

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



125

RELACION DE ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE
ALGUNOS RELAJANTES MUSCULARES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

CARLOS MARTINEZ AQUINO



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 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.

TESIS 1979
CAS _____
LBO M. S. _____
FECHA 212 _____
PROC _____



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE: MA. CONSUELO HIDALGO M.

V O C A L: ETELVINA MEDRANO DE J.

SECRETARIO: ALFREDO GARZON SERRA.

1er. SUPLENTE: ANDRES ZUÑIGA PADILLA.

2do. SUPLENTE: H. JESUS JARA FARJLAT.

Sitio donde se desarrolló el tema: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO.

Sustentante: CARLOS MARTINEZ AQUINO.

Asesor del tema: MA. DEL CONSUELO HIDALGO Y MONDRAGON.

A mis padres con todo cariño y
agradecimiento, por sus cuidados
y desvelos que me han tenido -
siempre:

ELENA AQUINO DE MARTINEZ Y CARLOS MARTINEZ VAZQUEZ.

A mis hermanos con cariño:
SILVIA, GUADALUPE y SALVADOR.

Con todo mi amor a CITLALLIN.

Con admiración y agradecimiento
por su valiosa ayuda en la elab-
oración de esta tesis a la ---
DRA. MA. DEL CONSUELO HIDALGO Y
MONDRAGON.

Con gratitud y respeto
a mis profesores.

I N D I C E

	Página
1.- INTRODUCCION.....	1
2.- ANTECEDENTES HISTORICOS.....	3
3.- CONSIDERACIONES GENERALES.....	6
I.- Sistema Nervioso.....	6
a) Células de la Neuroglia.....	6
b) Neuronas.....	7
c) Médula espinal.....	10
d) Impulso Nervioso.....	10
e) Conducción.....	18
II.- Relajantes Musculares.....	22
a) Mecanismo de Acción.....	22
4.- COMPUESTOS ESTUDIADOS.....	25
I.- Reacción con los receptores acetilcolínicos..	27
a) Reacción de despolarización.....	28
b) Inhibición de la despolarización.....	30
II.- Bloqueo de las vías polisinápticas.....	32
a) Derivados del propanodiol.....	33
b) Derivados del benzoxazol.....	42
III.- Compuestos Misceláneos.....	45
a) Compuestos misceláneos sintéticos.....	45
b) Compuestos misceláneos naturales.....	48
c) Estructuras misceláneas.....	48

	Página
5.- DISCUSION Y OBSERVACIONES.....	50
6.- BIBLIOGRAFIA.....	52

CAPITULO PRIMERO

INTRODUCCION

Los llamados relajantes musculares son fórmulas que tienen diversas estructuras químicas y que pueden ser productos -- naturales obtenidos de plantas, o productos de síntesis. Los -- productos naturales se usaban en forma de extractos como veneno para cazar animales. En la actualidad, tanto los fármacos naturales como los sintéticos, son utilizados en clínica para evitar las contracciones musculares incoordinadas. La mayoría de los fármacos sintéticos son derivados de sustancias con otras -- propiedades farmacológicas, y que además presentan actividad -- relajante muscular, cuya estructura química puede ser muy di-- versa.

La actividad relajante muscular de estos fármacos se desarrolla a nivel de la placa motriz y en las neuronas internunciales en la médula espinal. Esto es importante, porque la --- estructura química de los compuestos puede ser muy diferente, -- según sea el nivel al que actúan, lo que aumenta la dificultad para entender la relación estructura-actividad. Esta relación es muy útil e importante porque el conocerla permitirá sintetizar sustancias con una mayor actividad y con menos efectos co-- laterales; sin embargo hasta ahora la mayoría de las sustancias obtenidas no han podido ser aprovechadas.

Debido a la diversidad de las estructuras químicas de los relajantes musculares la relación estructura-actividad es complicada y en muchos casos esta relación no se ve claramente lógica.

Actualmente estos fármacos son muy usados en cirugía, pero su uso inmoderado puede provocar sensibilidad en distintos órganos del cuerpo, algunos capaces de causar la muerte.

Este trabajo tiene como objetivo lo que se ha desentrañado de la relación estructura-actividad de algunos relajantes musculares.

CAPITULO SEGUNDO

ANTECEDENTES HISTORICOS

El primer relajante muscular conocido fue el curare, que es un extracto de alcaloides similar al que utilizaban los indios sudamericanos como veneno en la punta de sus flechas que lanzaban contra los animales y viajeros. En escritos hechos en 1510 y 1596 por Pieter Martyr d'Anglera y Keymis respectivamente, se menciona este veneno al cual llaman veneno ourari. --- Actualmente este extracto es llamado "curare o curarina", el --- cual proviene de una palabra sudamericana uiraery que significa uira-pájaro y eor-asesino. (3)

La palabra curare es actualmente usada para señalar algunos compuestos provenientes de plantas utilizados por los indios sudamericanos, que provocan relajamiento muscular y muerte. Por muchos años hubo gran confusión acerca del curare y un mal entendimiento referente a su constitución y clasificación botánica. (3)

Sin embargo, cuando King dilucidó la estructura de la d-tubocurarina y otros alcaloides del curare en su forma cristalina pura, este compuesto fue aprovechado. (3,12)

Debido a esto, la estructura de la d-tubocurarina ha sido la base para la síntesis de compuestos, sin embargo muchos

compuestos son aprovechados por tener una acción igual a la del curare, es decir, una relajación del músculo esquelético. Relativamente hay pocos compuestos que tienen consideración en clínica, el más importante de los usos que se le da a estos compuestos es como relajante muscular en cirugía. (3,4,6,11,12)

Años después en 1910 fue introducido a la clínica el 3-fenoxi-1,2-propanodiol, que fue usado como analgésico y antipirético, pero en un curso de estudios básicos farmacológicos sobre este compuesto Gilbert y Descomps notaron que causaba una parálisis momentánea en cerdos y conejos. (3)

En 1943, Goodman reportó que el bencimidazol tenía una acción similar sobre el músculo esquelético, en adición a una actividad anticonvulsiva, por lo que sugirió que podría ser de valor en condiciones de espasmo y desordenes convulsivos. (3,6)

En un trabajo hecho por Berger y Bradley mostraron interés en este tipo de acción farmacodinámica e introdujeron a la clínica el 3-o-toliloxi-1,2-propanodiol, mejor conocido como mefenesina. Este fármaco fue de uso específico para la relajación muscular. (3)

La mefenesina y el bencimidazol han sido puntos de partida para la modificación estructural. Muchos relajantes musculares activos han surgido de esos esfuerzos, desde pruebas farmacológicas para detectar el potencial de los relajantes mus-

compuestos son aprovechados por tener una acción igual a la del curare, es decir, una relajación del músculo esquelético. Relativamente hay pocos compuestos que tienen consideración en clínica, el más importante de los usos que se le da a estos compuestos es como relajante muscular en cirugía. (3,4,6,11,12)

Años después en 1910 fue introducido a la clínica el 3-fenoxi-1,2-propanodiol, que fue usado como analgésico y antipirético, pero en un curso de estudios básicos farmacológicos sobre este compuesto Gilbert y Descomps notaron que causaba una parálisis momentánea en cerdos y conejos. (3)

En 1943, Goodman reportó que el bencimidazol tenía una acción similar sobre el músculo esquelético, en adición a una actividad anticonvulsiva, por lo que sugirió que podría ser de valor en condiciones de espasmo y desordenes convulsivos. (3,6)

En un trabajo hecho por Berger y Bradley mostraron interés en este tipo de acción farmacodinámica e introdujeron a la clínica el 3-o-toliloxi-1,2-propanodiol, mejor conocido como mefenesina. Este fármaco fue de uso específico para la relajación muscular. (3)

La mefenesina y el bencimidazol han sido puntos de partida para la modificación estructural. Muchos relajantes musculares activos han surgido de esos esfuerzos, desde pruebas farmacológicas para detectar el potencial de los relajantes mus-

culares, hasta una amplia variedad de estructuras que han sido establecidas para tener una actividad de relajantes musculares. (4)

CAPITULO TERCERO

CONSIDERACIONES GENERALES

I.- SISTEMA NERVIOSO.

El sistema nervioso es el encargado de coordinar una red organizada de células altamente diferenciadas, es el que nos pone en contacto con el mundo exterior; recibiendo sensaciones y enviando impulsos nerviosos a las regiones correspondientes del cerebro, donde son seleccionados y retransmitidos en forma de respuesta al lugar donde se originaron, incluyendo los movimientos musculares del organismo, que es el punto de interés de este trabajo.

El sistema nervioso está formado por dos clases de células: las células de la neuroglia y las neuronas.

a) Células de la Neuroglia.

Histológicamente se distinguen tres tipos diferentes: astrocitos, microglia y oligodendroglia.⁽⁸⁾

Astroцитos: Son células en forma de estrella con muchas prolongaciones que se enredan sobre neuronas y se unen a vasos sanguíneos. Tienen funciones de nutrición y sostén.

Microglia: Son células pequeñas con prolongaciones que se extienden a los cuerpos de las neuronas, emigran hacia tejido en

cefálico inflamado o en degeneración, en el cual aumentan de volumen y efectúan fagocitosis; esto es, engloban y destruyen microorganismos o restos celulares en el tejido nervioso.

Oligodendroglia: Son células con menos prolongaciones -- que los astrocitos y la microglia, dan sostén a las neuronas y -- las conectan a vasos sanguíneos con fines de nutrición.

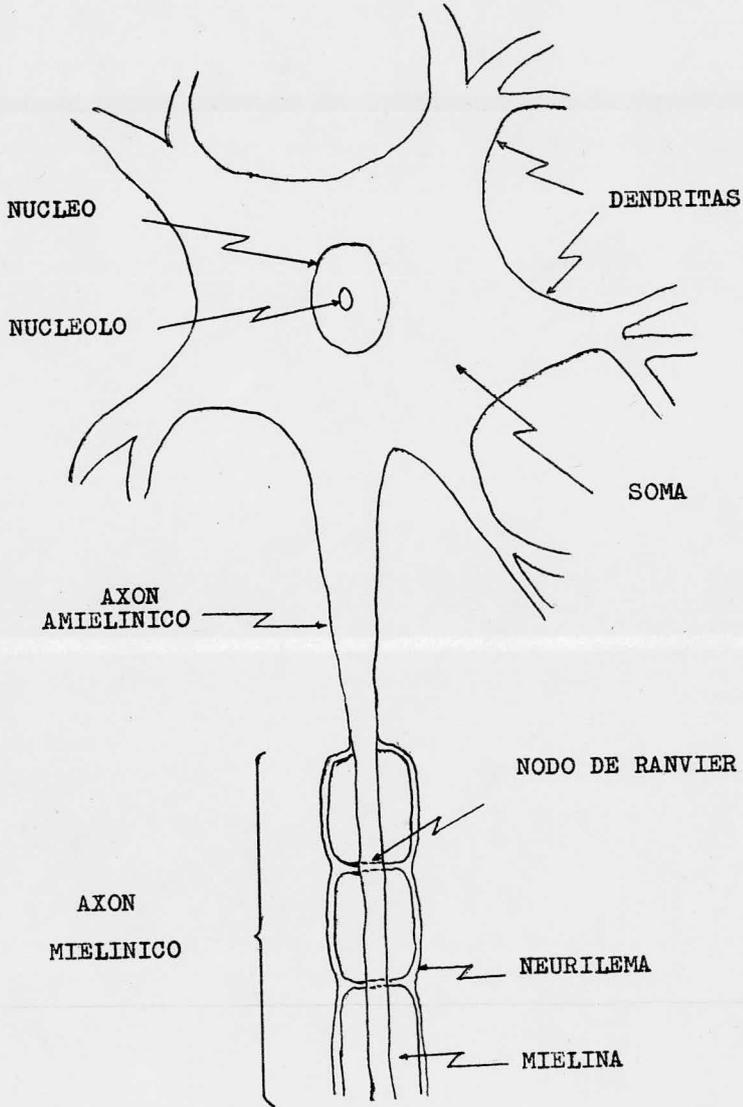
b) Neuronas.

Son la unidad fundamental del sistema nervioso, carecen -- de la propiedad de regenerarse. (8) Su estructura está formada -- por:

Soma o Cuerpo Celular: En él se encuentra el citoplasma -- celular, el núcleo, el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, las mitocondrias y algunos otros organelos. La zona donde se encuentran los cuerpos celulares da lugar a la substancia gris.

Dendritas: Son pequeñas prolongaciones del citoplasma, -- que se ramifican de manera amplia. Su función es conducir los -- impulsos nerviosos al cuerpo de la neurona.

Axón o Cilindroeje: Es una prolongación única que sale -- del cuerpo de la célula y conduce impulsos en dirección centrí-- fuga. Las neuronas tienen un solo cilindroeje, pero a menudo --- éste tiene una o más ramas laterales llamadas axones colaterales. Además, los cilindroejes terminan en muchos filamentos arbores-- centes; la longitud de los axones varía en forma muy amplia, ---



ESQUEMA DE UNA NEURONA.

puede ser desde uno a noventa centímetros o más; también varía el calibre, dato interesante porque guarda relación con la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos, observándose la siguiente relación: a mayor diámetro se conducen los impulsos más rápido y viceversa.

Vaina de Mielina: Es una envoltura segmentada alrededor de una fibra nerviosa. La substancia blanca se debe a los acúmulos de axones cubiertos de mielina. Existen pequeñas interrupciones entre los segmentos de la vaina llamados nodos de Ranvier. La mielina está formada por una doble capa de membranas de células de Schwann; que son células satélites de las fibras nerviosas.

Neurilema: Es una vaina ininterrumpida alrededor de la vaina segmentada de mielina. Tiene parte importante en la regeneración de nervios periféricos.

Neurofibrillas: Son fibrillas finas que se encuentran en dendritas, axones y cuerpos celulares, los haces de neurofibrillas se entrelazan para formar una red de comunicación en el citoplasma de la neurona.

Cuerpos de Nissl: Consisten en grupos de sacos membranosos aplanados, y en abundantes gránulos de RNA, forman vesículas de superficie áspera del retículo endoplásmico de la neurona y ocupan los espacios diminutos entre los haces de neurofibrillas.

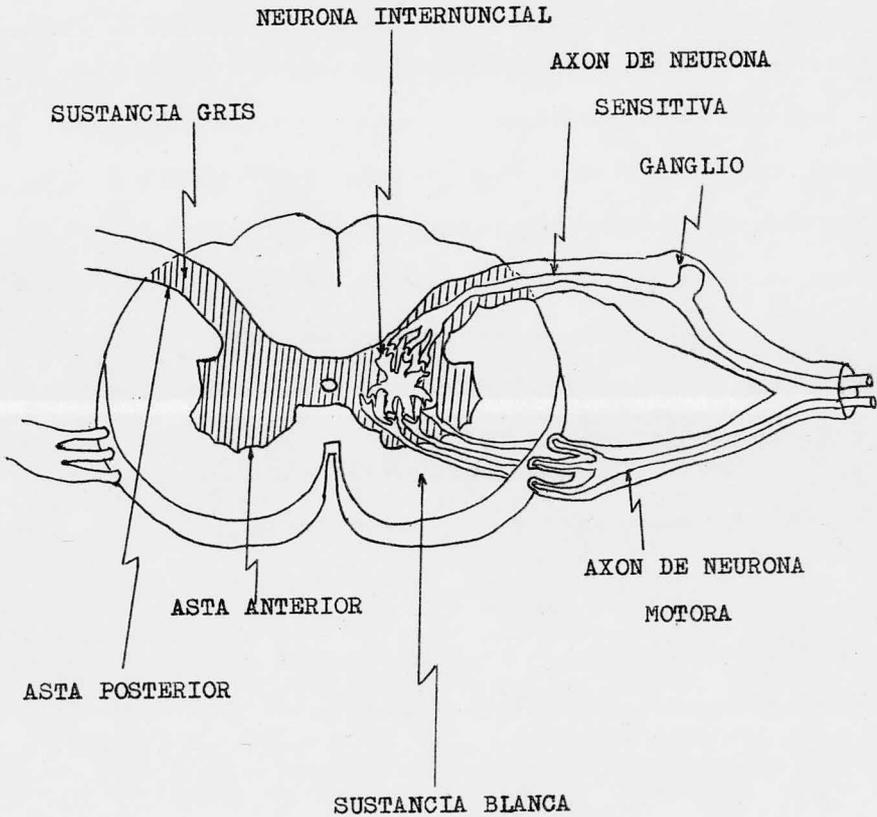
La función básica de las neuronas es reaccionar a estímulos por transmisión de impulsos nerviosos, y en general cumplen con las funciones de comunicación e integración.

c) Médula Espinal.

Es un cordón cilíndrico situado en el interior del canal vertebral, tiene dos engrosamientos, uno a nivel de la región cervical y el otro en la región dorsolumbar. En dichos engrosamientos se originan los nervios superiores e inferiores. La médula espinal está rodeada por meninges y líquido cefalorraquídeo. El centro de la médula está ocupado por el conducto epidurario, rodeado por sustancia gris que tiene forma de letra H. Los cuatro extremos de la H nerviosa están formados por astas o cuernos; dos anteriores y dos posteriores. Las astas anteriores son anchas y contienen a las neuronas motoras, cuyos axones se unen y van de los nervios raquídeos a los músculos. Las astas posteriores son reducidas y están formadas por los axones de las neuronas sensitivas del ganglio espinal. La función de la médula espinal es la de transmitir los impulsos que le lleguen del encéfalo, conducir a éste los impulsos que provienen de las neuronas sensitivas y servir de centro de actividad refleja. (8)

d) Impulso Nervioso.

El impulso nervioso es una onda autopropagadora de negatividad, que se desplaza por la superficie de la membrana de la



REPRESENTACION DE UN CORTE TRANSVERSAL
DE LA MEDULA ESPINAL.

neurona. (7,8) En el impulso nervioso operan simultáneamente -- tres factores: difusión por diferencia de concentración, difu- sión por efecto eléctrico y bombeo activo de sodio y potasio. - El impulso nervioso se lleva a cabo en los siguientes pasos:

Polarización.

El potencial de reposo se define como la diferencia de - potencial a ambos lados de la membrana de la neurona que no --- conduce. La causa del potencial de reposo, es la separación de iones de carga eléctrica opuesta por la membrana celular.

Los líquidos, tanto dentro, como fuera de la célula, son soluciones de electrolitos que contienen aproximadamente 154 - μ mol por ml de aniones y cationes por fuera de la membrana y - 167 μ mol/ml dentro de la célula. Al acumularse una cantidad de aniones dentro de la membrana celular, y un número igual de ca- tiones por fuera de ésta, la membrana de la fibra nerviosa no - sufre alteración, entonces, el potencial de membrana o poten--- cial de reposo (V_m) es aproximadamente de -90 milivoltios en el tejido muscular. Cuando la membrana de la neurona está en repo- so se dice que está polarizada, o que hay una diferencia de po- tencial en ambos lados de la membrana. (7)

Relación de las concentraciones en μ mol/ml de aniones y cationes dentro y fuera de la célula.

IONES		Líquido extracelular	Líquido intracelular
Cationes	Na+	145	12
	K+	4	155
	Otros (C+)	5	-
Aniones	Cl-	120	4
	Otros (A-)	34	163

Permeabilidad.

Al asignar un estímulo adecuado a la neurona, aumenta la permeabilidad de la membrana, permitiendo el paso de iones de sodio al interior y de potasio al exterior; la permeabilidad de la membrana para el potasio es mayor que para el sodio, la permeabilidad para el cloro es hasta cierto punto más grande que para el potasio, mientras que, para los aniones A^- dentro de la célula, la permeabilidad es prácticamente nula. La permeabilidad es diferente para cada tipo de ión y es un factor básico en la generación de la diferencia de potencial. (7,8)

Cuando los iones sodio en el líquido extracelular están en una concentración de 145μ mol/ml y en el líquido intracelular están en 10μ mol/ml ocasionan la diferencia de potencial; en el interior de la célula hay menos cantidad de iones sodio que en el exterior, lo cual provoca la separación de iones de carga eléctrica. Esta diferencia de potencial provocará una ten-

dencia a que los iones positivos pasen de la zona de potencial positivo a la de potencial negativo; la tendencia a entrar o salir, viene dada por la suma del potencial de membrana y el potencial de equilibrio. Un valor positivo indica una tendencia a salir, mientras que un valor negativo indica una tendencia a entrar para iones positivos y viceversa para iones negativos.

Teniendo en cuenta los potenciales de equilibrio para los iones (V_{i3n}) dentro y fuera de la membrana, tenemos que para el cloro el valor es de 90 mV, para el potasio 97 mV, y para el sodio es de -66 mV.

Los potenciales totales ($V_m + V_{\text{i3n}}$) correspondientes a cada uno de los iones son los siguientes:

CLORO: $V = -90 + 90 = 0$. El i3n cloro est3 en equilibrio; la fuerte tendencia a entrar debida a la concentraci3n se ve exactamente contrarrestada por la fuerte tendencia a salir debido al potencial negativo de la c3lula.

POTASIO: $V = -90 + 97 = 7$ mV. El potasio tiene tendencia a entrar debido a la tensi3n negativa que existe dentro, pero presenta tendencia a salir, debido a la fuerte concentraci3n interna, predominando 3sta 3ltima. Por lo tanto debe haber un flujo continuo de potasio hacia el exterior.

SODIO: $V = -90 - 66 = -156$ mV. El sodio tiene una gran

tendencia a entrar debido a la predominancia negativa interna, - además se suma la tendencia a entrar provocada por la fuerte - - concentración que existe fuera. Por consiguiente, el sodio estaría entrando continuamente.

Cuando esto sucede, el exceso de iones positivos en el -- exterior disminuye velozmente hasta cero; en conclusión el po--- tencial de membrana también disminuye a cero en este sitio, por ello el sitio estimulado de la membrana deja de estar polarizado y se torna despolarizado.

Despolarización.

El sitio estimulado y negativo de la membrana crea co---- rriente local con el punto positivo adyacente, esta corriente -- local actúa como estímulo; de manera que en una fracción de se--- gundo, se despolariza el punto siguiente de la membrana y se --- invierte el potencial de positivo a negativo, o sea el potencial de acción o impulso nervioso se desplaza del sitio original del estímulo al siguiente punto de la membrana. Este ciclo se repite una y otra vez en rápida sucesión por ello, el potencial de ---- acción se desplaza gradualmente a todo lo largo de la fibra nerviosa.

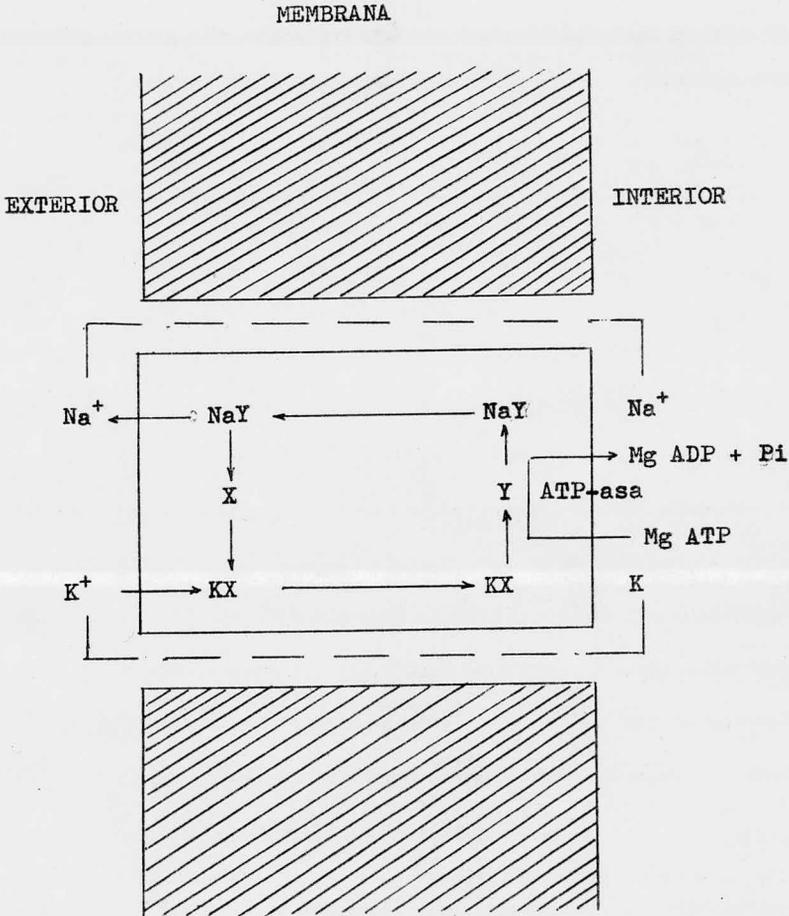
Repolarización.

Para el momento en que el potencial de acción se ha des-- plazado al siguiente sitio de la membrana, el primer punto se ha

repolarizado, dicho de otra manera, se ha restablecido el potencial de reposo. (7,8,12)

La repolarización se debe al mecanismo de bombeo de sodio y potasio; este mecanismo compensa el efecto de la difusión por concentración y por potencial haciendo el efecto contrario, o sea, extrayendo sodio de la célula e introduciendo potasio, a la misma velocidad con la que lo hacen los factores anteriores. Aunque no se conoce ampliamente el mecanismo por bombeo de sodio y potasio, este mecanismo puede explicarse de la siguiente manera: el sodio que se encuentra dentro de la célula, se combina con el portador Y, formando grandes cantidades de la combinación NaY, que se difunde por la membrana y se desplaza hacia la superficie externa, donde el sodio es liberado y el portador cambia su composición química ligeramente, debido a una transformación enzimática en un portador X. Este portador es capaz de combinarse con el potasio para formar KX, y difundirse hacia la superficie interna de la membrana por diferencia de concentración, al llegar el compuesto KX se descompone y libera al potasio. El portador X se transforma en el portador Y con ayuda de la ATP-asa, para liberar la energía necesaria para el transporte; es evidente que la energía proviene del trifosfato de adenosina (Mg-ATP).

Una vez más, vuelve a formarse la misma cantidad de iones positivos en la superficie externa de la membrana, lo que esta--



MECANISMO SUPUESTO DE TRANSPORTE
ACTIVO DE SODIO Y POTASIO.

blece el potencial de reposo.

e) Conducción.

La conducción de un impulso nervioso comienza con el -- estímulo de los receptores y termina con una respuesta de los -- efectores. Los receptores son los extremos de las dendritas de neuronas sensitivas y los efectores son músculos o glándulas. (7/8)

Vías de Conducción.

Los impulsos nerviosos se recogen en las dendritas y salen por los axones, estos se conducen por vías nerviosas o arco reflejos, que van de una neurona aferente a una neurona motora.

Los arcos reflejos más sencillos son los de dos y tres -- neuronas, sin embargo, hay vías nerviosas muy complejas, como -- las vías polisinápticas.

Un arco bineuronal o monosináptico consiste en una neurona sensitiva, una neurona motora y sinapsis entre ambas.

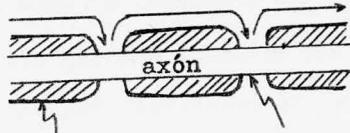
Quando se recibe un estímulo doloroso, se lleva a cabo un arco reflejo trineuronal en el que participan tres neuronas y -- dos sinapsis. Las neuronas que participan son la sensitiva, la -- internuncial y la motora. Las sinapsis que intervienen se en--- encuentran una entre las neuronas sensitiva e internuncial y la -- otra entre la internuncial y la motora.

Rapidez de la Conducción.

La rapidez de la conducción de impulsos está en razón directa al diámetro del cilindroeje; cuanto mayor sea el diámetro mayor será la conducción. (7)

La rapidez es consecuencia además, de que los axones --- estén rodeados por células de Schwann, las cuales forman una capa aislante alrededor de la membrana. Entre célula y célula --- están los nodos de Ranvier de una micra aproximadamente, y es el único punto en que la membrana del axón está en contacto con el fluido intersticial. Los nodos de Ranvier sirven para que se --- acumulen cargas dentro y fuera de la membrana, lo que provoca un desplazamiento rápido de los impulsos, ya que estos saltan de un nódulo a otro.

Desplazamiento de los impulsos nerviosos.



Células de Schwann.

Nodo de Ranvier.

-Representación de la rapidez de los impulsos en un axón miélinico.

Conducción a través de la Sinapsis.

La sinapsis es un sitio de unión entre el extremo de un filamento de cilindroeje de una neurona y la dendrita o el soma de otra neurona. (12)

es probable que el sistema nervioso secrete más de una sustancia transmisora.

Conducción a través de la unión neuromuscular.

Las uniones neuromusculares son sitios de contacto entre las terminales de un cilindroeje motor y la membrana de la célula muscular; este punto de unión se conoce con el nombre de placa motriz. (12)

Los cilindroejes de neuronas motoras liberan acetilcolina en la sinapsis con las células del músculo esquelético. La acetilcolina es liberada en forma explosiva de los depósitos de la terminación nerviosa, por la llegada del estímulo nervioso. En la membrana muscular de la placa terminal, se hallan unas estructuras llamadas receptores, que reaccionan con la acetilcolina. El receptor de la acetilcolina posee dos centros activos: el centro aniónico y el centro estérico. El acoplamiento entre los centros activos del receptor y el neurotransmisor da como resultado la modificación a las propiedades de la membrana, las cuales varían la resistencia a los iones, aumentando la permeabilidad para el sodio, lo que ocasiona una despolarización de la placa terminal, ésta por su parte, provoca una excitación que se propaga a toda la membrana muscular produciendo casi inmediatamente la contracción.

Tanto la acetilcolina liberada mediante estímulos ner---

viosos, como la acetilcolina que se libera continuamente en ---
pequeñísimas cantidades es inactivada biológicamente con - - -
extraordinaria rapidez, mediante hidrólisis por una enzima lla-
mada acetilcolinesterasa.

Este sistema destinado a transmitir los impulsos nervio-
sos al músculo esquelético, puede ser interrumpido, antes o --
después de la sinapsis, antes de la sinapsis cabe inhibir la --
síntesis de acetilcolina o su liberación. Se han encontrado en
este sistema dos posibilidades que se pueden utilizar terapéu--
ticamente:

Reacción de fármacos con el receptor acetilcolínico, co-
mo es el caso de los relajantes musculares.

Reacción de fármacos con la colinesterasa, al igual que
en el asunto de los inhibidores.

Para la finalidad de este trabajo sólo se revisará a los
relajantes musculares.

II.- RELAJANTES MUSCULARES.

Los relajantes musculares son compuestos químicos usados
para disminuir la actividad motora de la musculatura esqueléti-
ca. (3,4,6,12)

a) Mecanismo de Acción.- Los relajantes musculares actúan

en dos formas: reaccionan con los receptores acetilcolínicos en la membrana de la placa motriz y bloqueando las vías polisinápticas en la médula espinal.

Reacción con el Receptor Acetilcolínico: Esta reacción es a nivel de la membrana de la placa motriz, la cual desencadena dos fenómenos:

Reacción de despolarización: La formación del complejo fármaco-receptor provoca el mismo resultado que el complejo acetilcolina-receptor, o sea, una despolarización de la membrana.

El primer efecto es la provocación de una excitación, que se propaga a toda la membrana de la célula muscular desarrollando un ciclo contráctil. La continuación de este fenómeno depende únicamente de la velocidad con que el agonista desaparece de la biofase. En el caso de la acetilcolina, ésta es disociada por la colinesterasa en unos milisegundos, es decir, la repolarización es posible inmediatamente, dicho de otra manera, la placa motriz es de nuevo excitable.

Cuando la destrucción del transmisor es lenta, la membrana de la placa motriz continúa en estado parcialmente despolarizado; entonces, cuando la acetilcolina es liberada por el siguiente estímulo nervioso encuentra a la placa motriz ya despolarizada, por lo que no es posible la provocación de un nuevo poten---

cial de acción. Debido a esto, hay un bloqueo neuromuscular con relajación de la musculatura esquelética.

Inhibición de la despolarización: En este caso, la formación del complejo fármaco-receptor es biológicamente ineficaz, pero inhibe la reacción del transmisor fisiológico con el receptor. Si la despolarización es inhibida, el resultado es una relajación del músculo esquelético, porque la excitación del nervio motor no puede ser transmitida a la musculatura.

Bloqueo de las Vías Polisinápticas: El bloqueo de las vías o reflejos polisinápticos se desarrolla en la médula espinal, debido a que el tono de la musculatura esquelética se mantiene mediante estos reflejos. Por lo tanto, es de esperar que los fármacos que exciten o inhiban la propagación de los reflejos polisinápticos influyan en el funcionamiento de la musculatura esquelética.

Para el objeto de esta tesis, sólo se examinarán los fármacos que inhiban la propagación de los reflejos polisinápticos.

El mecanismo de acción de estos fármacos, es la inhibición de la sinapsis de neuronas internunciales en la médula espinal, para provocar la relajación muscular. Sin embargo, este mecanismo no ha sido explicado a nivel bioquímico.

CAPITULO CUARTO

COMPUESTOS ESTUDIADOS

Los compuestos estudiados se clasifican de acuerdo con su mecanismo de acción, de la siguiente manera:

I.- Reacción con los receptores acetilcolínicos.

a) Reacción de despolarización:

Decamentonio.

Suxametonio.

b) Inhibición de la despolarización:

d-Tubocurarina.

Dimetiltubocurarina.

Gallamina.

II.- Bloqueo de las vías polisinápticas.

a) Derivados del propanodiol:

3-Fenoxi-1,2 propanodiol.

Mefenesina.

3-(o-toluiltio)-1,2-propanodiol.

Succinato ácido de mefenesina.

Carbamato de mefenesina.

Metocarbamol.

Carbamato de clorofenesina.

Glicidil éter.

Estiramato.

Meprobamato.

Carisoprodol.

Prenderol.

Fenaglicodol.

b) Derivados del Benzoxazol:

Bencimidazol.

Zoxazolamina.

Clorzoxazona.

Diazepam.

III.- Compuestos Misceláneos.

a) Compuestos misceláneos sintéticos:

N-metil-6-trifluorometilcarbostirilo.

4-amino-N-ciclopropil-3,5-diclorobenzamida.

6-sulfamoilbenzoato de isopropilo.

2-amino-5-(2-tienil) -1,3,4,-tiadiacida.

Clorhidrato de 5-imino-2-fenil- Δ^2 -1,3,4-oxadiazolina.

3-amino-4-fenilpirazol.

3-metil-5-fenilpirazol.

Metaxalona.

2-amino-4-metil-6-fenilamino-1,3,5-triacina.

1- { [5-(p-nitrofenil)-furfurilideno] amino } - hidantoina.

3 α -hidroxi-2 β - morfolin-5 α - pregnan-20-ona.

b) Compuestos misceláneos naturales:

β -Eritroidina.

Tiocolchicosido.

c) Estructuras misceláneas.

Dimetoyoduro de 2-(3-dimetilaminopropil)-1,3,3a,4,9,9a-hexahidro-4,9-o-benceno-2H-benz [f] isoindol.

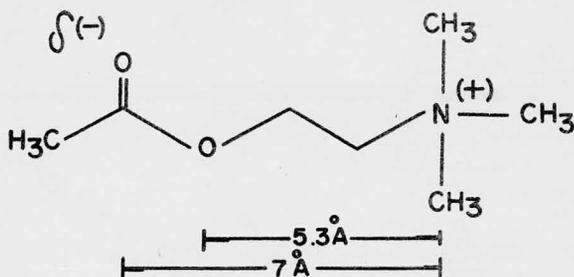
2-(γ -metoxipropilaminometil) -1,4-benzodioxano.

Acido 4-amino-3-(p-clorofenil)-butírico.

I.- Reacción con los receptores acetilcolínicos.

Para comprender estos compuestos, es necesario entender la molécula de acetilcolina. La acetilcolina es una sustancia fuertemente polarizada que posee un átomo de nitrógeno de carga positiva, un átomo de oxígeno con carga parcial negativa y una cadena hidrocarbonada que separa los grupos con carga. Para reaccionar tanto con el receptor como con la colinesterasa, en la molécula de acetilcolina son necesarios dos centros activos, uno aniónico y otro catiónico.

Las sustancias que pertenecen a este grupo, necesitan tener estos centros activos, para que funcionen en forma semejante a la acetilcolina, ya que si no existen se presentará un impedimento estérico que no dejará reaccionar a la molécula con el receptor acetilcolínico.

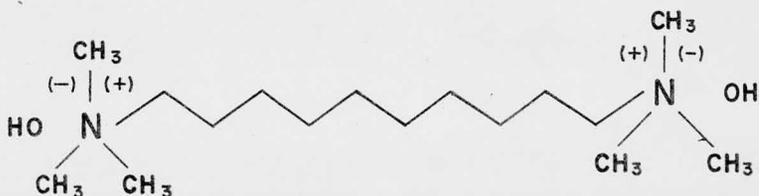


acetilcolina

El neurotransmisor presenta a los extremos de la cadena dos grupos metilo, dos distancias una a 7 Å de uno de los metilos al oxígeno cetónico y otra a 5.3 Å de un metilo al oxígeno del grupo éster. Con esto aumenta la actividad de la molécula. Otro dato muy importante es el grupo éster, ya que las sustancias que no lo presenten no podrán ser destruidas por las colinesterasas, lo que ocasiona que la placa motriz permanezca más tiempo despolarizada (12).

a) Reacción de Despolarización.

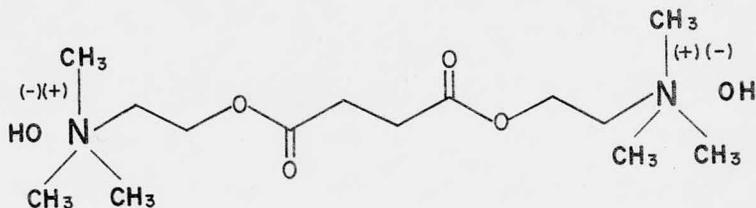
Decametonio.



Este fármaco es muy activo puesto que presenta dos grupos -- amino cuaternarios separados por una cadena de 10 átomos de carbono. Tiene la ventaja de que no se acumula, pues sólo presenta centros - catiónicos, los cuales reaccionan únicamente con un centro del re-- ceptor. Debido a lo anterior se elimina rápidamente por vía renal - en forma inalterada, ya que el fármaco no presenta grupos éster, no puede ser destruído por las colinesterasas.

Suxametonio.

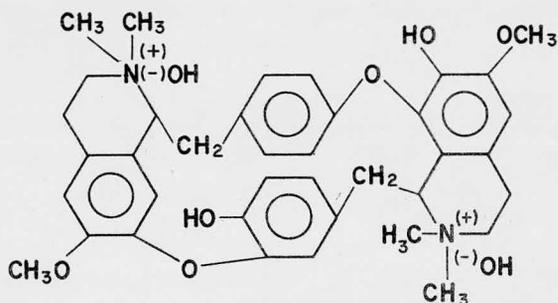
La succinildicolina es el relante muscular de acción más - - breve, pues presenta dos grupos éster, los cuales son hidrolizables espontáneamente mediante colinesterasas inespecíficas. En la hidró- lisis aparece una sustancia intermedia que es el éster monocolínico del ácido succínico, el cual posee igualmente una acción bloqueado- ra neuromuscular. (12)



Suxametonio

b) Inhibición de la Despolarización.

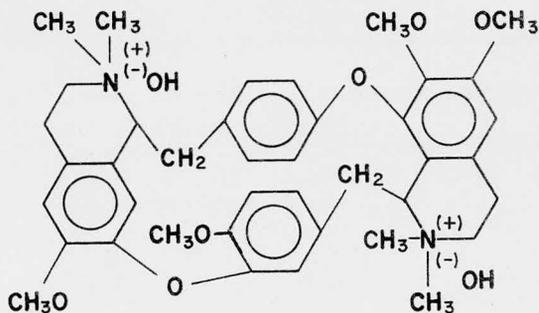
d- Tubocurarina.



La d-tubocurarina actúa como antagonista competitivo uniéndose al receptor de la acetilcolina. Esto se debe a que la d-tubocurarina presenta dos grupos amino cuaternarios y grupos éster, los cuales le confieren a la molécula características de neurotransmisor; como consecuencia de esto, la acetilcolina se ve desplazada del lugar de acción, dando como resultado la inhibición de la despolarización y el relajamiento muscular.

Por otro lado, la eliminación ocurre lentamente, ya que la molécula se une al receptor casi irreversiblemente debido a que ésta no presenta grupos éster. Como la molécula presenta grupos éster una parte es inactivada biológicamente por colinesterasas inespecíficas y otra es eliminada por vía renal en forma inalterada. (12)

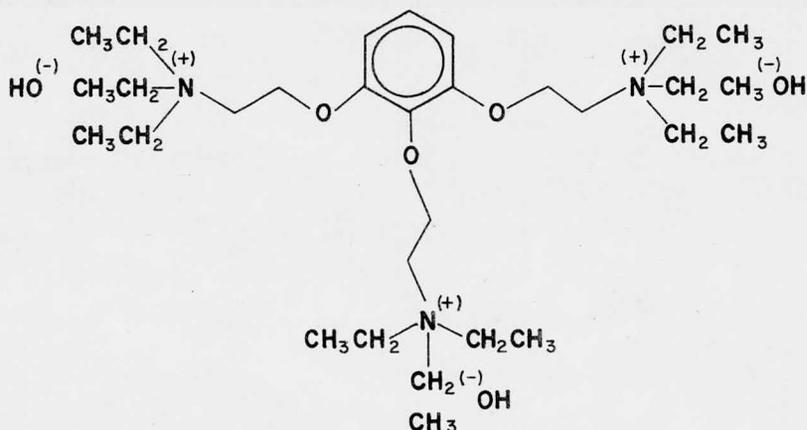
Dimetiltubocurarina.



Es un derivado sintético de la d-tubocurarina. Esta molécula se obtiene transformando los grupos hidroxilo fenólicos en grupos metoxílicos, los cuales le dan al fármaco doble intensidad. Así mismo los grupos químicos biológicamente activos en esta complicada molécula son los átomos de nitrógeno cuaternario y los grupos éster, los cuales son inactivados por colinesterasas inespecíficas su eliminación es de la misma forma que la d-tubocurarina. (12)

Gallamina:

1,2,3 -tris (β -triethyl-amino-etoxi)-benzol



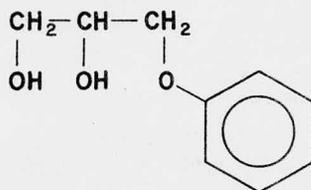
Posee el mismo mecanismo de acción que la d-tubocurarina, - solo que su acción es más débil. Lo anterior se debe a que en la - molécula hay tres grupos éster, los cuales son inactivados fácil- mente por colinesterasas inespecíficas. Su eliminación, al igual - que las anteriores, es por vía renal. (12)

II.- Bloqueo de las vías polisinápticas.

La mayoría de los compuestos útiles caen dentro de dos gru- pos químicos: derivados del propanodiol y derivados del benzoxazol.

a) Derivados del propanodiol.

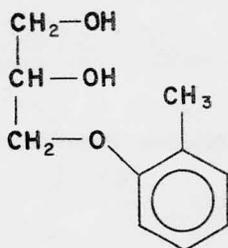
3-Fenoxi-1,2-propanodiol.



Es el compuesto más sencillo dentro de los derivados del propanodiol. Este compuesto causa parálisis muscular transitoria - debido a que se esterifica rápidamente, como consecuencia presenta una gran velocidad de eliminación, lo cual es una desventaja para llegar a conseguir un nivel sanguíneo adecuado. Debido a esto no - recibió atención especial, sin embargo, fue introducido a la clínica como analgésico y antipirético. El mecanismo de acción y sus efectos colaterales son semejantes a los de la mefenesina. (13)

Mefenesina.

La mefenesina es el prototipo de los derivados del propanodiol, ya que su estructura ha sido modificada para conseguir la - relajación muscular con los mínimos efectos colaterales. (6)



3-(o-metilfenoxi)-1,2-propanodiol.

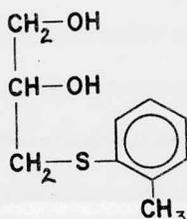
Para el mecanismo de acción se han propuesto dos conceptos diferentes acerca de la selectividad de la mefenesina para las -- vías polisinápticas. El primer concepto es, que tanto en las vías -- monosinápticas como en las polisinápticas, las unidades sinápticas son bioquímicamente idénticas. El segundo concepto, establece que hay algunas diferencias bioquímicas entre las sinapsis de las cadenas monosinápticas y de las cadenas polisinápticas. Sin embargo, en ambos conceptos la mefenesina bloquea las vías polisinápticas debido a la acción sobre sitios vulnerables. (6)

Se ha demostrado que mientras más grande sea el número de unidades sinápticas presentes es una vía refleja, más susceptible a la mefenesina es este reflejo. Muchas de las vías descendentes en el sistema nervioso contienen más de una sinapsis, por lo tanto, no es sorprendente el que la mefenesina en grandes dosis tenga una acción relajante muscular inespecífica, pudiendo -- progresar hasta una parálisis total. (6)

La utilización de la mefenesina ha sido abandonada por sus

efectos colaterales. Entre los efectos que presenta está el peligro de parálisis respiratoria. Al administrarla por vía endovenosa lesiona tanto a las paredes venosas como a los eritrocitos, de modo que, es posible la aparición de tromboflebitis y hemólisis intravascular. También han sido observados trastornos visuales y excitación del tracto intestinal con pérdida del apetito y vómitos. (4,6,12)

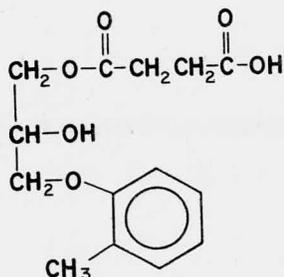
3-(o-toluitio)-1,2-propanodiol.



No todos los cambios en la estructura de la mefenesina son fructíferos, por ejemplo: si a la mefenesina se le cambia el grupo éter por un grupo sulfuro modifica totalmente sus propiedades. En consecuencia el presente compuesto es activo, pero es muy tóxico, por lo tanto no se utiliza en la clínica. (13)

Succinato ácido de mefenesina.

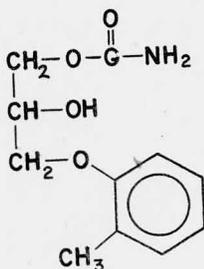
Al modificar el grupo alcohólico en la posición 1 por una cadena esterificada de succinato, el presente compuesto tiene una tercera parte de la potencia de la mefenesina como relajante muscular, sin embargo, tiene una duración de acción mayor. (13)



Succinato ácido de 3-(o-metilfenoxi)-1,2- propanodiol.

Carbamato de mefenesina.

Este compuesto fué sintetizado en un intento de prolongar -
la actividad de la mefenesina.

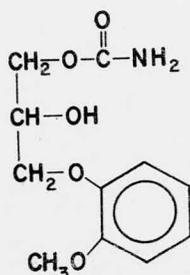


Carbamato de 3-(o-metilfenoxi)-1,2-propanodiol.

Uno de los grupos hidroxilo de la mefenesina fué protegido
de la esterificación con ácido carbámico, con ello, el fármaco --
sería destoxificado menos rápidamente por conjugación con ácido --
láctico y no como conjugado glucurónico. El objetivo de la pro --

tección con ácido carbámico es el de tener niveles sanguíneos más altos y por más tiempo que los de la mefenesina. Sin embargo, esta alteración en la estructura química casi no ha producido ningún cambio en la actividad farmacológica, ya que la actividad del carbamato de mefenesina y la mefenesina son casi idénticos. (3,4,6)

Metocarbamol.

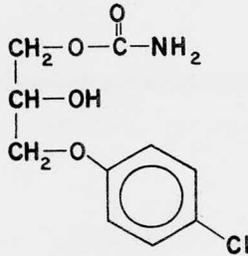


Monocarbamato de 3-(o-metoxi-fenoxi)-1,2-propanodiol.

La diferencia de este compuesto con el carbamato de mefenesina es un grupo metoxilo insertado en el anillo fenólico en lugar de un grupo metilo. Esta pequeña modificación en la estructura ha producido un cambio moderado en la actividad, ya que los niveles sanguíneos obtenidos con metocarbamol son ligeramente más altos y de duración más larga que con el carbamato de mefenesina. (3,4)

La colocación del grupo metoxilo ha hecho que el metocarbamol tenga menos acción hemolítica que la mefenesina y como es más soluble el carbamato de mefenesina se puede administrar por vía endovenosa. Se excreta en forma de conjugado glucurónico. (6)

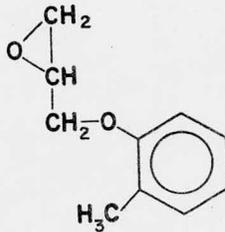
Carbamato de Clorofenesina,



Carbamato de 3- (p-clorofenoxi)-1,2-propanodiol

Si el carbamato de mefenesina se le elimina el grupo metilo y se le inserta en la posición para un grupo cloro, presenta una duración de acción mayor que la del metocarbamol y carbamato de -- mefenesina. (3)

Glicidil éter.

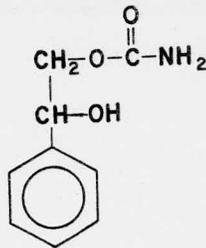


Al modificarle a la mefenesina los grupos hidroxilo por un grupo epóxido, presenta menos potencia que ésta, sin embargo, la duración de acción es mayor. (13)

Estiramato.

El estiramato no es realmente un derivado del propanodiol,

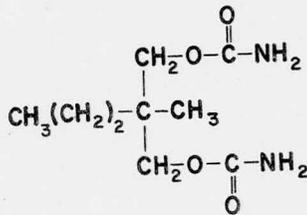
aunque debido a su semejanza estructural presenta acciones de relajante muscular. (3)



Carbamato de 2-hidroxi-2-fenil-etil

Con la modificación de la estructura del propanodiol, el estiramato tiene una duración de acción más larga que la mefenesina (6).

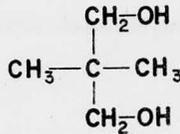
Meprobamato.



Dicarbamato de 2-metil-2-n-propil-1, 3- propanodiol

Este fármaco es el éster dicarbámico del 1,3-propanodiol -- con un grupo metilo y un grupo n-propilo insertados en la posición 2. El haber colocado un carbamato, un metilo y un propilo, hace -- que el fármaco alcance niveles sanguíneos eficaces. Por otro lado

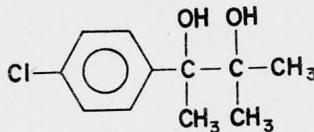
Prenderol.



2,2-dietil-1,3-propanodiol.

Al eliminar al propanotriol un grupo hidroxilo en la posición 2, y colocar dos grupos metilo en esta misma posición, se obtiene una actividad de relajante muscular. Debido a la estructura, el fármaco es más potente que la mefenesina como anticonvulsivo que como relajante. (3)

Fenaglicodol.

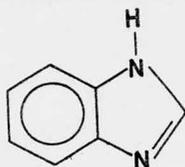


2-p-clorofenil-3-metil-2,3-butanodiol.

Se usó en clínica como relajante muscular debido a que presentaba actividad parecida a la del meprobamato, sin embargo, actualmente se usa como un tranquilizante menor. (3)

b) Derivados del Benzoxazol.

Bencimidazol.

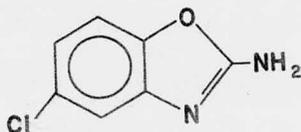


Es el precursor de los derivados del benzoxazol, sin embargo, no es usado en la terapéutica, pero ha sido la base para la síntesis de un gran número de derivados activos.

El bencimidazol interrumpe los impulsos nerviosos en las vías polisinápticas en la médula espinal, como la mefenesina.

El mecanismo bioquímico no es conocido, aunque ha sido sugerido una acción competitiva con las purinas. (6,17).

Zoxazolamina.



2-amino-5-clorobenzoxazol.

Tiene acción similar a la de la mefenesina, pero más potente y de duración más larga. La zoxazolamina fue usada como relajante muscular, pero también se empleó en el tratamiento de la gota, ya que es un fármaco extraordinariamente activo para aumentar

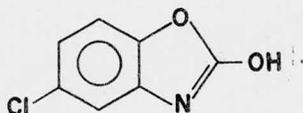
la excreción urinaria de ácido úrico.

Durante su empleo clínico, se detectaron efectos secundarios: somnolencia, náusea, vómito, vértigo, sin embargo, las perturbaciones gastrointestinales con frecuencia fueron un impedimento para continuar el tratamiento. (6,17)

Debido al aumento del uso del fármaco, aparecieron toxicidades más serias, entre ellas, nefropatías transitorias y necrosis hepáticas, que dieron como resultado que el fármaco se suprimiera del mercado. (17)

Clorzoxazona.

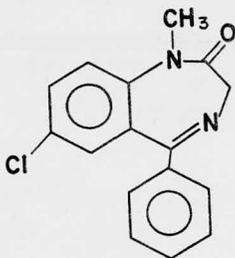
Al sustituir un grupo amino por un grupo hidroxilo, se elimina la actividad uricosúrica, pero no la actividad relajante.



2-hidroxi-5-clorobenzoxazol.

Los efectos colaterales que acompañan a la clorzoxazona son generalmente poco intensos, como las perturbaciones gastrointestinales, las cuales son mucho menos intensas que las producidas por la zoxazolamina. (3,6)

Diazepam.



7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

El Diazepam, aunque no es realmente un derivado del benzoxazol, entra en esta clasificación, debido a la semejanza estructural.

Tiene efectos farmacológicos de relajante muscular, anti-convulsivo y tranquilizante. Es más potente que el meprobamato -- como relajante muscular, sin embargo, su mecanismo de acción no -- ha sido conocido. (11)

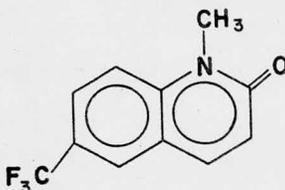
Debe usarse con precaución y a la menor dosis posible, ya que provoca trastornos en la memoria. (13) También debe evitarse el uso simultáneo con alcohol, puesto que sus efectos pueden ser aditivos. (11)

Su eliminación es muy lenta, por lo que debe cuidarse la acumulación, principalmente en el inicio del tratamiento. (11,9)

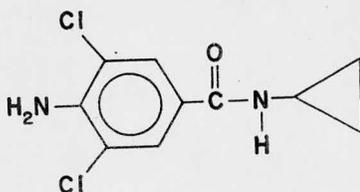
III.- Compuestos Misceláneos.

a) Compuestos misceláneos sintéticos.

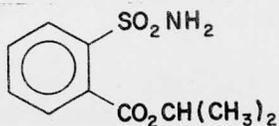
Se han reportado listas completas de compuestos que tienen actividad de relajación muscular, sin embargo, estas listas han sido imprácticas. A continuación se presentan una serie de compuestos que tienen actividad de relajante muscular, del tipo de la mefenesina, aunque son muy diferentes en su estructura. (3)



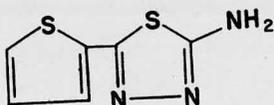
N-metil-6-trifluorometilcarbostirilo.



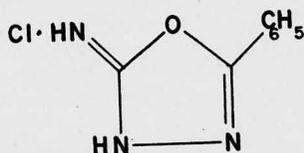
4-amino-N-ciclopropil-3,5-diclorobenzamida.



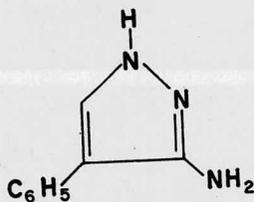
o-sulfamoilbenzoato de isopropilo.



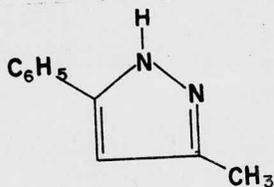
2-amino-5-(2-tienil)-1,3,4-tiadiacida.



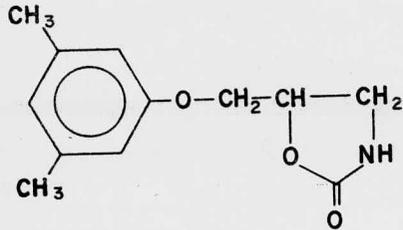
Clorhidrato de 5-imino-2-fenil- Δ^1 -1,3,4-oxadiazolina.



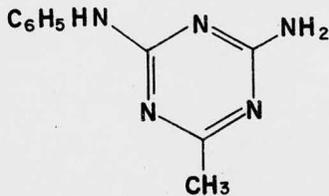
3-amino-4-fenilpirazol.



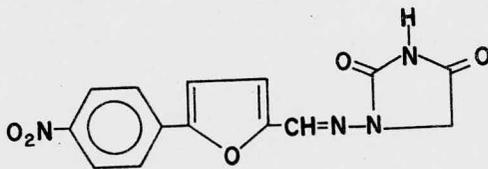
3-metil-5-fenilpirazol.



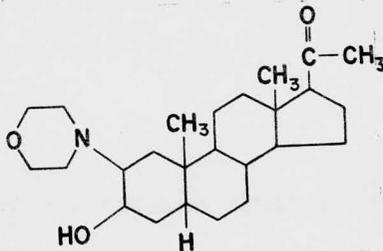
Metaxalona.



2-amino-4-metil-6-fenil amino-1,3,5-triacina.

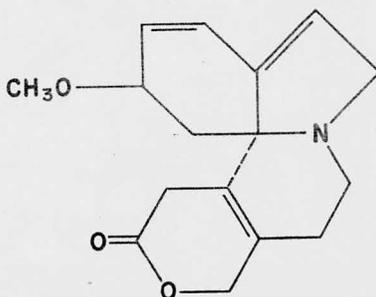


1-[[5-(p-nitrofenil)-furfurilideno] amino] -hidantofina.

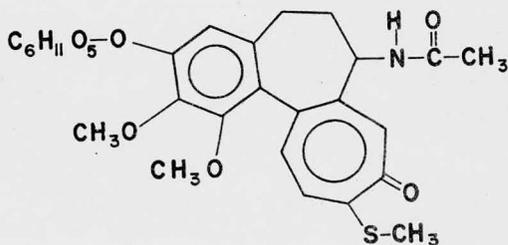
3 α -hidroxi-2 β -morfolin-5 α -pregnan-20-ona.

b) Compuestos misceláneos naturales.

Estos compuestos tienen actividad relajante muscular comparable a la de la mefenesina y el bencimidazol, sin embargo, su mecanismo de acción no es conocido.



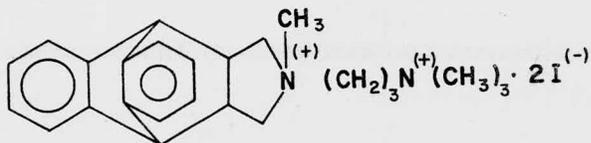
β -Eritroidina.



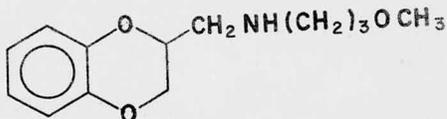
Tiocolchicosido

c) Estructuras misceláneas.

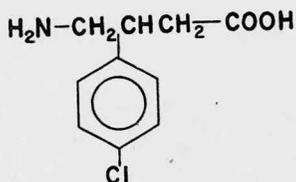
Se ha encontrado que estos fármacos producen relajación muscular, sin embargo, el mecanismo de acción por medio del cual actúan, no ha sido dilucidado claramente. (3)



Dimetoyoduro de 2-(3-dimetilaminopropil)-1,3,3a,4,9,9a-hexahidro-4,9- α -benceno-2H-benz [f] isoindol



2-(3 -metoxipropilaminometil)-1,4-benzodioxano.



Acido 4-amino-3-(p-clorofenil)-butírico.

CAPITULO QUINTO

DISCUSION Y OBSERVACIONES.

La relación estructura-actividad de los relajantes musculares, es hasta cierto punto difícil de entender, puesto que en la reacción con el receptor acetilcolínico, en sus fases de despolarización e inhibición, la estructura química de los fármacos se puede relacionar con la actividad farmacológica, a pesar de que aquí se encuentran las moléculas más complejas, sin embargo, en el bloqueo de las vías polisinápticas hay mucha confusión, debido a que en varios casos el mecanismo de acción es desconocido y las moléculas se modifican de forma irregular manteniéndose la misma actividad relajante. En algunos casos si se puede llevar a cabo una secuencia, como en la mefenesina, meprobamato, etc., sin embargo, la relación se pierde al cambiar al bencimidazol, compuestos sintéticos, etc.

En el grupo de los compuestos misceláneos, no se encuentra una relación de estructura que nos de la pauta para meditar la actividad. Esto lleva a concluir que en la reacción con el receptor acetilcolínico, se conoce el receptor, lo cual se explica por la gran semejanza que hay entre los fármacos estudiados de las dos fases y la acetilcolina.

En el caso del receptor de las vías polisinápticas en la médula espinal, hace suponer que hay varios receptores con diferentes

sitios activos, que pueden pertenecer a una parte de la molécula de acetilcolina. Esto se puede mostrar en un grupo de estructuras, ya que presentan una forma estructural parecida, y a pesar de que se quiten ciertos grupos funcionales, la actividad relajante se hace presente porque se sigue manteniendo la estructura básica. En esta explicación entran los fármacos como la mefenesina, succinato ácido de mefenesina, carbamato de mefenesina, metocarbamol, meprobamato, carisoprodol, etc.; esto mismo ocurre con los derivados del benzoxazol. Sin embargo, los compuestos sintéticos que a pesar de tener la actividad parecida a la mefenesina y al benzoxazol, sus estructuras son completamente diferentes, este aspecto refuerza la suposición de los diferentes receptores con varios sitios activos.

Los relajantes musculares tienen un gran valor en el tratamiento de intoxicaciones y enfermedades que presentan un aumento en la actividad motora. Son indicados para evitar fracturas óseas precedidas por el gran desarrollo de fuerza muscular incoordinada durante las convulsiones.

En la utilización de relajantes musculares, se debe tener presente, que en varias regiones de la musculatura esquelética no hay la misma sensibilidad ante estos fármacos. La musculatura respiratoria o partes de ella, son por lo general menos sensibles que otros músculos esqueléticos, pero la actividad de la musculatura respiratoria se puede inhibir al igual que la de los otros grupos musculares, por lo tanto, se puede contar con la posibilidad de una parálisis de la musculatura respiratoria.

CAPITULO SEXTO.

BIBLIOGRAFIA.

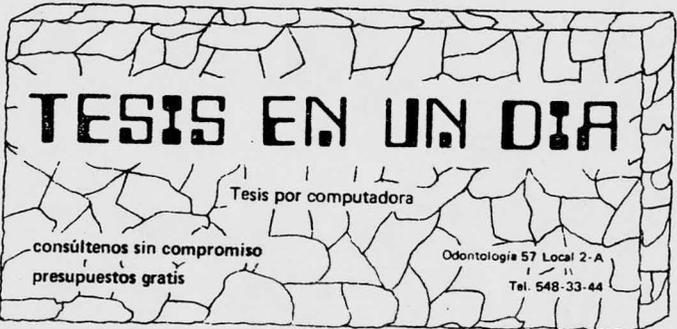
- 1.- Abrak M.H., Br. J. Anaesth, "Diazepam and Intraocular Pressure", 50 (8), (866), 1978.
- 2.- Allinger N.L. y col., traducido por Granados R., Meléndez E., - Sánchez V., "Química Orgánica"; Editorial Reverté, 3a. edición, España, 1975.
- 3.- Burger A. y col., "Medicinal Chemistry", Wiley-Interscience, 3a. edición, EUA, 1970.
- 4.- Cutting W.C., "Handbook of Pharmacology", Meredith Corporation, 4a. edición, N. York, 1967.
- 5.- Doam L., Chatten L., Journal Pharmaceutical Science, "Identification differentiation of Organic Medicinal Muscle Relaxant", - 54, (1605-08), 1965.
- 6.- Drill A. V., traducido por Alcántara G. y col., "Farmacología Médica", Editorial La Prensa Médica Mexicana, 1a. ed. México, - 1974.
- 7.- González I. J., "Introducción a la Física y Biofísica", Editorial Alhambra, S.A., 1a. edición, Madrid, 1975.
- 8.- Ham A.W., traducido por Folch A., "Tratado de Histología". Editorial Interamericana, S.A., 7a. edición, México, 1978.
- 9.- Haran K., y col., Clin Pharmacol, "Transplacental passage of -- Diazepam during labor: Influence of Uterine Contraction", 3 (5), (590-9), 1978.

CAPITULO SEXTO.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Abrak M.H., Br. J. Anaesth, "Diazepam and Intraocular Pressure", 50 (8), (866), 1978.
- 2.- Allinger N.L. y col., traducido por Granados R., Meléndez E., - Sánchez V., "Química Orgánica"; Editorial Reverté, 3a. edición, España, 1975.
- 3.- Burger A. y col., "Medicinal Chemistry", Wiley-Interscience, 3a. edición, EUA, 1970.
- 4.- Cutting W.C., "Handbook of Pharmacology", Meredith Corporation, 4a. edición, N. York, 1967.
- 5.- Doam L., Chatten L., Journal Pharmaceutical Science, "Identification differentiation of Organic Medicinal Muscle Relaxant", - 54, (1605-08), 1965.
- 6.- Drill A. V., traducido por Alcántara G. y col., "Farmacología Médica", Editorial La Prensa Médica Mexicana, 1a. ed. México, - 1974.
- 7.- González I. J., "Introducción a la Física y Biofísica", Editorial Alhambra, S.A., 1a. edición, Madrid, 1975.
- 8.- Ham A.W., traducido por Folch A., "Tratado de Histología". Editorial Interamericana, S.A., 7a. edición, México, 1978.
- 9.- Haran K., y col., Clin Pharmacol, "Transplacental passage of -- Diazepam during labor: Influence of Uterine Contraction", 3 (5), (590-9), 1978.

- 10.- Hidalgo M.C., "Aspectos Bioquímicos de Interés Farmacológico", CECSA, 1a. edición, México, 1977.
- 11.- Hidalgo M.C., "Farmacia Química", Editorial Alhambra, S.A. 1a. edición, Madrid, 1969.
- 12.- Kuschinsky G., Lüllmann H., traducido por Vallvé L. C., "Manual de Farmacología", Editorial Marín, S.A., 5a. ed., Colombia, 1975.
- 13.- Liljequist R. y col., Eur J Clin Pharmacol, "Effect of Diazepam and Chlorpromazine on Memory functions in man", 13 (5), (339-43), 1978.
- 14.- Mattila M. J. y Col., Arch Int Pharmacodyn Ther, "Actions and Interactions with Alcohol of Drugs on Psychomotor skills", 234 (2), (236-46), 1978.
- 15.- Meyer M.C. y col., Journal Pharmaceutical Science, "Relative Bioavailability of Meproamate Tablets in Humans", 67 (9), (1290-3), 1978.
- 16.- Moore D.C., JAMA, "Toxic Effects of Local Anesthetics", 240 (5), (434), 1978.
- 17.- Sam J., Plampin J., Journal Pharmaceutical Science, "Benzoxazoles: Potent skeletal muscle relaxant", 53, (538-43), 1964.



TESIS EN UN DIA

Tesis por computadora

consúltenos sin compromiso
presupuestos gratis

Odontología 57 Local 2-A
Tel. 548-33-44