción inhibitoria del Sistema del Sueño; y en el segundo, a una incapacidad del

Sistema del Sueño, para mantener una actividad prolongada, que permita continuar el sueño. Estas diferencias han sido propuestas por Hernández Peón en 1963 (15).

Partiendo de estas consideraciones, investigamos los resultados, según el tipo de insomnio temprano y tardío; tomando para esta estimación, sólo aquellos casos, en los que estos caracteres, estuvieron bien definidos, con la idea de apreciar, qué mecanismos y etapa del sueño, pudieran estar más relacionados, con la acción de esta droga.

Cuatro personas, que habían tenido un sueño normal la noche anterior, tomaron por la mañana, al levantarse, dosis de 5 y 10 mg. Esta prueba, se hizo para tener una observación más, sobre la forma y grado, en que el Ro 4-5360 influye sobre el sueño.

En el 50% de los enfermos, se hicieron medidas frecuentes de las presiones arteriales, en decúbito y ortostática. En cuatro, que recibieron tratamiento durante 1 a 3 meses, se les hizo exámenes de laboratorio (examen general de orina, pruebas funcionales hepáticas, citología hemática e investigaciones químicas de la sangre).

Los resultados de nuestro estudio, se calificaron en buenos, medianos y malos.

Se consideraron buenos, cuando cedió totalmente el insomnio, proporcionando un sueño normal —de acuerdo con el régimen del paciente— y sin efectos indeseables. Medianos, cuando sólo cedió parcialmente, o bien cuando el sueño fué normal, pero acompañado de efectos iatrogénicos tolerables. Y malos, cuando no modificó el insomnio, o bien se presentaron efectos indeseables, que obligaron a suprimir el medicamento.

No se hicieron estudios electroencefalográficos, debido a que, por ahora, sólo se intentó, investigar la eficacia de esta droga, en el tratamiento sintomático del insomnio. Pensamos que un estudio, con este tipo de registro, puede ser interesante, tratando de ver, el porcentaje de las distintas etapas del sueño, bajo el efecto del Ro 4-5360, en comparación con el sueño normal, y el producido por otras drogas hipnóticas.

#### RESULTADOS Y COMENTARIOS

Fueron apreciablemente mejores en el insomnio con carácter temprano (79%) que en el de carácter tardío (44%). Esto nos hace pensar, que la droga en estudio, ha actuado, reduciendo la hiperactividad facilitatoria del Sistema Límbico Emocional, sobre el Sistema de la Vigilia, favoreciendo de esta manera, la acción inhibitoria, que normalmente ejerce el Sistema del Sueño, sobre aquél. También es explicable, que los casos de insomnio tardío, no hayan sido influenciados favorablemente, ya que la droga, no parece tener una acción directa, sobre el Sistema del Sueño. Es interesante señalar, que hasta ahora, no se conoce ninguna droga, que administrada oral o parenteralmente, eleve el nivel de actividad de este Sis-

tema. Estas observaciones parecen confirmar los resultados experimentales de Hernández Peón aún no publicados.

Por otra parte, como sus análogos químicos que le preceden, seguramente inhibe las neuronas retículo-espinales, facilitadoras de la actividad motora tónica, favoreciendo las inhibitoras, que actúan también, a través del Sistema Eferente Gamma.

Aun cuando los cambios somatovegetativos más importantes, acontecen durante el sueño profundo, no cabe duda, de que la relajación muscular, condiciona la iniciación del sueño profundo, y esto, es más aparente en el insomnio, que generalmente se acompaña de tensión muscular.

El efecto, se inició entre los 15 y 30 minutos, y permitió un sueño de 7 a 9 horas. Algunos enfermos, manifestaron un estado de sensación de bienestar y tranquilidad al día siguiente, comúnmente observado, también con el metamino-clorodiazepóxido y diazepam.

En varios casos, la latencia de la actividad, se observó aparentemente prolongada (60 a 120 minutos). Lo que acontecía, es que gran parte de ese tiempo, es lo que tardaba el paciente para tomar la decisión de acostarse. Ciertamente, no parece que el Ro 4-5360 lo obligara a "ir a la cama", permitiéndole conciliar el sueño, con relativa facilidad, una vez acostado.

Las personas, que inmediatamente después de un sueño normal, tomaron dosis de 5 a 10 mg, presentaron, con estas últimas dosis, somnolencia moderada, que fué bien tolerada, y les permitió desempeñar sus actividades habituales.

Las veces que tuvimos la oportunidad, de comparar los resultados con otros medicamentos, principalmente glutetimida, meprobamato, metaminodiazepóxido y diazepam, llegamos a la impresión, de que el Ro 4-5360 es por lo menos, tan eficaz como ellos.

El Ro 4-5360, como algunas otras drogas, que influyen sobre el sueño, no se comporta clínicamente, como las sustancias llamadas propiamente hipnóticas. Induce el sueño, en una forma claramente diferente, desde el punto de vista clínico, pareciendo depender este efecto, de su acción tranquilizadora y relajante de la musculatura estriada, a dosis menores. Cuando se utilizan dosis mayores, produce una depresión del Sistema de Vigilia, que siempre resulta inferior a la ocasionada por los barbitúricos.

#### CITAS BIBLIOGRAFICAS

##### Orden Numérico

1.—BERGER, F. M.: The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-propyl-1, 3-propanedial dicarbamate (Miltown), a new interneuronal blocking agent. *J. Pharm. and Exper. Ther.* 104:468, 1962.

2.—RANDALL, L. O., SCHALLEK, W., HEISE, G. A., KEITH, E. F., and BAGDON, R. E.: The psychosedative properties of Methaminodiazepoxide. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 129:163, 1960.



- 3.—KAADA, B. R., ANDERSEN, P. y JANSEN, J., Jr.: Stimulation of the amygdaloid nuclear complex in unanesthetized cats. *Neurology*, 4:48-64, 1954.
- 4.—URSIN, H. y KAADA, B. R.: Functional localization within the amygdaloid complex in the cat. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 12:1-20, 1960.
- 5.—CASO, A. y RAPHAEL, G.: Estudio neuropsiquiátrico de enfermos epilépticos tratados con diversos derivados de la benzodiazepina. *Neurología-Neurocirugía-Psiquiatría*, 3, 4, 184-197, 1962.
- 6.—HESS, R., Jr., KOELLA, W. P. y AKERT, K.: Cortical and subcortical recordings in natural and artificially induced sleep in cats. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 5:75-90, 1953.
- 7.—AKIMOTO, H., YAMAGUCHI, N., OKABE, K., NAKAGAWA, T., NAKAMURA, I., ABE, K., HORLI, T. y MASAHASHI, K.: On the sleep induced through electrical stimulation of dog thalamus. *Folia Psych. Neurol. Jap.*, 10:117-146, 1956.
- 8.—DEMENT, W. y KLEITMAN, N.: Cyclic variations of EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 9:673-690, 1957.
- 9.—TISSOT, R. y MONNIER, M.: Dualité du système thalamique de projection diffuse. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 11:675-686, 1959.
- 10.—MONNIER, M., KALBERE, M. y KRUPP, P.: Functional antagonism between diffuse reticular and intralaminar recruiting projections in the medial thalamus. *Exp. Neurol.*, 2:271-289, 1960.
- 11.—JOUVET, M.: Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Arch. Ital. Biol.*, 100:125-206, 1962.
- 12.—DE LA FUENTE, R.: La depresión como problema médico. Comunicación a la Academia Nacional de Medicina. México.
- 13.—HERNANDEZ PEON, R.: Sleep produced by electrical or chemical of the forebrain and the hypothalamus. *EEG. Clin. Neurophysiol.* 13, 1962.
- 14.—HERNANDEZ PEON, R., CHAVEZ IBARRA, G., MORGANE, P. and TIMO-IARIA, C.: Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior. *Acta Neurol. Latinoamer.* 8, 1962.
- 15.—HERNANDEZ PEON, R.: A cholinergic hypnogenic limbic forebrain-hindbrain circuit. "Les aspects anatomo-fonctionnelles du sommeil". Lyon, 1963.

#### CITAS BIBLIOGRAFICAS

##### Orden Alfabético

- AKIMOTO, H., YAMAGUCHI, N., OKABE, K., NAKAGAWA, T., NAKAMURA, I., ABE, K., HORLI, T. y MASAHASHI, K.: On the sleep induced through electrical stimulation of dog thalamus. *Folia Psych. Neurol. Jap.*, 10:117-146, 1956.
- BERGER, F. M.: The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-propyl-1,3-propanedial dicarbamate (Miltown), a new interneuronal blocking agent. *J. Pharm. and Exper. Ther.* 104:468, 1962.
- CASO, A. y RAPHAEL, G.: Estudio neuropsiquiátrico de enfermos epilépticos tratados con diversos derivados de la benzodiazepina. *Neurología-Neurocirugía-Psiquiatría*, 3, 4, 184-197, 1962.
- DE LA FUENTE, R.: La depresión como problema médico. Comunicación a la Academia Nacional de Medicina. México.

DEMENT, W. y KLEITMAN, N.: Cyclic variations of EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. EEG. Clin. Neurophysiol., 9: 673-690, 1957.

HERNANDEZ PEON, R.: Sleep produced by electrical or chemical of the forebrain and the hypothalamus. EEG. Clin. Neurophysiol. 13, 1962.

HERNANDEZ PEON, R., CHAVEZ IBARRA, G., MORGANE, P. and TIMO-IARIA, C.: Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior. Acta Neurol. Latinoamer. 8, 1962.

HERNANDEZ PEON, R.: A cholinergic hypnogenic limbic forebrain hindbrain circuit. "Les aspects anatomo-fonctionnelles du sommeil", Lyon, 1963.

HESS, R., Jr., KOELLA, W. P. y AKERT, K.: Cortical and subcortical recordings in natural and artificially induced sleep in cats. EEG. Clin. Neurophysiol., 5:75-90, 1953.

JOUVET, M.: Recherches sur les structures nerveuses et les mecanismes responsables des differentes phases du sommeil physiologique. Arch. Ital. Biol., 100:125-206, 1962.

KAADA, B. R., ANDERSEN, P. y JANSEN, J., Jr.: Stimulation of the amygdaloid nuclear complex in unanesthetized cats. Neurology, 4:48-64, 1954.

MONNIER, M., KALBERE, M. y KRUPP, P.: Functional antagonism between diffuse reticular and intralaminary recruiting projections in the medial thalamus. Exp. Neurol., 2: 271-289, 1960.

RANDALL, L. O., SCHALLEK, W., HEISE, G. A., KEITH, E. F., and BAGDON, R. E.: The psychosedative properties of Methaminodiazepoxide. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 129:163, 1960.

TISSOT, R. y MONNIER, M.: Dualité du système thalamique de projections diffuse. EEG. Clin. Neurophysiol., 11:675-686, 1959.

URSIN, H. y KAADA, B. R.: Functional localization within the amygdaloid complex in the cat. EEG. Clin. Neurophysiol., 12:1-20, 1960.